



# I PROGRAMMI DI SCREENING ONCOLOGICI DEL VENETO

Rapporto 2014-2015

Regione del Veneto  
Assessorato alle Politiche Sanitarie

Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria  
Coordinamento Regionale Screening Oncologici







## **A cura di:**

Adriana Montaguti, Chiara Fedato, Manuel Zorzi, Anna Turrin,  
Susanna Baracco  
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; A.M. Bettega, N. Scmazzon -  
ULSS 5; B. Coria - ULSS 6; A. Grillo - ULSS 7; G. Diacono - ULSS 8;  
L. Laurino, L. Finotto - ULSS 9; A. Favaretto - ULSS 10; M. Lorio,  
F. Zago - ULSS 12; A. Montaguti - ULSS 13; M.L. Polo - ULSS 14; F. Ortu,  
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; K. Grego - ULSS 21;  
G. Martello - 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;  
A.M. Bettega, N. Scmazzon - ULSS 5; B. Coria - ULSS 6; A. Grillo -  
ULSS 7; O. Bertipaglia, G. Diacono - ULSS 8; C. M. Weiss, M.D. Pedone,  
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; S. Brunelli, F. Caumo, M.C. Chioffi, I. Lucchi - ULSS 20; K. Grego  
- ULSS 21; G. Martello - ULSS 22.

## **Programma di screening coloretale**

R. Mel, A. Tison, B. Germanà - ULSS 1; M. Cecchet - ULSS 2; M. Minuzzo  
- ULSS 3; S. Saccon - ULSS 4; A.M. Bettega, N. Scmazzon - ULSS 5;  
B. Coria - ULSS 6; A. Grillo - ULSS 7; G. Diacono - ULSS 8; H. H. Salvat,  
M.D. Pedone, C. Piovesan - ULSS 9; A. Favaretto - ULSS 10; F. Zago -  
ULSS 12; A. Montaguti - ULSS 13; M.L. Polo - ULSS 14; F. Ortu,  
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, I. Lucchi - ULSS 20; K. Grego - ULSS 21;  
G. Martello - ULSS 22.

## **Progetto grafico**

Evidenzia immagine&comunicazione - Belluno

## **Stampa**

CLEUP - Padova  
Agosto 2017

## **Regione Veneto**

Area Sanità e Sociale  
Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria  
CRSO - Coordinamento Regionale Screening Oncologici  
Dorsoduro 39/A - 30123 Venezia  
crso@regione.veneto.it  
[www.regione.veneto.it/web/sanita/screening-oncologici](http://www.regione.veneto.it/web/sanita/screening-oncologici)

## 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 2015 gli inviti ai tre programmi sono stati superiori a un milione e le persone che hanno eseguito il test proposto sono state più di 720.000. 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 2014-2015; 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. 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 (ULSS precoci), ora un nuovo studio mette in evidenza anche una riduzione dell'incidenza della malattia.

Analogamente, dal confronto tra i tassi di mortalità complessiva per tumore alla mammella nelle ULSS precoci rispetto alle ULSS in cui il programma è stato avviato più tardi (ULSS tardive) è emersa una differenza statisticamente significativa dei tassi di mortalità a partire dagli ultimi anni di studio che, limitando l'analisi della mortalità basata sull'incidenza, risulta pari al 16%.

Si tratta di prime evidenze dell'impatto degli screening sulla salute della popolazione che, oltre ad essere motivo di grande soddisfazione, devono 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;
- l'estensione fino ai 74 anni di età dello screening mammografico;
- 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

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
Normativa	6
Caratteristiche degli screening	7
Attività di coordinamento	8
Valutazione dello stato di realizzazione degli screening e monitoraggio degli indicatori di processo	8
Formazione	9
Gruppi di lavoro regionali	10
Collaborazioni e ricerca operativa	12
I Piani Regionali di Prevenzione	13
Sistema Informativo degli Screening Oncologici	14
<b>LO SCREENING CERVICALE</b>	<b>17</b>
1 I risultati dei programmi di screening con Pap test 2014	18
2 I risultati dei programmi di screening con Pap test 2015	32
3 Attivazione del nuovo programma di screening cervicale su base regionale	48
4 I risultati del primo anno di attività dello screening cervicale con il Test HPV-DNA	56
5 I risultati 2014 dei programmi pilota di screening con HPV	66
6 Attività dei gruppi di lavoro regionali dello screening cervicale	80
<b>LO SCREENING MAMMOGRAFICO</b>	<b>83</b>
1 I risultati dei programmi di screening anno 2014	84
2 I risultati dei programmi di screening anno 2015	96
3 Linee di lavoro 2015-2016	110
4 Valutazione dell'impatto dello screening mammografico sulla mortalità per tumore della mammella	112
<b>LO SCREENING COLORETTALE</b>	<b>121</b>
1 I risultati dei programmi di screening anno 2014	122
2 I risultati dei programmi di screening anno 2015	136
<b>I PROGRAMMI DI SCREENING VISTI DA PASSI</b>	<b>155</b>
1 Screening neoplasia del collo dell'utero	156
2 Screening neoplasia della mammella	162
3 Screening neoplasia del colon retto	168
4 Promozione degli screening	174
<b>APPENDICE</b>	<b>177</b>
Tavola 1 - Screening cervicale: estensione degli inviti, tassi di adesione corretti, donne esaminate, 2013-2015, 25-64 anni	178
Tavola 2 - Screening mammografico: estensione degli inviti, tassi di adesione corretti, donne esaminate, 2014-2015, 50-69 anni	179
Tavola 3 - Screening mammografico: tasso di richiami e neoplasie identificate 2014 - 2015	180
Tavola 4 - Screening coloretale: estensione degli inviti, tassi corretti di adesione e tassi di identificazione 2015-2014, 50-69 anni	181
Tavola 5 - Screening coloretale: Lesioni e tassi di identificazione ai primi esami ed esami successivi, anni 2015-2014	182
<b>REFERENZE BIBLIOGRAFICHE</b>	<b>185</b>

# **INTRODUZIONE**

## Normativa

Nel 1996 sono state pubblicate le Linee Guida della Commissione Oncologica Nazionale sugli Screening Oncologici<sup>1</sup> 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 coloretale dal 2001 sono compresi fra i Livelli Essenziali di Assistenza<sup>2</sup>. La Legge 138 del 2004 ha dato ulteriore impulso alla diffusione degli screening a livello nazionale<sup>3</sup>.

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<sup>4</sup> 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<sup>5</sup>.

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<sup>6</sup>.

Con DGR n. 749 del 14 maggio 2015<sup>7</sup> è stato approvato il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, in linea con il Piano Nazionale, che oltre a dare continuità alle attività in corso, avviate con il precedente Piano Regionale della Prevenzione, conferisce più forza alla scelta 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 e pone alcuni nuovi obiettivi:

1. L'estensione in tutte le Aziende ULSS dello screening mammografico alle donne in fascia di età 70-74 anni;
2. La 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 cui non si poteva non associare quello relativo al tumore del colon retto;
3. 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 come indicato nella DGR n. 760 del 14 maggio 2015<sup>8</sup>.

## 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<sup>3, 9-11</sup>. 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. Vanno inoltre realizzati utilizzando le risorse a disposizione nel modo più efficiente possibile.

Il fatto che gli screening siano attivamente offerti a persone sane, o che si ritengono tali, obbliga a un'attenzione alla qualità superiore a quella comunemente accettata per altri interventi, qualità sia del test che di tutto il percorso diagnostico-terapeutico.

Per garantire la qualità è necessaria la valutazione continua di tutte le fasi della procedura di screening e questo presuppone che tali fasi siano adeguatamente analizzate, definite e uniformate e che vengano raccolte informazioni in maniera sistematica e standardizzata in base ad indicatori di riferimento validati. In questo modo si può disporre di dati confrontabili e scientificamente affidabili sull'efficacia dei programmi.

Naturalmente, per raggiungere e mantenere buoni livelli di qualità è essenziale la formazione continua di tutti gli operatori coinvolti.

Altra peculiarità, infine, 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*). Con DGR 1736 del 2 novembre 2016<sup>12</sup> è stato consolidato l'assetto organizzativo dei Programmi di screening proposto nel 2014. A livello centrale l'attività di coordinamento è svolta dalla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria, attraverso il Coordinamento Regionale Screening Oncologici (CRSO) che subentra al Registro Tumori del Veneto (RTV) per i compiti di coordinamento dei programmi aziendali, monitoraggio degli indicatori di qualità, supporto tecnico-scientifico alle singole Aziende, formazione del personale e produzione di documenti di indirizzo.

Di seguito accenniamo ad alcune linee di lavoro comuni ai tre screening realizzate nel 2014-15. Nelle sezioni dedicate a ciascuno screening approfondiremo altre attività di supporto alla gestione dei programmi.

### Valutazione dello stato di realizzazione degli screening e monitoraggio degli indicatori di processo

Il CRSO realizza le survey annuali tramite la compilazione per ciascuna ASL delle schede riassuntive delle attività svolte. Queste schede sono utilizzate sia per il rapporto regionale sia, inviate in copia al Ministero, per quello nazionale.

Sono state realizzate attività di monitoraggio su aspetti specifici, quali:

- in collaborazione con il Registro Tumori, valutazione dell'impatto dei programmi di screening sui diversi indicatori epidemiologici (mortalità specifica, sopravvivenza, distribuzione per stadio alla diagnosi, i cambiamenti nell'approccio terapeutico, etc.);
- valutazione del follow up degli adenomi nello screening colorettaile;
- valutazione delle complicanze della colonscopia;
- valutazione dei tumori della mammella in stadio T2+ in donne ad esami successivi di screening.

Inoltre, vengono curati la stesura, la stampa e l'invio del Rapporto annuale alle A.ULSS: Direttori Generali, Direttori Sanitari, Responsabili dei programmi di screening ed operatori. Il Rapporto raccoglie i risultati dei singoli programmi, la loro valutazione e illustra le principali linee di lavoro in corso.

Alle A.ULSS i risultati sono restituiti, oltre che attraverso il rapporto, anche tramite tre incontri annuali regionali, uno per programma di screening, in cui sono presentati e discussi con gli operatori delle aziende i risultati dei singoli programmi del Veneto.

Il CRSO ha il compito di fornire ai servizi regionali i dati sui principali indicatori dei programmi di screening per valutazioni locali, per rispondere a richieste di dati del Ministero e per la valutazione dei Direttori Generali.

### Formazione

L'attuazione dei programmi di screening aziendali coinvolge più di mille operatori delle ASL del Veneto: personale sanitario, tecnico e amministrativo. Sulla base di varie delibere regionali e delle raccomandazioni del Ministero della Salute, vengono organizzati ogni anno corsi di formazione per il personale delle ASL. I corsi possono riguardare

dall'introduzione agli screening per i nuovi operatori ad argomenti specifici per le diverse aree specialistiche (es. radiologia, ginecologia, endoscopia digestiva, anatomia patologica, comunicazione con gli utenti). Nel 2015 sono stati realizzati i 7 eventi, accreditati ECM, indicati in Tabella 2 dedicati alla formazione di tutto il personale delle Aziende all'introduzione del test HPV come test di screening.

Tabella 1

Provincia	Data	ULSS
Belluno	29/01/2015	1 Belluno; 2 Feltre
Treviso	02/02/2015	7 Pieve di Soligo; 8 Asolo; 9 Treviso
Venezia	10/02/2015	10 Veneto Orientale; 12 Venezia; 13 Dolo-Mirano; 14 Chioggia
Vicenza	20/02/2015	3 Bassano del Grappa; 4 Alto Vicentino; 5 Ovest Vicentino; 6 Vicenza
Verona	25/02/2015	20 Verona; 21 Legnago; 22 Bussolengo
Rovigo	10/03/2015	18 Rovigo; 19 Adria
Padova	24/03/2015	15 Alta Padovana; 16 Padova; 17 Este

Inoltre, sono stati organizzati 10 eventi formativi accreditati ECM, 3 dei quali sotto forma di formazione sul campo, e precisamente:

- 20.03.2015: "Confronto Interistituzionale in patologia cervico-vaginale da screening", formazione sul campo;
- 13.05.2015: "Lesioni Mammarie Screen Detected: casistica cito-istologica al microscopio multi-test con video-proiezione simultanea";
- 23.06.2015: "Incontro sul Controllo di Qualità nella diagnosi in colposcopia; valutazione e discussione dei risultati del test nel portale Web";
- 10.08.2015: "Confronto Interistituzionale immunoistochimico in patologia mammaria da screening 2015", formazione sul campo;
- 31.07.2015: "Confronto Interistituzionale in patologia cervico-vaginale da screening 2015", formazione sul campo;
- 22.10.2015: "Confronto Interistituzionale in patologia cervico-vaginale da screening 2015", evento residenziale;
- 03.11.2015: Riunione programma di screening cervicale;
- 27.11.2015: "8° Confronto Interistituzionale Cito-istologico in patologia mammaria da screening 2015";
- 01.12.2015: Riunione programma di screening mammografico;
- 01.12.2015: Riunione programma di screening colo rettale;

per un totale di 191 ore di formazione e 1280 partecipanti.

### Gruppi di lavoro regionali

Da alcuni anni sono attivi, all'interno dei percorsi dei programmi di screening cervicale, mammografico e coloretale, Gruppi Regionali di Lavoro per la promozione della qualità degli screening, composti dagli specialisti dei rispettivi settori e coordinati dal CRSO.

Con DGR n. 926 del 22.6.2016<sup>13</sup> sono stati formalizzati quelli storicamente attivi:

- nello screening cervicale:
  - Gruppo dei patologi per la qualità diagnostica in citologia e istologia, coordinato dal dr. Romano Colombari (UOC Anatomia Patologica Azienda, ULSS 20);
  - Gruppo dei ginecologi per la qualità della colposcopia e del trattamento, coordinato dal dr. Gianpiero Fantin (UO Ginecologia, Azienda ULSS 7);
- nello screening mammografico:
  - Gruppo dei patologi per la qualità diagnostica in citologia e istologia, coordinato dal dr. Antonio Rizzo (UO Anatomia Patologica, Azienda ULSS 8);
  - Gruppo dei radiologi per la qualità della diagnosi, coordinato dalla dr.ssa Elisabetta Tosi (UO Radiologia, Azienda ULSS 16);
- nello screening colo rettale:
  - Gruppo dei patologi per la qualità diagnostica istologica, coordinato dal dr. Antonio Scapinello (UO Anatomia Patologica, Azienda ULSS 8);
  - Gruppo degli endoscopisti e gastroenterologi per la qualità della diagnosi e del trattamento endoscopico, coordinato dal dr. Erik Rosa Rizzotto (UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda ULSS 16).

Questi, inoltre, sono stati implementati con alcuni nuovi gruppi:

- Gruppo dei laboratoristi, coordinatore dr.ssa Maria Grazia Epifani (ULSS 16 – Azienda Ospedaliera di Padova);
- Gruppo dei Chirurghi coloretali, coordinatore dr. Mario Godina (Direttore U.O.C. Chirurgia Osp. Di Dolo ULSS 13);
- Gruppo degli specialisti per la gestione dei soggetti ad alto rischio di tumore, coordinamento Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria.

I Gruppi Regionali di Lavoro, con il Coordinamento Regionale Screening Oncologici, si propongono di mantenere e migliorare lo standard qualitativo dei programmi di screening all'interno delle Aziende ULSS della Regione ed hanno lo scopo di:

- promuovere, mantenere ed integrare la rete che si è già venuta a creare nel corso degli anni tra le Anatomie Patologiche, le Ginecologie, le Radiologie, le Endoscopie e i Laboratori delle Aziende ULSS della Regione;
- promuovere e stabilire contatti e confronto con esperienze di altre Regioni;
- promuovere la qualità dei programmi anche mediante programmi/progetti ad hoc;
- favorire il confronto interdisciplinare fra le diverse esperienze anche attraverso il supporto alla divulgazione dei risultati;
- favorire attività di formazione ed aggiornamento continuo degli operatori;
- promuovere ogni altra iniziativa tendente alla qualificazione dell'attività di screening;
- promuovere l'ottimizzazione e l'omogeneizzazione delle procedure clinico-diagnostiche.

I Referenti vengono eletti dai componenti dei rispettivi gruppi e restano in carica tre anni.

La partecipazione alle attività dei Gruppi di Lavoro rientra nelle attività istituzionali, in quanto propedeutica all'ottimizzazione e omogeneizzazione delle procedure e al miglioramento continuo della qualità.

Ogni Azienda ULSS deve fornire/indicare l'adesione di almeno uno specialista per settore, fatta salva la libera partecipazione di tutti coloro che operano a vario titolo all'interno o in collaborazione con programmi di screening oncologici in base alle tematiche trattate.

Alcuni Gruppi di Lavoro specialistici hanno già sviluppato, nel corso degli ultimi anni, documenti di consenso, protocolli operativi e altra tipologia di documenti; attualmente è in itinere da parte di alcuni Gruppi la stesura e l'aggiornamento di altri protocolli. I documenti fino ad ora redatti allo scopo di mantenere e migliorare lo standard qualitativo dei programmi di screening all'interno delle Aziende ULSS della Regione già recepiti con DGR n. 926 del 22.6.2016<sup>3</sup>, e che, pertanto, sono documenti di riferimento per le attività regionali di screening sono:

- Linee di Indirizzo del Gruppo Regionale dei Patologi dei programmi di Screening Mammografico;
- Linee di indirizzo del Gruppo Regionale dei Patologi dei programmi di Screening Cervicale;
- Raccomandazioni regionali per la diagnosi anatomico-patologica nello screening per il tumore del colon retto del Gruppo Regionale dei Patologi dei programmi di Screening Colorettales;
- Linee di Indirizzo del Gruppo Regionale dei Ginecologi dei programmi di Screening Cervicale;
- Linee di Indirizzo del Gruppo Regionale degli Endoscopisti e Gastroenterologi dei programmi di Screening Colorettales;
- Promozione di iniziative divulgative e di campagne informative in ambito di prevenzione oncologica.

### Collaborazioni e ricerca operativa

Il Coordinamento Regionale Screening:

- adempie al debito informativo verso il Ministero che richiede di produrre gli indicatori per valutare il rispetto dei LEA previsti nel Patto della Salute 2010-12 (Intesa Stato Regioni del 3/12/09);
- partecipa ai direttivi e a diversi gruppi di lavoro dell'Osservatorio Nazionale Screening<sup>14</sup>, GISCi<sup>15</sup>, GISCoR<sup>16</sup> e GISMa<sup>17</sup>;
- conduce la survey nazionale delle attività di screening colorettales per conto dell'Osservatorio Nazionale Screening: raccoglie ed esegue l'analisi degli indicatori per il monitoraggio delle attività svolte e per la produzione di indicazioni utili alle programmazioni regionali; produce per ciascuna Regione una serie di tabelle riportanti i risultati degli indicatori principali per i singoli programmi aziendali, messi a confronto con la media regionale e la media nazionale; elabora e predispone i dati da presentare al Convegno nazionale dell'ONS;
- produce, in collaborazione con il Registro Tumori e il SER, studi scientifici e analisi a supporto della programmazione.

Nel corso del 2015 il CRSO:

- ha coordinato insieme al Ministero della Salute un gruppo di lavoro composto da un numero ristretto di Regioni, nell'ambito dell'istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli screening oncologici (Datawarehouse nazionale screening);
- ha contribuito alla produzione del documento di indirizzo, Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV.

Inoltre, esso ha coadiuvato la partecipazione di alcuni programmi aziendali nella partecipazione a studi multicentrici, tra i quali:

- lo studio IMPACT, sull'impatto dello screening mammografico, cervicale e colorettales 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 che si conclude nel 2017;
- 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 che si conclude a luglio 2016.

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<sup>17</sup>, 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:

1. 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<sup>6</sup>, 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.
2. La 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. Affrontando questo tema è risultato doveroso affrontare, con le stesse modalità, anche l'analogo problema relativo al tumore del colon retto.

3. 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 coloretale, 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<sup>18</sup> 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 programmi 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.

### Sistema Informativo degli Screening Oncologici

Ad oggi la Regione del Veneto si avvale di un unico applicativo software per la gestione degli screening oncologici e per lo screening cardiovascolare, utilizzato da tutte le segreterie degli screening delle aziende ULSS e da alcune unità operative specialistiche come le radiologie e gli ambulatori ginecologici.

Il sistema è integrato per l'invio delle work list e per la ricezione dei referti con i principali gestionali coinvolti nel processo degli screening oncologici, quali Anatomie Patologiche, Laboratori Analisi e Radiologie, nonché con l'Anagrafe Unica Regionale.

Le novità principali sono l'ampliamento con il "modulo HPV" per lo screening cervicale e l'implementazione del nuovo modulo per la gestione degli screening cardiovascolari.

Nel corso dell'anno 2015 sono state realizzate le seguenti attività:

- attivazione del modulo per la gestione dello screening cardiovascolare per 11 aziende ULSS della Regione del Veneto e 11 Asl extra-Veneto;
- attivazione del modulo HPV-DNA per lo screening cervicale, presso tutte le aziende ULSS della Regione del Veneto con centri HUB HPV presso le ULSS n. 9 di Treviso, n. 16 di Padova e n. 20 di Verona e con centro di refertazione triage pap test presso la ULSS n. 4 Alto Vicentino;
- attivazione dell'integrazione in modalità HL7 tra screening cervicale e:
  - centri HUB per la refertazione dei test HPV di 1° livello per tutte le ULSS;
  - sistema gestionale Anatomia Patologica della ULSS n. 4 per la refertazione dei pap test di triage per tutte le ULSS;
  - sistemi gestionali di Anatomia Patologica per la refertazione dei pap test di 1° livello per le ULSS n. 4 Alto Vicentino, n. 9 di Treviso, n. 16 di Padova e n. 20 di Verona;
- attivazione dell'integrazione in modalità HL7 tra screening mammografico e dipartimentale di radiologia per la refertazione di 1° livello presso la ULSS n. 7 di Pieve di Soligo;
- implementazione della funzionalità di merge anagrafico;
- prosecuzione del progetto trial "studio Tailored Breast Screening" con le ULSS 4 e 13 per lo screening mammografico;
- prosecuzione del progetto trial "HPV mRNA" con la ULSS 17.

È stato inoltre implementato il "Sistema Rete Mammografica" che, attraverso un'infrastruttura aderente agli standard del Fascicolo Sanitario Elettronico regionale, consente di ottimizzare l'organizzazione delle letture delle mammografie e di rendere disponibili le immagini delle precedenti mammografie per tutte le donne residenti nel territorio delle aziende ULSS appartenenti alla rete. Il Sistema è attivo presso le ULSS n. 21 di Legnago, n. 3 di Bassano del Grappa, n.5 Ovest Vicentino e presso l'Istituto Oncologico Veneto.

Tabella 2: Responsabili dei programmi di screening oncologici del Veneto, 2016.

	Screening cervicale	Screening mammografico	Screening coloretale
Azienda ULSS N. 1 Belluno	Fabio Soppelsa	Fabio Soppelsa	Fabio Soppelsa
Azienda ULSS N. 2 Feltre (BL)	Mauro Soppelsa	Mauro Soppelsa	Mauro Soppelsa
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)	Rinaldo Zolin	Rinaldo Zolin	Rinaldo Zolin
Azienda ULSS N. 6 Vicenza	Ennio Cardone	Ennio Cardone	Ennio Cardone
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	Giovanni Gallo	Giovanni Gallo	Giovanni Gallo
Azienda ULSS N. 10 Veneto Orientale (VE)	Luigi Nicolardi	Luigi Nicolardi	Luigi Nicolardi
Azienda ULSS N. 12 Veneziana	Melania Lorio	Melania Lorio	Melania Lorio
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)	Maurizio Forni	Maurizio Forni	Maurizio Forni
Coordinamento: Adriana Montaguti, Chiara Fedato, Manuel Zorzi, Anna Turrin Coordinamento Regionale Screening Oncologici - CRSO			

# **LO SCREENING CERVICALE**

1

I RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING  
CON PAP TEST 2014

## Premesse

In base ai dati del Registro Tumori, si stima che nel 2015 in Veneto i nuovi casi di tumore invasivo del collo dell'utero siano stati poco più di 191. Nel 2014 i decessi per tale causa sono stati 33<sup>17</sup>. 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 anomalie, 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<sup>8</sup>.

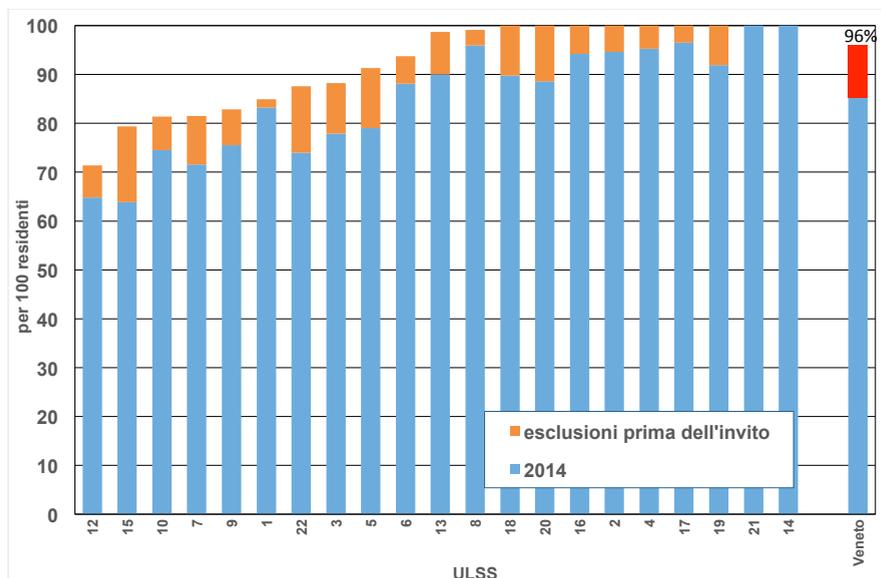
A partire dal 2009 sono stati attivati nelle ULSS delle province di Padova e Rovigo dei progetti pilota che utilizzano per il primo livello di screening il test per la ricerca del DNA dei tipi ad alto rischio del Papillomavirus umano (HPV). Inoltre da fine 2011 l'ULSS 12 ha realizzato una sperimentazione, 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 e adesione agli inviti

A inizio 2014 lo screening cervicale era presente in tutte le 21 ULSS della Regione, con una popolazione bersaglio di 1.361.030 donne di età compresa tra i 25 ed i 64 anni. Nel 2014 sono state invitate 394.073 donne, cioè l'85,2% della popolazione obiettivo annuale. Tale percentuale sale però al 96% 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 01.01.2014. Questa scelta può avere artificialmente 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.

Il 2014 continua a mantenere un livello ottimale di estensione, in linea con l'andamento 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 ha garantito la regolare offerta del test a tutta la popolazione (*Figura 1 e Tavola 1 in Appendice*). La chiave di lettura più appropriata rimane comunque l'analisi dei risultati di ciascun programma nel tempo.

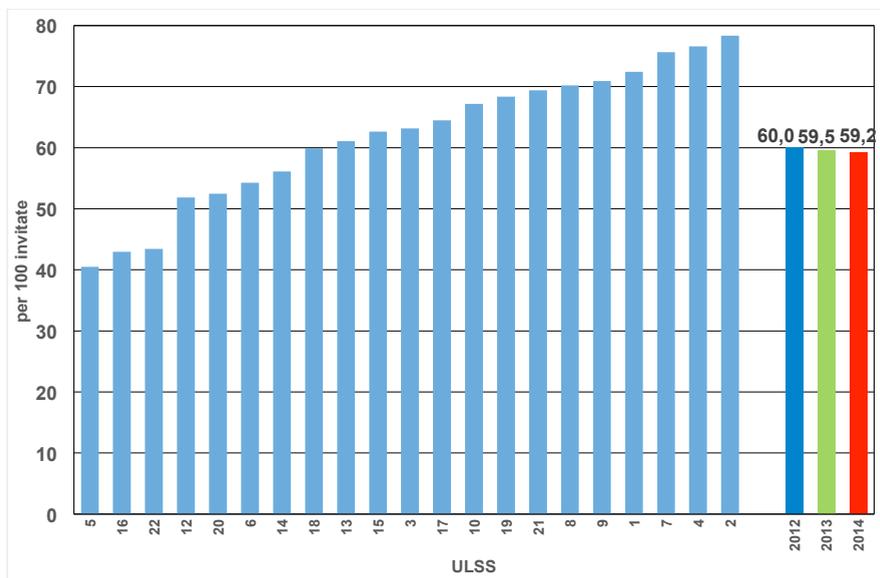
Figura 1: Estensione degli inviti nel 2014.



## Adesione

Nel 2014 l'adesione grezza, cioè il rapporto tra le donne esaminate e quelle invitate, varia dal 38% al 73%, con una media regionale del 53%, inalterata rispetto al dato del 2013. Lo standard minimo per l'accreditamento regionale ( $\geq 40\%$ ) è stato raggiunto da tutte le ULSS, ad eccezione delle ULSS 5, 16, 22. 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 2). C'è però una diversa capacità da parte dei programmi di identificare questa quota di donne. Il dato regionale (59,2%) non subisce variazioni rispetto al biennio precedente. Nella Tavola 1 in Appendice sono confrontati donne esaminate e tassi corretti di adesione nel 2014 con gli analoghi dati relativi al biennio precedente.

Figura 2: Tassi corretti di adesione all'invito 2014.



L'analisi dell'adesione per età mostra un trend crescente: dal 51,3% nella classe 25-29 anni al 65,1% nelle 60-64enni. Come nel 2013, 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

I tempi di attesa nel 2014 non subiscono variazioni rispetto al 2013, con il 61,8% delle risposte negative inviate alle donne entro 30 giorni dall'esecuzione del test (*Tabella 1*). Tale risultato regionale rimane comunque lontano dallo standard di riferimento (>80%), e sei programmi hanno superato i 30 giorni di attesa in più del 40% delle risposte (ULSS 6, 10, 14, 20, 22).

I tempi di attesa per l'esecuzione delle colposcopie registrano un leggero miglioramento: infatti la proporzione di donne a cui viene offerta la colposcopia entro 56 giorni dalla refertazione del Pap test positivo passa dall'86,3% all'89,7%; solo in due programmi si sono superati i 56 giorni in più del 25% dei casi (ULSS 5 e 8).

Tabella 1: Tempi della procedura di screening.

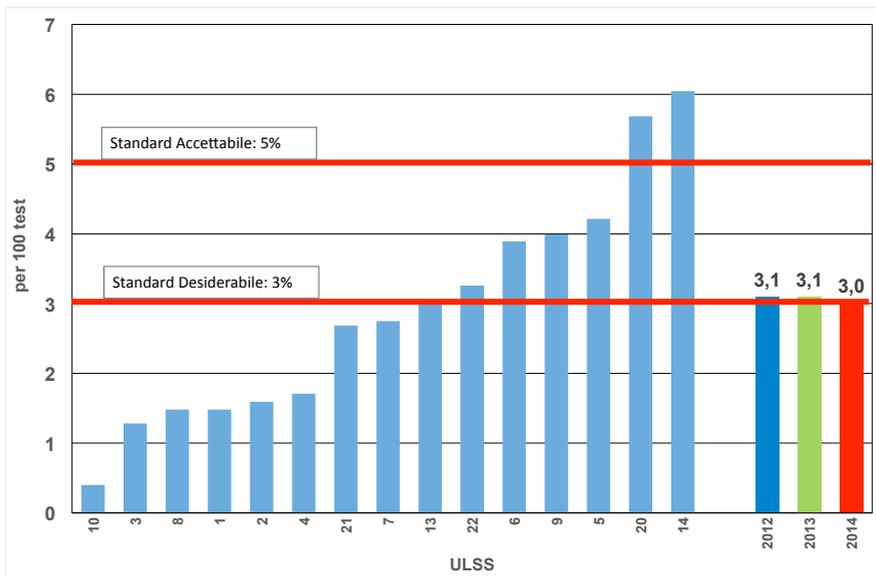
	Media 2014	Media 2013	Media 2012	Range 2014	Standard GISCI
Risposta al Pap test negativo: % entro 30 gg	61,8%	61,4%	63%	(0,5 - 100%)	80% entro 30 gg
Tempo dalla refertazione del Pap test alla colposcopia: % entro 56 gg	89,7%	86,3%	84,1%	(53 - 92,9%)	90% entro 56 gg

### Ripetizione del Pap test: test inadeguati e altre ripetizioni

Nel 2014 il tasso medio regionale di test inadeguati è in linea con quanto registrato nel biennio precedente (*Figura 5*), risultando conforme allo standard desiderabile GISCI del 3%. Rimangono solo due ULSS che superano il 5%, limite necessario per l'accreditamento regionale.

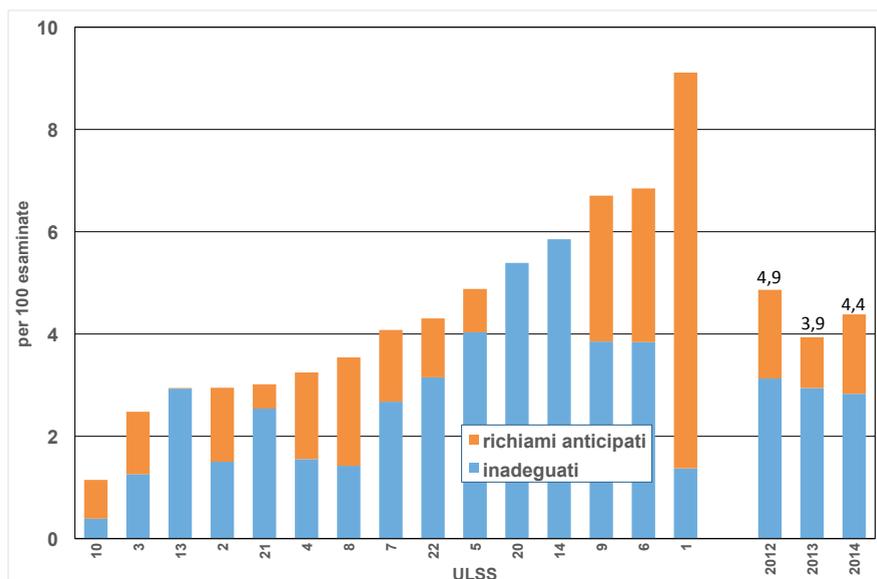
Si osserva un calo dell'adesione alla ripetizione: il test è stato infatti ripetuto dal 74,6% delle donne richiamate. Una donna su quattro richiamata a ripetere il test non lo ripete (25%). In altre parole, pur avendo inizialmente aderito all'invito, non riceve nessuna diagnosi e si può definire "persa" ai fini del programma di screening, risultando una criticità sia per le utenti che per i servizi.

Figura 3: Proporzione di test inadeguati.



Diversamente da quanto previsto dalle procedure, una piccola quota di donne con Pap test con esito negativo viene invitata prima dei tre anni: lo 0,7% delle donne esaminate. La ripetizione è dovuta principalmente a donne con Pap test inadeguato (2,9%) o ASC-US (0,8%). Complessivamente la quota di richiami anticipati sul totale delle donne esaminate nel 2014 è pari al 4,4% (Figura 4), non si discosta dal dato regionale dell'anno precedente ed è in linea con l'ultimo dato nazionale disponibile (Italia 2013: 4,1%).

Figura 4: Donne con indicazione a ripetere l'esame prima di 3 anni.



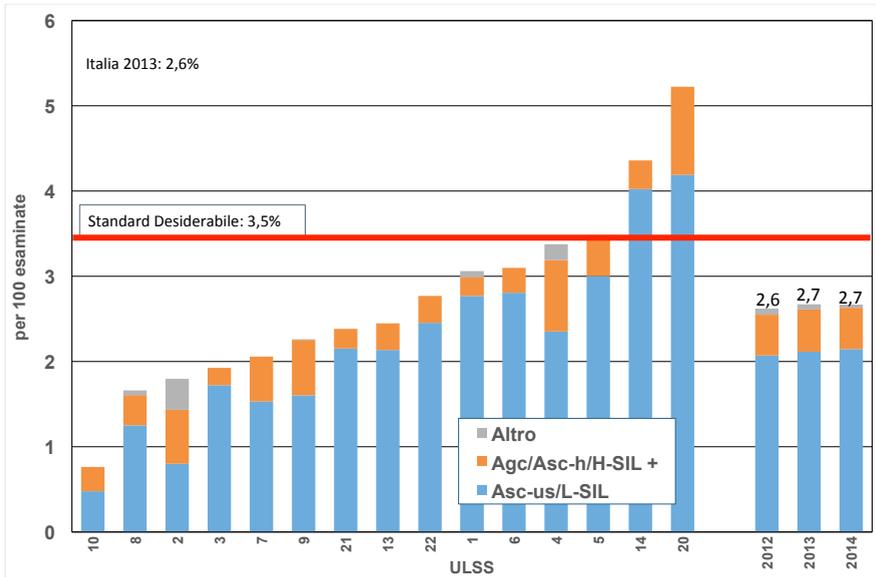
## Invii in colposcopia

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 i costi economici. In riferimento ai dati epidemiologici ci si attende, inoltre, che la variabilità territoriale del numero di lesioni identificate sia piuttosto bassa.

Nel 2014 sono risultati positivi 5.481 test. Il numero di donne che risultano inviate a colposcopia è, invece, 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.

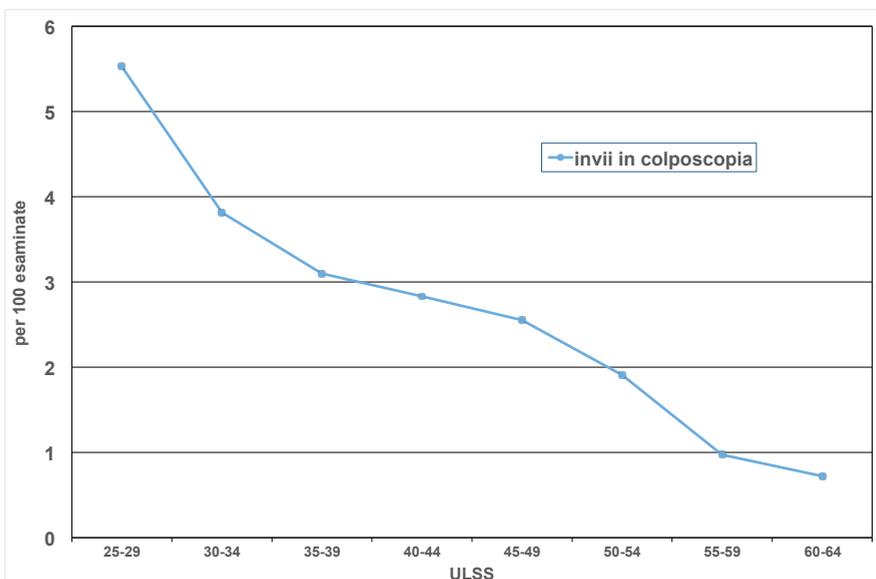
Il tasso medio regionale di invii in colposcopia, pari al 2,7%, è conforme allo standard desiderabile ed in linea con la media dei programmi italiani (Figura 5)<sup>29</sup>.

Figura 5: Proporzione di donne inviate in colposcopia per motivo di invio.



La Figura 6 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 6: 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	4.168		347	
Aderenti centro screening	3.970	95,2	332	95,7
Italia 2013		87,9		92,3
Standard GISCI	Desiderabile ≥ 90% Accettabile ≥ 80%		Desiderabile ≥ 95% Accettabile ≥ 90%	

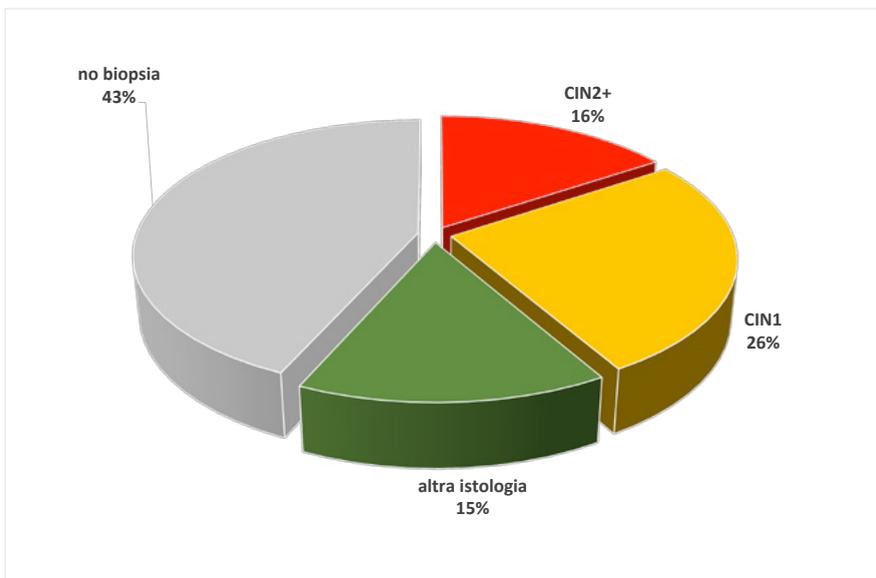
Sia l'adesione alla colposcopia per tutte le classi citologiche sia l'adesione per i casi HSIL+ restano invariate rispetto al 2013. Per entrambi gli indicatori, i valori sono superiori allo standard desiderabile e alle medie nazionali 2013 (Tabella 2).

## I risultati e la qualità della coloscopia

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 coloscopista, cui compete la decisione di eseguire una biopsia e la scelta della zona da biopsiare. Come nel biennio precedente, ogni 1000 donne screenate, 14 eseguono una biopsia; continua a persistere un'elevata variabilità tra ULSS (range: 2 - 28).

La Figura 7 mostra i risultati delle coloscopie: la biopsia è stata effettuata nel 56,7% dei casi.

Figura 7: Risultati delle coloscopie (n = 3.969).



La Tabella 3 mostra la correlazione cito-istologica dei Pap test.

Ogni 100 biopsie eseguite, 73 hanno identificato una lesione pari a CIN1 o più grave (CIN1+): il valore predittivo positivo (VPP) di biopsia per lesione CIN1+ è quindi del 73,4%, in lieve flessione rispetto al 2013 (74,2%).

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 377 lesioni istologiche CIN2+, tra cui 4 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 48 su cui non risulta essere stata nemmeno effettuata la biopsia. Quest'ultima parte di casistica diminuisce rispetto all'anno precedente, tuttavia si raccomanda ai programmi di effettuare un'attenta valutazione di questi casi.

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

CITOLOGIA	ISTOLOGIA					Non eseguita Biopsia	TOTALI
	Ca Invasivo	AdenoKa CIN2 CIN3	CIN1	Inadeguato	Altra istologia		
CTM/Ca inv.	4	3	1	0	0	1	9
HSIL	8	209	48	2	33	23	323
LSIL	0	199	778	20	286	1.083	2.366
ASC-H	2	119	52	4	51	41	269
ASCUS/ASC-US	1	50	131	8	114	462	766
AGUS/AGC	7	14	12	3	62	24	122
ALTRO	1	5	8	0	15	85	114
TOTALI	23	599	1.030	37	561	1.719	3.969

### 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+ (57,6 %).

Il VPP di una citologia ASC-US+ per una lesione CIN2+ risulta essere del 16%, il che significa che complessivamente 84 donne su 100 sono state inviate a fare la colposcopia inutilmente. Il VPP medio regionale continua a rimanere stabile rispetto agli anni precedenti, e 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 (67,5%) ma lontano dallo standard desiderabile dell'85% e registra un'elevata variabilità tra programmi (33 - 100).

La Tabella 4 riporta la correlazione colpo-istologica dei 2.190 casi per cui entrambi i dati sono disponibili.

■ Delle donne sottoposte a biopsia, nel 21,6% non sono state dimostrate lesioni o non sono stati diagnosticati condilomi; il 41,5% sono risultate affette da lesioni di basso grado e solo il 36,5% da una lesione CIN2+.

■ La capacità della colposcopia di predire lesioni di alto grado è stata del 33,3% per un quadro colposcopico di G1 e del 65,2% per G2 (rispettivamente il 20,3% e il 62,4% nel 2013). Per entrambe le categorie diagnostiche il VPP registra un netto miglioramento.

■ Nel 19,8% dei casi di colposcopia normale sono state riscontrate lesioni di alto grado o più severe. Questo dato continua ad aumentare, dopo una momentanea diminuzione registrata nel 2012 (12% nel 2010, 13,6% nel 2011, 10,3% nel 2012, 15,4% nel 2013).

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							TOTALE
	Nor- male/ Condi- lomi	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno Ca in situ	Squa- mo Ca	Adeno Ca	
Normale GSC visibile	92	85	34	17	6	0	0	234
Normale GSC non visibile	64	42	5	6	0	0	2	119
Anormale grado 1 (G1)	271	686	307	149	18	3	1	1.435
Anormale grado 2 (G2)	39	99	73	149	25	8	4	397
Anormale – sospetta neoplasia invasiva	0	0	0	0	0	3	2	5
<b>TOTALE</b>	<b>466</b>	<b>912</b>	<b>419</b>	<b>321</b>	<b>49</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>2.190</b>

### Tasso di identificazione

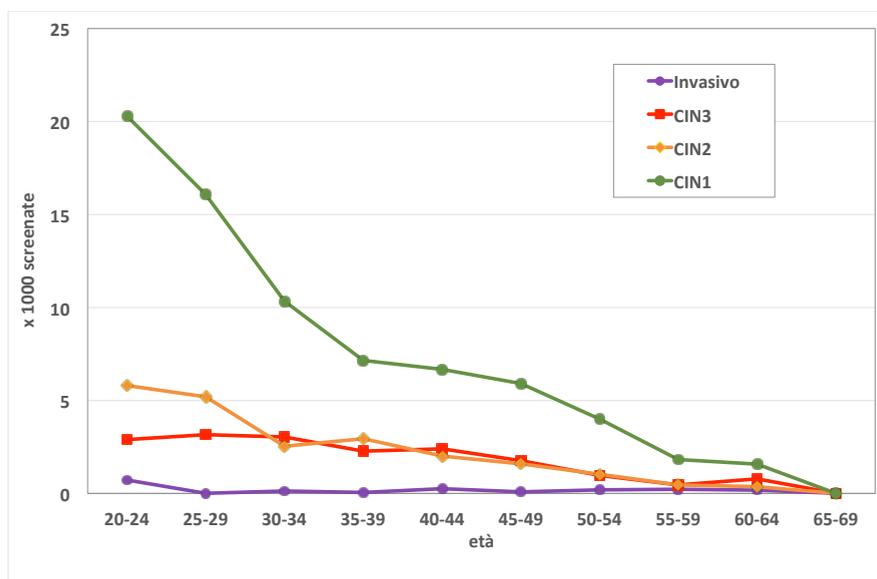
La Tabella 5 riporta il numero delle lesioni identificate nel 2014 e confermate istologicamente. La diagnosi di lesione CIN2+ risulta accertata in 622 donne, l'11,3% di quelle risultate positive al Pap test. Il tasso di identificazione è la proporzione di casi CIN2+ istologicamente accertati su 1.000 donne screenate. Il valore medio regionale (4,0‰), inalterato negli ultimi quattro anni, deriva da un'alta variabilità fra ULSS (1,0‰ - 8,8‰) e si mantiene al di sopra del dato nazionale per il 2013 (3,5‰) (Tabella 6).

Tabella 5: Lesioni istologiche diagnosticate allo screening.

CIN1	CIN2	CIN3	Ca invasivo	TOTALE
1.030	311	288	23	1.652

La Figura 8 mostra la distribuzione per età dei casi di tutti i programmi, in particolare l'elevata prevalenza di CIN1 nelle età più giovani.

Figura 8: Distribuzione per età delle lesioni istologiche diagnosticate allo screening.



Per facilitare una visione di insieme dello screening cervicale in Veneto nel 2014 si riporta in Tabella 7 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.





# 2

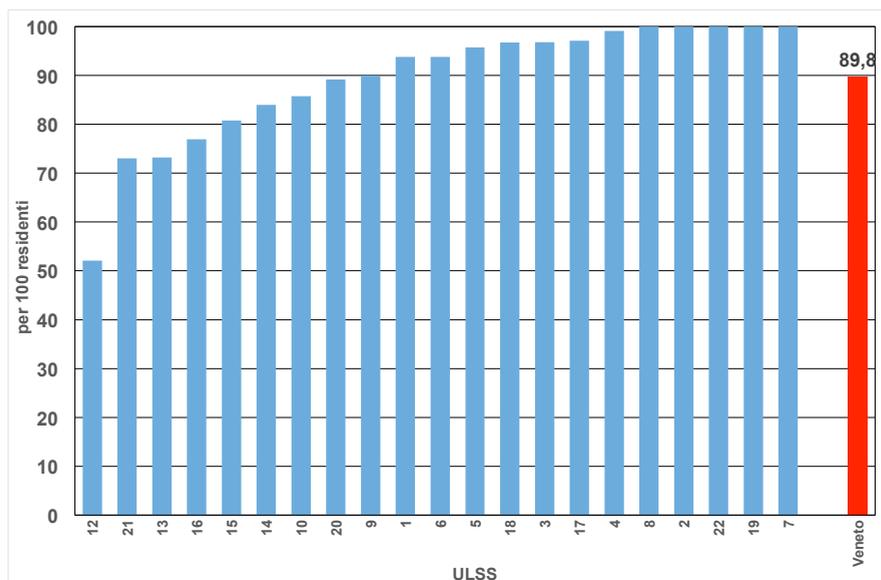
I RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING  
CON PAP TEST 2015

## Estensione e adesione agli inviti nel 2015

Complessivamente la popolazione obiettivo da invitare a inizio 2015, costituita dalle donne residenti di età compresa tra i 25 ed i 64 anni, era pari a 1.355.319 donne. Un elevato numero di queste (146.344) 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 368.633 donne, per un'estensione corretta su base annuale del 89,8% (Figura 9), un risultato inferiore rispetto agli anni precedenti, dovuto in parte anche all'attivazione su scala regionale del programma di screening con test HPV e alle conseguenti ricadute tecnico organizzativo a livello locale.

Figura 9: Estensione degli inviti allo screening cervicale 2015, per ULSS.

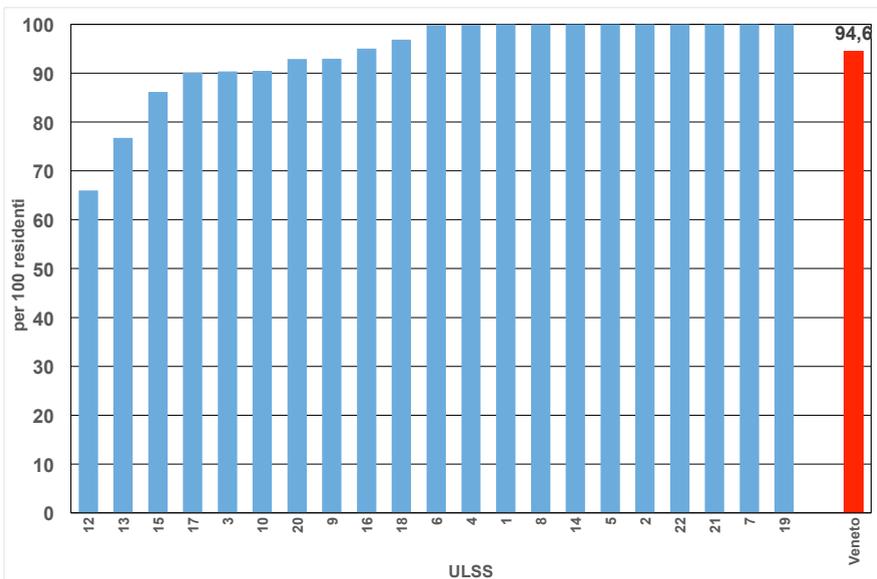


È interessante valutare anche l'andamento dell'estensione su un periodo più lungo di un anno solare, poiché per diverse ragioni è possibile che i programmi non abbiano un andamento costante degli inviti, per cui un valore non ottimale di un singolo anno potrebbe venire compensato da quello dell'anno precedente. È 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 10 riporta l'estensione corretta degli inviti ottenuta nell'ultimo triennio 2013-2015, pari al 94,6%. 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 solo due programmi che non hanno raggiunto un'estensione complessiva media dell'80%<sup>a</sup>.

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 10: Estensione corretta degli inviti allo screening cervicale nel periodo 2013-2015, per ULSS.



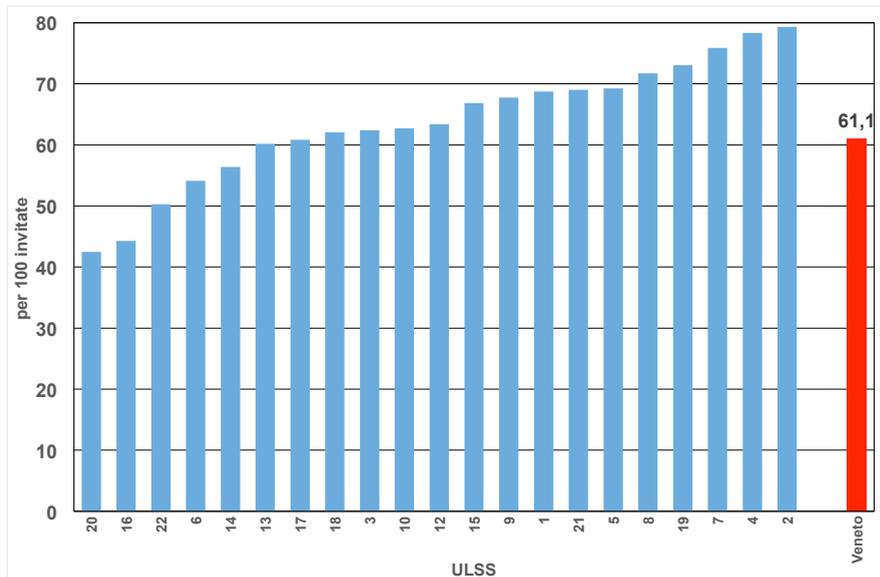
Nel 2015 l'adesione grezza, cioè il rapporto tra le donne esaminate e quelle invitate, varia dal 38% al 75%, con una media regionale del 55,7%, registrando un aumento di circa 2 punti percentuali rispetto al dato del 2014 (53,2%). Lo standard minimo per l'accreditamento regionale ( $\geq 40\%$ ) è stato raggiunto da tutte le ULSS, ad eccezione dell'ULSS 20.

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 11). C'è però una diversa capacità da parte dei programmi di identificare questa quota di donne. Anche per questo indicatore, il dato regionale del 2015 segna un aumento registrando un 61,1%, rispetto al 59,2% dell'anno precedente. Nella Tavola 1 in Appendice sono confrontati donne

a. 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.

esaminate e tassi corretti di adesione nel 2015 con gli analoghi dati relativi al biennio precedente.

Figura 11: Tassi corretti di adesione all'invito 2015, per ULSS.



### I tempi di attesa dei programmi di screening

Per quanto riguarda i tempi di attesa il 2015 registra un netto miglioramento con il 70% delle risposte negative inviate entro 30 giorni dall'esecuzione del test. Miglioramento dovuto probabilmente alla minore quantità di pap-test da esaminare in seguito all'attivazione del programma con HPV-DNA nella seconda metà dell'anno (*Tabella 7*). Tale risultato regionale rimane comunque lontano dallo standard di riferimento (>80%), e quattro programmi hanno superato i 30 giorni di attesa in più del 40% delle risposte (ULSS 6, 9, 10, 22).

I tempi di attesa per l'esecuzione delle colposcopie si mantengono stabili, in linea con il dato dell'ultimo anno: infatti la proporzione di donne a cui viene offerta la colposcopia entro 56 giorni dalla refertazione del Pap test positivo passa dall'89,7% del 2014 all'89,8% del 2015; solo in un programma si sono superati i 56 giorni in più del 40% dei casi (ULSS 9).

Tabella 7: Tempi della procedura di screening.

	Media 2015	Media 2014	Media 2013	Media 2012	Range 2014	Standard GISCI
Risposta al Pap test negativo: % entro 30 gg	70,0%	61,8%	61,4%	63%	(0,5 - 100%)	80% entro 30 gg
Tempo dalla refertazione del Pap test alla coloscopia: % entro 60 gg	89,8%	89,7%	86,3%	84,1%	(53 - 92,9%)	90% entro 56 gg

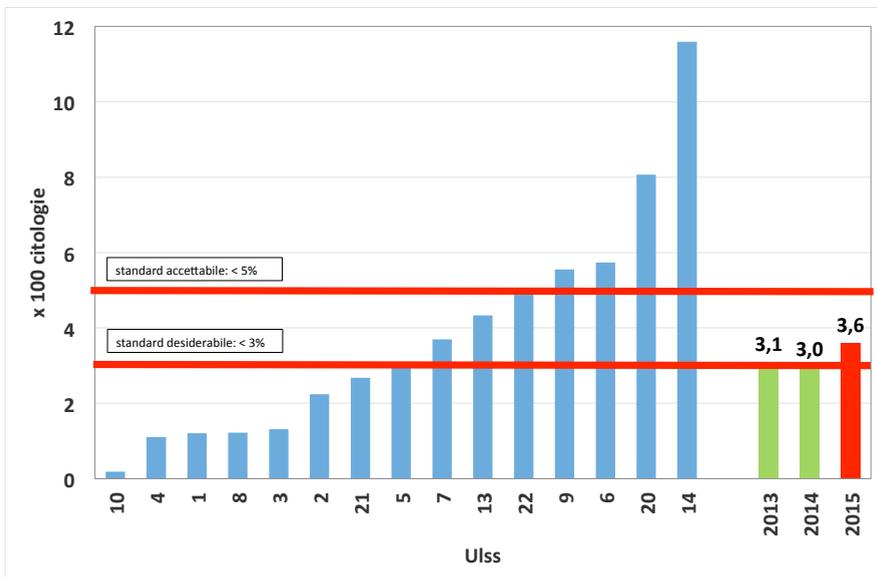
### Ripetizione del Pap test: test inadeguati e altre ripetizioni

Nel 2015 il tasso medio regionale di test inadeguati registra un lieve aumento rispetto al biennio precedente (Figura 11), pur rimanendo vicino allo standard desiderabile GISCI del 3%. Quattro ULSS superano il 5%, limite necessario per l'accreditamento regionale.

Si osserva un ulteriore calo dell'adesione alla ripetizione rispetto al 2014: il test è stato infatti ripetuto dal 69% delle donne richiamate. Quasi una donna su tre richiamata a ripetere il test non lo ripete.

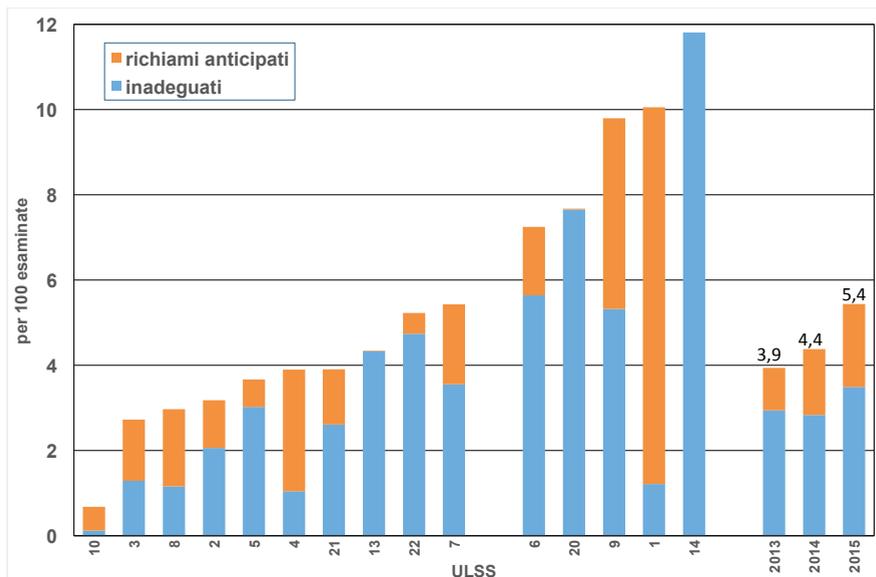
Una ulteriore conferma che pur avendo inizialmente aderito all'invito, non ricevendo nessuna diagnosi la donna si può definire "persa" ai fini del programma di screening. Questa, pertanto, si conferma una criticità sia per le utenti che per i servizi.

Figura 12: Proporzione di test inadeguati.



Sebbene non conforme alle procedure, una piccola quota di Pap test con esito negativo viene invitata prima dei tre anni: l'1% delle donne esaminate. Nei restanti casi la ripetizione è dovuta principalmente a donne con Pap test inadeguato (3,5%) o ASC-US (0,9%). Complessivamente la quota di richiami anticipati sul totale delle donne esaminate nel 2015 è pari al 5,4% (Figura 13), dato che aumenta rispetto al biennio precedente in seguito alla maggiore quota di inadeguati a carico del 2015, portandosi al di sopra dell'ultimo dato nazionale disponibile (Italia 2013: 4,1%).

Figura 13: Donne con indicazione a ripetere l'esame prima di 3 anni.

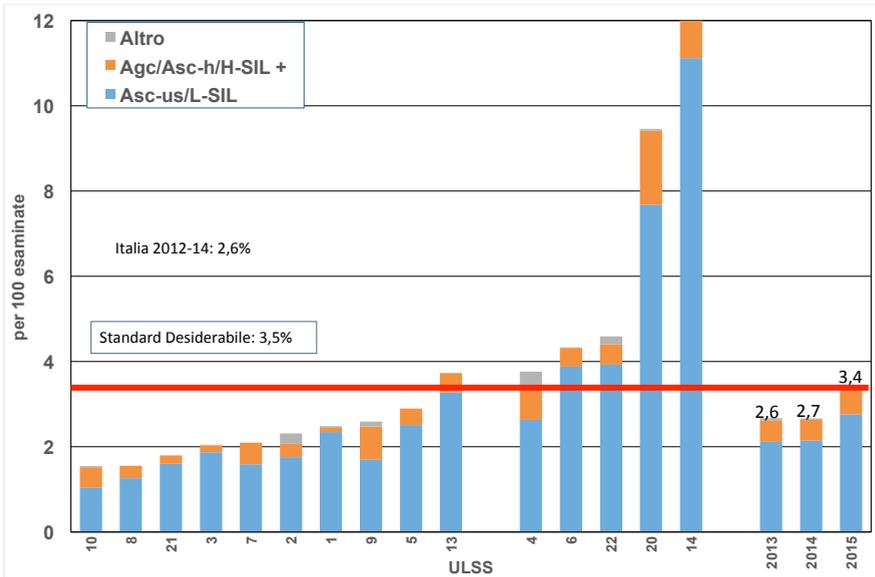


## Invii in colposcopia

Nel 2015 sono risultati positivi 5.348 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.

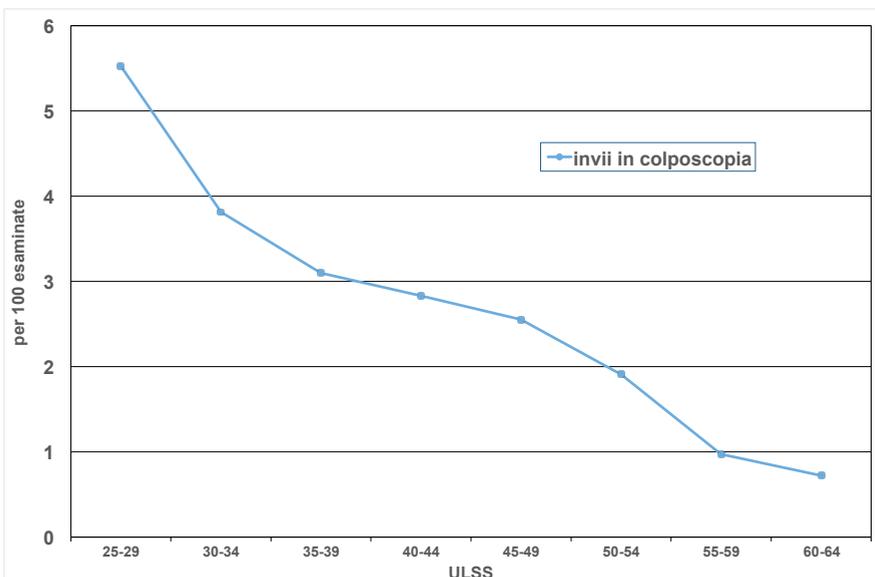
Il tasso medio regionale di invii in colposcopia nel 2015 si attesta pari al 3,4%, ed è conforme allo standard desiderabile ed in linea con la media dei programmi italiani (Figura 14). Rispetto al biennio precedente il tasso di invio ad approfondimento registra un aumento di quasi un punto percentuale. Tale incremento può essere imputato all'avvio dello screening con HPV nella fascia 50-64 anni, lasciando al pap-test la gestione delle donne tra i 25 e 49 anni, quindi più giovani e come noto con percentuali di positività e di lesioni maggiori.

Figura 14: Proporzioe di donne inviate in colposcopia per motivo di invio.



La Figura 15 infatti mostra come gli invii in colposcopia diminuiscono all'aumentare dell'età, come atteso per il prevalere dei quadri flogistici tra le donne più giovani.

Figura 15: 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 8: Donne aderenti alla colposcopia per tipo di positività alla citologia.

	Tutti i positivi	Adesione alla colposcopia (%)	Diagnosi di HSIL+	Adesione alla colposcopia (%)
Totale invitate	4.198		310	
Aderenti centro screening	3.998	95,2	299	96,5
Italia 2014		87,9		91
Standard GISCi	Desiderabile ≥ 90% Accettabile ≥ 80%		Desiderabile ≥ 95% Accettabile ≥ 90%	

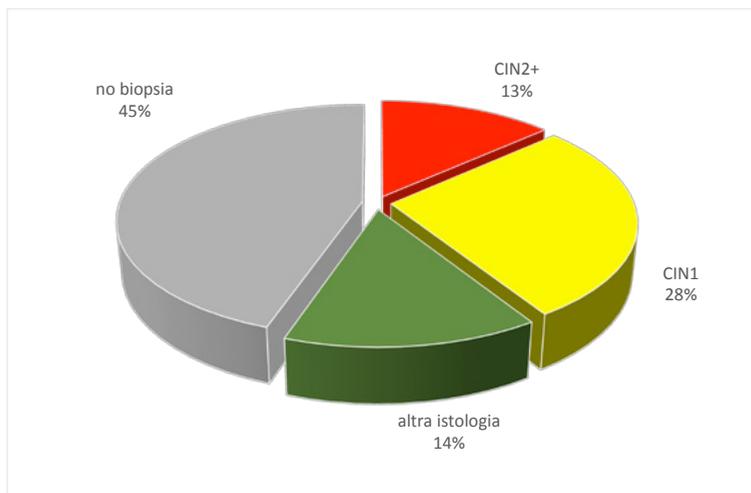
Sia l'adesione alla colposcopia per tutte le classi citologiche sia l'adesione per i casi HSIL+ restano invariate rispetto al biennio precedente. Per entrambi gli indicatori, i valori sono superiori allo standard desiderabile e alle medie nazionali 2014 (Tabella 8).

## I risultati e la qualità della colposcopia

Rispetto al biennio precedente, il numero di donne che eseguono una biopsia è di 17 ogni 1000 donne screenate; continua a persistere un'elevata variabilità tra ULSS (range: 2 - 35).

La Figura 16 mostra i risultati delle colposcopie: la biopsia è stata effettuata nel 54,9% dei casi.

Figura 16: Risultati delle colposcopie (n = 3.998).



La Tabella 9 mostra la correlazione cito-istologica dei Pap test di cui è stata riportata l'istologia.

Ogni 100 biopsie eseguite, 73 hanno identificato una lesione pari a CIN1 o più grave (CIN1+): il valore predittivo positivo (VPP) di biopsia per lesione CIN1+ è quindi del 73,8%, stabile rispetto al 2014 (73,4%). 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 314 lesioni istologiche CIN2+, tra cui 3 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 121 i casi con citologia di alto grado o aspetti ghiandolari non confermata dall'istologia, più altri 47 su cui non risulta essere stata nemmeno effettuata la biopsia. Quest'ultima parte di casistica è stabile rispetto al 2014, tuttavia si raccomanda ai programmi un'attenta valutazione di questi casi.

Tabella 9: Correlazione cito-istologica dei Pap test di cui è stata riportata l'istologia.

CITOLOGIA	ISTOLOGIA					Non eseguita Biopsia	TOTALI
	Ca Invasivo	AdenoKa CIN2 CIN3	CIN1	Inadeguato	Altra istologia		
CTM/Ca inv.	1	0	0	0	2	2	5
HSIL	6	191	52	0	19	26	294
LSIL	0	145	793	22	303	1093	2356
ASC-H	2	101	57	4	54	50	268
ASCUS/ASC-US	1	63	179	3	104	514	864
AGUS/AGC	8	17	9	1	38	19	92
ALTRO	0	2	10	0	23	84	119
TOTALI	18	519	1100	30	543	1788	3998

### Il valore predittivo positivo alla colposcopia

La Tabella 10 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+ (56,1 %).

Il VPP di una citologia ASC-US+ per una lesione CIN2+ risulta essere del 13,8%, il che significa che complessivamente 86 donne su 100 sono state inviate a fare la colposcopia inutilmente. Rispetto agli anni precedenti, il VPP diminuisce sia nei confronti del dato regionale che di quello nazionale (16,5% nel 2014, 16,6% nel 2013). Questo andamento può trovare in parte spiegazione nell'attivazione nel corso del 2015 del programma HPV-DNA nella fascia d'età 50-64 anni, lasciando al programma con pap-test

la fascia d'età 25-49 anni, dove come è noto, maggiore è l'invio in colposcopia. In questo caso però al maggior numero di approfondimenti non è corrisposto un maggiore riscontro di lesioni di alto grado. 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 (66,2%) ma lontano dallo standard desiderabile dell'85% e registra un'elevata variabilità tra programmi (35 - 100).

La Tabella 10 riporta la correlazione colpo-istologica dei 2.176 casi per cui entrambi i dati sono disponibili.

- Delle donne sottoposte a biopsia, il 26,3% sono risultate sane o affette da condilomi, il 50,5% affette da lesioni di basso grado e solo il 24,4% da una lesione CIN2+, riportandosi a valori analoghi a quelli del 2013.
- La capacità della colposcopia di predire lesioni di alto grado è stata del 18,2% per un quadro colposcopico di G1 e del 58,3% per G2 (rispettivamente il 33,3% e il 65,2% nel 2014). Per entrambe le categorie diagnostiche il VPP registra un deciso peggioramento dovuto al maggiore invio ad approfondimento registrato nel 2015.
- Nel 13,5% dei casi di colposcopia normale sono state riscontrate lesioni di alto grado o più severe, dato che si riporta ai valori degli anni precedenti dopo l'aumento verificato nel 2014. 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 10: Correlazione colpo-istologica.

Colposcopia	Diagnosi istologica più grave							TOTALE
	Normale/Condi-lomi	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno Ca in situ	Squa-mo Ca	Adeno Ca	
Normale GSC visibile	89	80	13	13	1	1	1	198
Normale GSC non visibile	62	37	7	5	0	0	1	112
Anormale grado 1 (G1)	351	872	165	103	1	1	2	1495
Anormale grado 2 (G2)	56	98	86	117	3	7	2	369
Anormale - sospetta neoplasia invasiva	1	0	0	0	0	0	1	2
<b>TOTALE</b>	<b>559</b>	<b>1087</b>	<b>271</b>	<b>238</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>2176</b>

## Tasso di identificazione

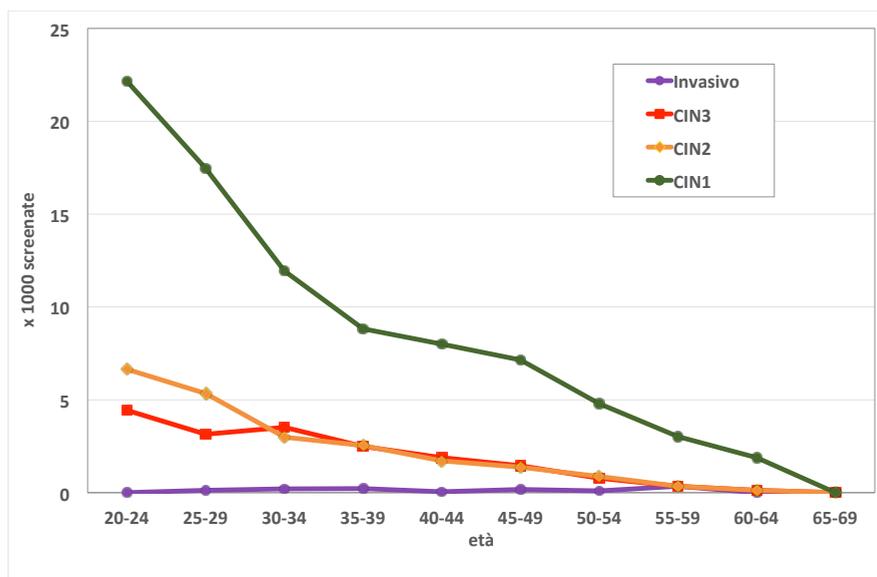
La Tabella 11 riporta il numero delle lesioni identificate nel 2015 e confermate istologicamente. La diagnosi di lesione CIN2+ risulta accertata in 537 donne, il 10,0% di quelle risultate positive al Pap test. Il tasso di identificazione è la proporzione di casi CIN2+ istologicamente accertati su 1.000 donne screenate. Il valore medio regionale (4,3‰), inalterato negli ultimi quinquenni, deriva da un'alta variabilità fra ULSS (1,1‰ - 30,4‰) e si mantiene al di sopra del dato nazionale per il 2014 (3,6‰) (Tabella 13).

Tabella 11: Lesioni istologiche diagnosticate allo screening.

CIN1	CIN2	CIN3	Ca invasivo	TOTALE
1.099	273	246	18	1.636

La Figura 17 mostra la distribuzione per età dei casi di tutti i programmi, in particolare l'elevata prevalenza di CIN1 nelle età più giovani.

Figura 17: Distribuzione per età delle lesioni istologiche diagnosticate allo screening.



Per facilitare una visione di insieme dello screening cervicale in Veneto nel 2015 si riporta in Tabella 12 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 13: Principali indicatori di qualità dello screening cervicale per programma, anno 2015.

2015	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Veneto	
Estensione annuale	Green	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow	Red	Green	Green														
Adesione corretta	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Tempo invio risposta negativa entro 30 gg	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Tempo fra refertazione Pap test (o test HPV) e colposcopia entro 60gg	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Tasso di inadeguati	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Invio in colposcopia	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Adesione alla colposcopia	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Adesione a colposcopia per HSIL+	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
VPP biopsia per CIN1+	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
VPP HSIL+ per CIN2+	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									
Non trattamento per CIN1	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green									

**Legenda**

- Green Valori in linea con lo standard desiderabile
- Yellow Valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- Red Valori non conformi allo standard accettabile
- White Data non disponibile o non calcolabile
- Orange Valori che soddisfano appena lo standard accettabile

## Conclusioni anni 2014 e 2015

La Tabella 13 riporta alcuni indicatori di qualità dello screening cervicale della Regione Veneto per il periodo 2012-2015, gli standard di riferimento suggeriti dal GISCI e/o le medie nazionali riportate dalla Survey nazionale 2014.

- Nel 2014 vengono confermati i livelli registrati nel 2013 per quanto riguarda sia l'estensione degli inviti che l'adesione all'invito. Nel 2015, al contrario, entrambi gli indicatori subiscono variazioni opposte dovute all'attivazione del programma con HPV-DNA: l'estensione grezza infatti subisce un calo di circa cinque punti percentuali dovuto ad un periodo di transizione a minor regime di inviti per permettere e testare le diverse fasi organizzative ed informative; l'adesione al contrario segna un incremento di circa due punti come già visto nell'esperienza dei programmi pilota. 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 1-2; 9-11*).
- Per quanto riguarda i tempi di attesa relativi alla risposta dopo Pap test negativo, il dato regionale 2014 rimane fermo al dato del 2013, segnale della difficoltà di alcune aziende a fornire in tempi adeguati l'esito negativo del test, dimostrato anche dall'elevata variabilità tra programmi (range 0,5 - 100). Nel 2015 l'indicatore migliora notevolmente in seguito al minor carico di pap-test da leggere vista l'esecuzione del test HPV sulle donne tra i 50 e 64 anni.
- Nel 2014 non si registrano variazioni del tasso medio regionale di test inadeguati, che si avvicina allo standard desiderabile GISCI (*Figura 3*). Nel 2015, invece, dopo un periodo medio lungo di stabilità, l'indicatore segna un primo accenno di aumento, dovuto alla minore età della popolazione sottoposta a pap-test (25-49 anni) in seguito all'attivazione del programma HPV nella seconda metà dell'anno (*Figura 12*).
- Le considerazioni esposte nel punto precedente possono estendersi alla proporzione di invii in colposcopia: è stabile ed in linea con la media dei programmi italiani (*Figura 5*) fino al 2014 ed in aumento nel 2015.
- Nel biennio 2014-2015 sia l'adesione alla colposcopia per tutte le classi citologiche che quella per i casi HSIL+ si mantengono al di sopra dello standard desiderabili e alle medie nazionali (*Tabella 2 e 8*).
- I valori predittivi positivi sia della biopsia cervicale per istologia CIN1+ che della citologia ASC-US+ per istologia CIN2+ restano sostanzialmente stabili nel tempo nel 2014. Nel 2015, invece, il valore predittivo della citologia ASC-US+ peggiora, in quanto a fronte di un maggiore invio in colposcopia non si è registrata una maggiore identificazione di lesioni.
- 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 entrambi gli anni di osservazione.

In conclusione, il 2014 non vede particolari variazioni rispetto all'anno precedente per la maggior parte degli indicatori, mentre il 2015 registra, in seguito all'attivazione del test HPV-DNA nella popolazione della fascia d'età tra i 50-64 anni, una variazione complessiva degli indicatori. Non c'è dubbio che l'attivazione del test HPV ha comportato dei rallentamenti necessari per permettere tutti i passaggi organizzativi, ma ha anche modificato gli indicatori dello screening con pap-test, in quanto la popolazione oggetto di quest'ultimo ha interessato una fascia d'età più giovane (25-49 anni), caratterizzata, come è noto, da un maggior numero di test inadeguati e di invii ad approfondimento. Ad ogni modo il quadro generale si mantiene per diversi indicatori al di sopra del 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 13: Principali indicatori di qualità dello screening cervicale della Regione Veneto per il periodo 2012-2015, e standard di riferimento.

	2015	2014	2013	2012	Standard GISCi	Survey nazionale 2014
Estensione grezza annuale degli inviti (%)	80,0	85,2	86,4	87,8	100	77
Adesione grezza (%)	55,7	53,2	53,1	54,4		40,5
Adesione corretta (%)	61,1	59,2	59,5	60,4		
Risposta a Pap test negativo: % invio entro 30gg	70,0	61,8	61,3	63,0	80	
Tempo fra refertazione Pap test e colposcopia: % entro 60gg	89,8	89,7	86,3	85,4	90	
Pap test inadeguati (%)	3,6	3,0	3,1	3,2	Acc. <5 Des. <3	2,8*
Invii in colposcopia (%)	3,4	2,7	2,7	2,6		2,6
Adesione alla colposcopia per tutte le classi cito (%)	95,2	95,2	93,9	95,0	Acc. ≥80 Des. ≥90	87,9
Adesione alla colposcopia per HSIL+ (%)	96,5	95,7	95,7	97,0	Acc. ≥90 Des. ≥95	91,0
VPP Biopsia per CIN1+ (%)	73,8	73,4	74,2	71,7		
VPP ASC-US+ per CIN2+ (%)	13,8	16,0	16,4	15,8		16,7
VPP HSIL+ per CIN2+ (%)	66,2	67,5	71,1	69,3	Acc. ≥65 Des. ≥85	
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰)	4,3	4,0	4,1	3,9		3,6
Non trattamento per CIN1 (%)	97,9	97,5	97,1	95,8	> 90%	

\*Survey 2012-2014.



3

ATTIVAZIONE DEL  
NUOVO PROGRAMMA  
DI SCREENING  
CERVICALE SU BASE  
REGIONALE

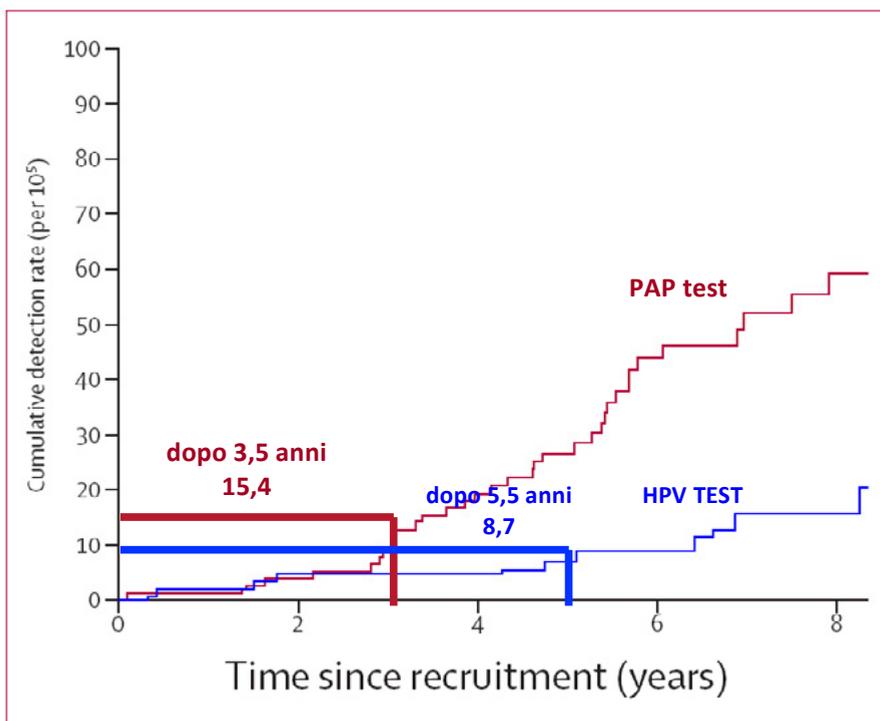
## Razionale

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<sup>21</sup>. 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 (Figura 18).

Figura 18: 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<sup>23,24</sup>.

### Riferimenti normativi

Nell'ambito delle azioni centrali previste dal Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012<sup>5</sup>, 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"<sup>24</sup>.

Tale documento ministeriale è stato recepito dalla Regione del Veneto con DGR n. 1235 del 16 luglio 2013<sup>4</sup>. 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<sup>6</sup>.

Il 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<sup>17</sup>.

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 riferimento che effettuano la lettura dei test HPV-DNA all'interno del programma regionale di screening cervicale<sup>25</sup>.

## 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.

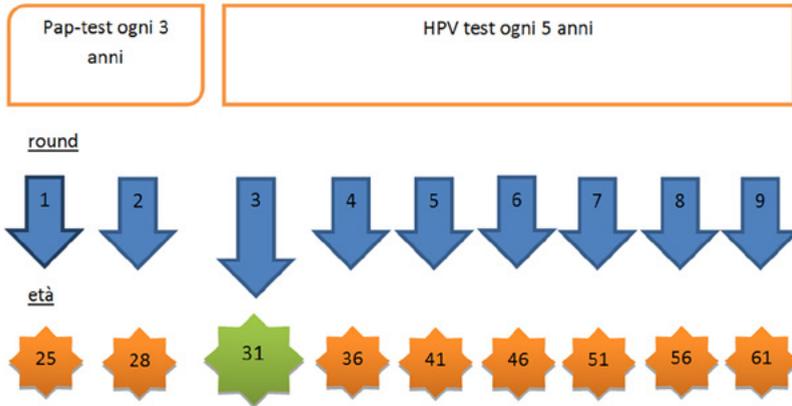
La Regione ha inteso in questo modo, in questi anni, potenziare ulteriormente sia la strategia di prevenzione primaria, con la campagna vaccinale contro l'HPV, approvata con DGR n. 411 del 26 febbraio 2008<sup>26</sup> ed estesa anche al sesso maschile (DGR 1564 del 26/08/2014)<sup>27</sup>, sia la strategia 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 e prevede:

1. Vengono chiamate ad eseguire il test HPV come test di screening le donne 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.
2. 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)<sup>21</sup>, 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.



3. 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:

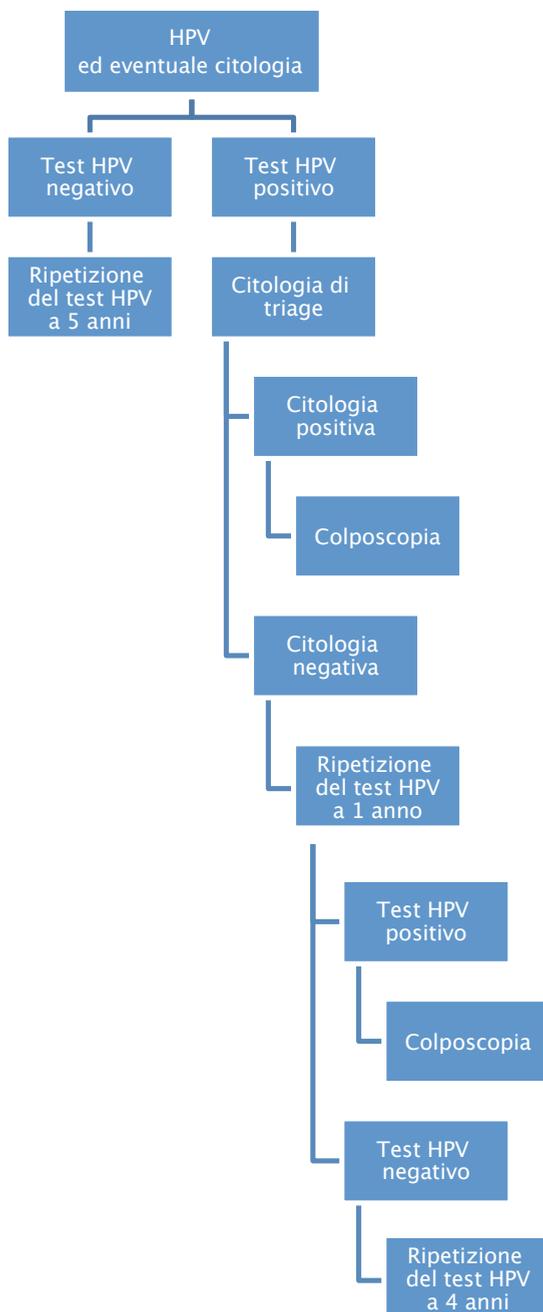
- Dipartimento di Anatomia Patologica Az. ULSS 9 di Treviso per i programmi di screening delle Aziende ULSS delle province di Belluno, Treviso e Venezia.
- Dipartimento di Anatomia Patologica Az. ULSS 20 di Verona per i programmi di screening delle Aziende ULSS delle province di Verona e Vicenza.
- Unità 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<sup>28,29</sup>.

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:

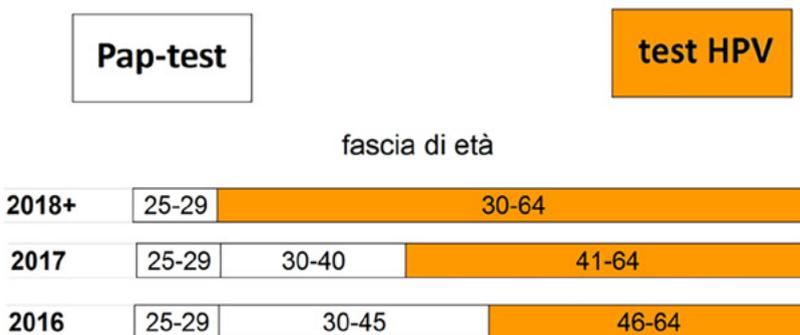


Per la popolazione vaccinata contro l'HPV valgono i protocolli già descritti per la popolazione generale.

## 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 (Figura 19).

Figura 19: Fase di transizione da Pap-test a test HPV: 01/01/2017.



### **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).

# 4

I RISULTATI DEL PRIMO  
ANNO DI ATTIVITÀ  
DELLO SCREENING  
CERVICALE CON  
IL TEST HPV-DNA

## Risultati

Il Programma di screening con test HPV ha avuto il suo avvio su scala regionale a partire da giugno 2015. Come previsto dalla programmazione regionale, per motivi organizzativi e di ottimizzazione dei carichi di lavoro, le aziende di nuova attivazione hanno iniziato ad invitare al test HPV le donne più anziane, nello specifico 46-64 anni (*Figura 20*); mentre le ULSS pilota hanno continuato ad invitare tutta la popolazione tra i 25 e 64 anni.

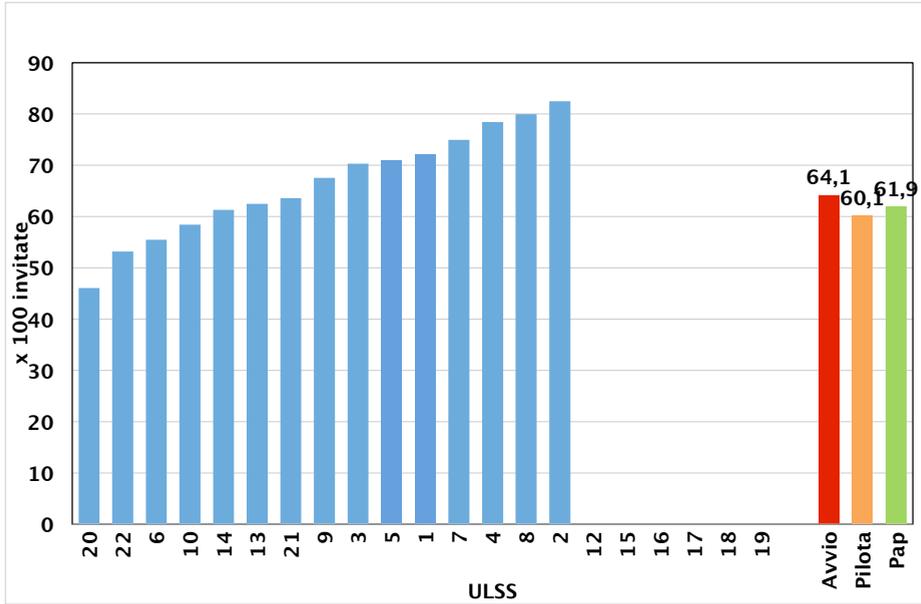
Riportiamo una sintesi dei risultati del primo anno di attività dello screening cervicale con test HPV-DNA (luglio 2015 - luglio 2016).

## Adesione

Complessivamente nel periodo indagato sono state invitate 368.692 donne. Di queste 265.578 sono donne di età compresa tra i 46 e 64 anni invitate dalle aziende di nuova attivazione, mentre le restanti 103.114 sono state invitate dalle ULSS pilota. Come si era già verificato in queste ultime, anche nelle aziende di nuova attivazione il programma con test HPV registra un aumento di adesione rispetto al programma con pap-test (rispettivamente il 59,5% rispetto al 55,7% registrato nelle stesse aziende l'anno precedente), dimostrando un buon gradimento del nuovo test da parte della popolazione.

Le aderenti sono state 161.013, con un'adesione corretta complessiva del 64,1%. L'adesione dei singoli programmi si pone tra il 46% dell'ULSS 20 e il 82% dell'ULSS 2, e si conferma l'incremento dell'adesione ottenuto con il test HPV, rispetto a quella ottenuta con lo screening tradizionale dell'anno precedente (nello stesso territorio pari al 61,9%). L'incremento di adesione dei programmi HPV-DNA come per i piloti riguarda tutte le fasce d'età, ma in maniera più evidente quelle più giovani, che si sono portate su livelli più prossimi a quelli registrati tradizionalmente da parte delle donne più anziane.

Figura 20: Adesione corretta dei programmi di nuovo avvio con test HPV-DNA.



### Primo livello

Complessivamente sono state esaminate 76.424 donne e di queste sono risultate positive al test HPV-DNA il 4,1%, con una riduzione del tasso di positività con l'aumentare dell'età (5,3% nelle 45-49enni verso il 2,9% nelle 60-64enni). Il dato risulta nettamente inferiore se confrontato con il tasso di positività registrato dai programmi pilota, in quanto in quest'ultimi la popolazione esaminata comprende anche le fasce d'età più giovani che, come atteso, mostrano percentuali più elevate. I valori riportati dai singoli programmi variano tra il 3,3% dell'ULSS 14 al 4,9% dell'ULSS 21.

Al contrario non si osservano differenze sostanziali di riproducibilità intra-laboratorio come riportato in tabella 14.

Figura 21: Tasso di positività al test HPV-DNA, per programma.

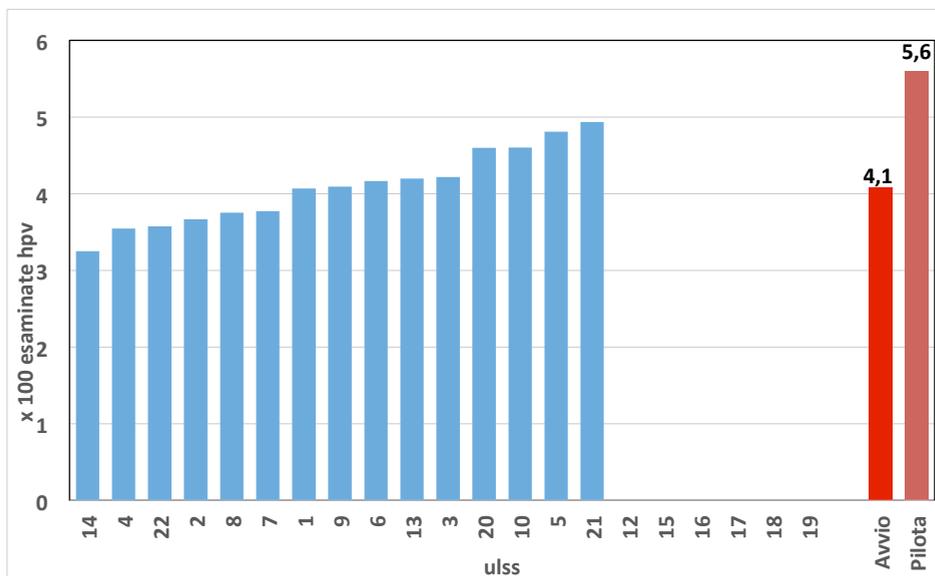


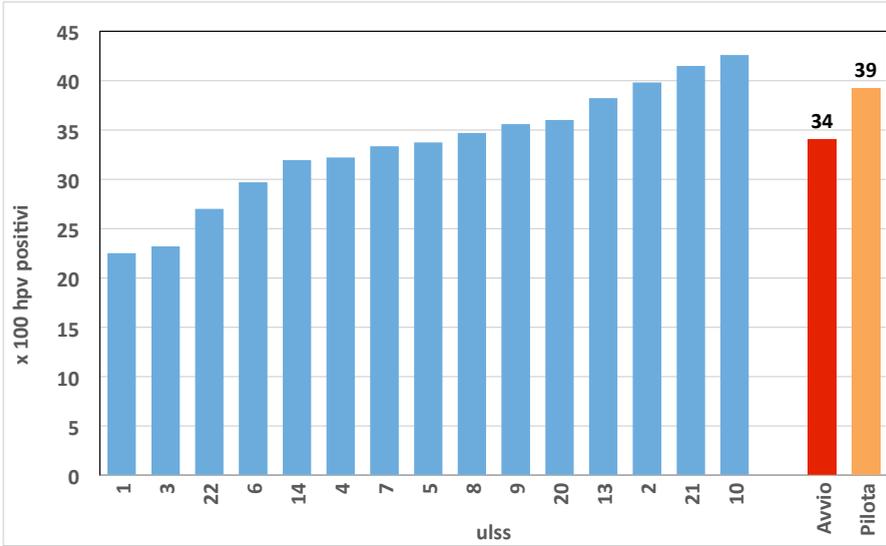
Tabella 14: Risultati di attività dei laboratori di riferimento regionale per la lettura del test HPV-DNA.

Laboratori di riferimento	Donne esaminate	HPV Indadeguati	HPV Negativi	HPV Positivi
Treviso	50.320	0,1%	95,8%	4,1%
Padova	43.978	0,2%	94,0%	5,8%*
Verona	34.553	0,1%	95,2%	4,7%
Veneto	128.851	0,1%	95,0%	4,8%

\* Dato di Padova include tutte le fasce d'età, mentre Treviso e Verona le donne tra i 46-64 anni.

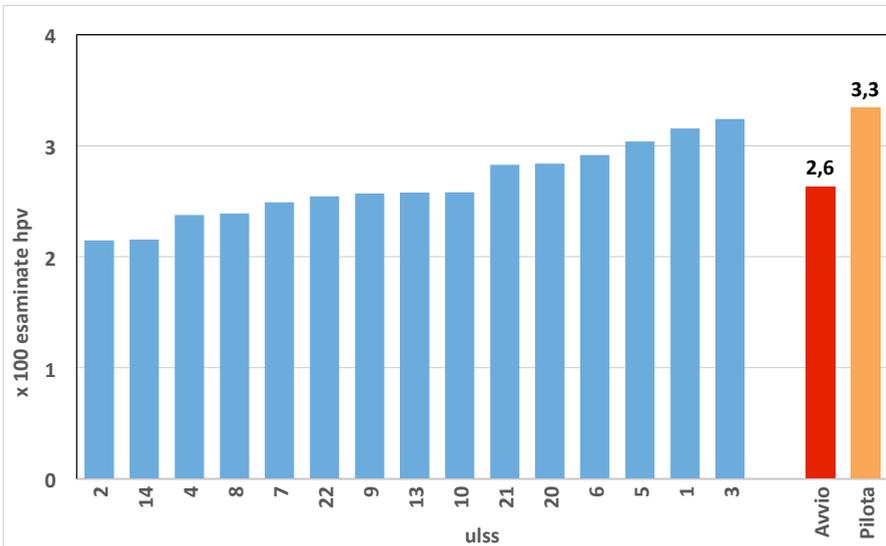
La lettura dei Pap test nei casi positivi all'HPV rappresenta un elemento cruciale, poiché determina i carichi di lavoro degli approfondimenti colposcopici. Mediamente i programmi hanno riportato un valore pari al 34,1% (Figura 22). Tuttavia analizzando le percentuali riportate dai singoli programmi si osserva una certa variabilità: i valori riportati dai singoli programmi variano tra il 22,5% dell'ULSS 1 al 42,6% dell'ULSS 10.

Figura 22: Tasso di positività al Pap test di triage, per programma.



Nel complesso, nei programmi HPV-DNA il 2,4% delle donne sono risultate HPV+ Pap- e, quindi, sono state inviate alla ripetizione del test HPV ad un anno (Figura 23).

Figura 23: Tasso di invio a ripetizione ad un anno, per programma.



## Tempi di attesa

L'esecuzione del test HPV, nonostante avvenga in laboratori centralizzati, non ha comportato particolari ritardi nella messa a disposizione del risultato alle segreterie dei programmi di screening. Infatti le lettere con risposta negativa sono state spedite entro tre settimane nel 90,3% dei casi e nel 95,1% entro quattro settimane (Figura 24).

La complessità del primo livello, che prevede in caso di positività dell'HPV, il triage con Pap test, comporta invece un allungamento dei tempi per l'esecuzione delle colposcopie, che sono state proposte entro un mese dal test nel 16,9% dei casi e nel 66,2% entro due mesi (Figura 25).

Figura 24: Percentuale di risposte negative spedite entro 28 giorni, per programma.

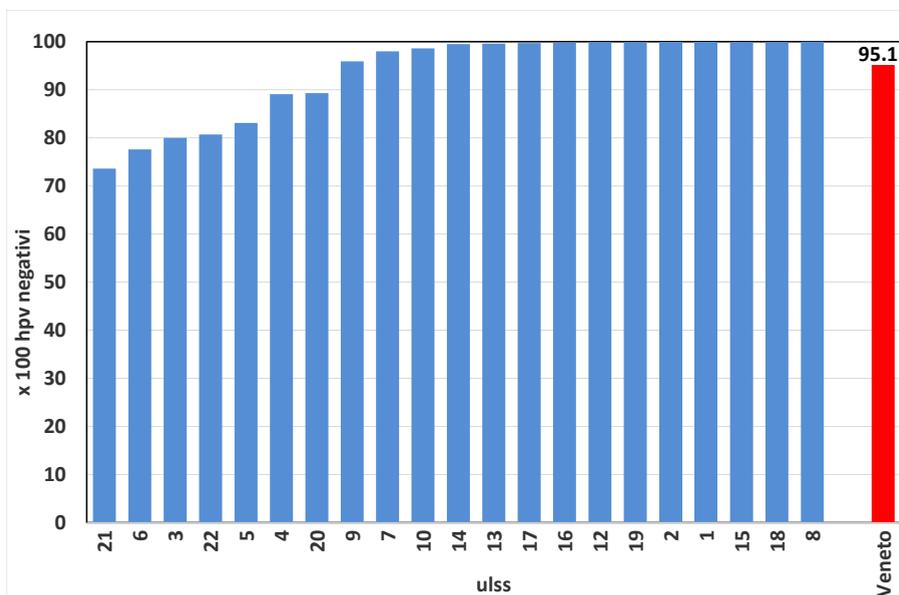
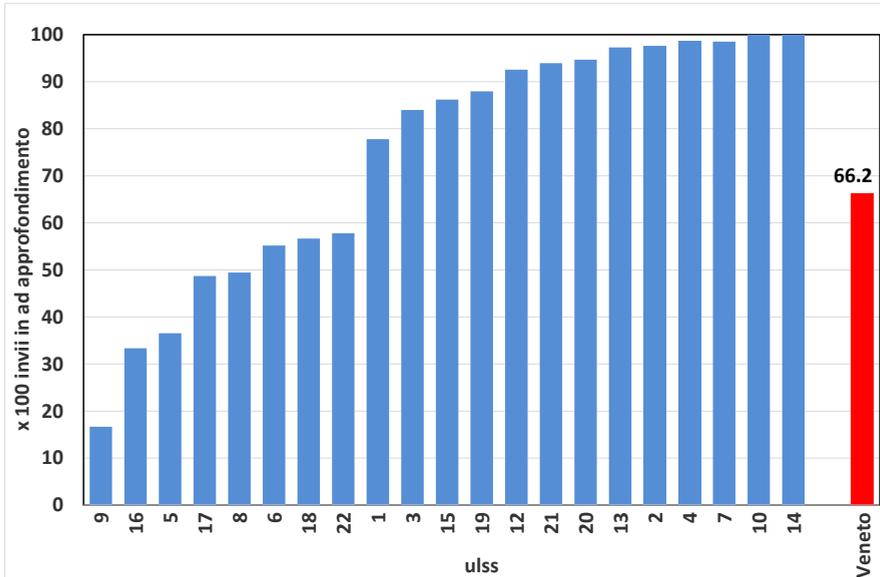


Figura 25: Percentuale di approfondimenti entro 60 giorni, per programma.

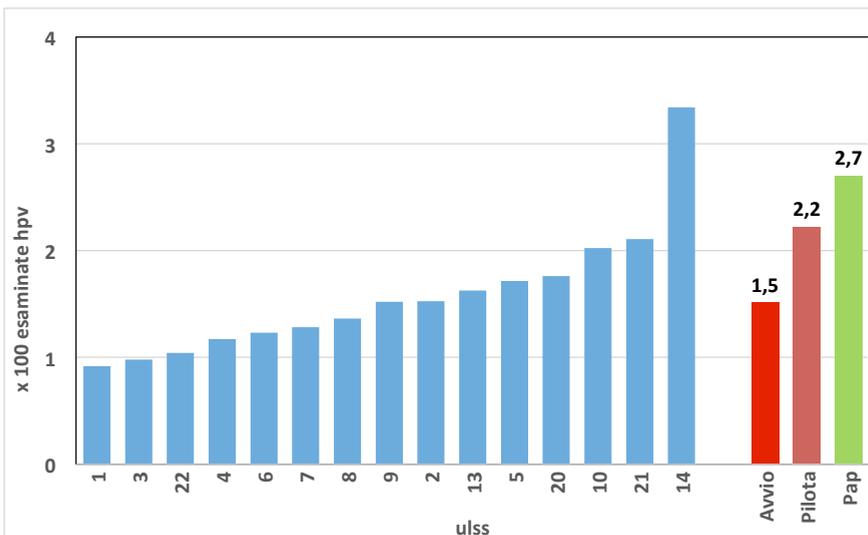


### Approfondimenti e lesioni diagnosticate

Nel complesso i tassi di invio a colposcopia si sono mantenuti entro livelli accettabili, grazie ai contenuti tassi di positività all'HPV e ai risultati dei relativipap-test di triage.

Sono state inviate a colposcopia dai programmi HPV-DNA il 1,5% delle screenate, percentuale inferiore rispetto al 2,7% osservato nell'ultimo triennio con Pap test e al 2,2% dei programmi pilota (Figura 26).

Figura 26: Tasso di invio ad approfondimento al baseline, per programma.



Poiché il protocollo di screening con test HPV prevede nelle donne HPV+ pap+ l'approfondimento immediato, a quest'ultimo hanno aderito l'85,9%, con valori che si ponevano tra il 100% dell'ULSS 14 e il 40% dell'ULSS 10 (quest'ultimo valore è da intendersi sottostimato a causa del ritardato inserimento dati al momento dell'elaborazione).

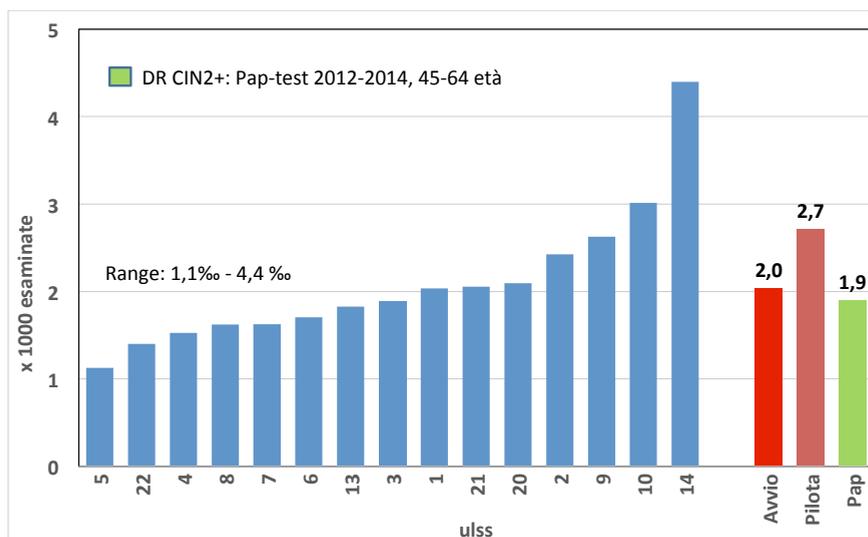
Complessivamente i programmi di nuova attivazione con test HPV-DNA hanno diagnosticato 154 lesioni CIN2+.

Come atteso i tassi di identificazione sono più elevati nelle donne più giovani e si riducono progressivamente con l'aumentare dell'età.

Al baseline, il tasso di identificazione di lesioni CIN2+ è stato del 2,0‰, dato praticamente sovrapponibile al 1,9‰ registrato dallo screening con pap test nel triennio 2012-14 nella fascia d'età 45-64 anni (Figura 27).

I valori dei singoli programmi con HPV-DNA si pongono tra il 1,1‰ dell'ULSS 5 e il 4,4‰ dell'ULSS 14.

Figura 27: Tasso di identificazione per CIN2+ al baseline, per programma.



Nello screening con HPV-DNA, il valore predittivo positivo dell'invio immediato a colposcopia di Asc-us+ per CIN2+ è rimasto stabile rispetto allo screening tradizionale (16,1% nello screening con HPV, rispetto all'16% con Pap test).

Tabella 15: Principali risultati in donne al primo episodio di screening con test HPV, al baseline nei primi 12 mesi di attività nelle Aziende di "nuovo avvio" e "pilota".

	Aziende Pilota Screening con test HPV*	Aziende nuovo avvio Primo screening con test HPV**	Aziende con Screening con Pap test Anno 2014
	Baseline	Baseline	Pap test
Adesione grezza (%)	54,3	59,5	55,7
Adesione corretta (%)	60,1	64,1	61,9
Donne esaminate	52.427	76.424	155.253
Positività al test HPV (%)			
25-64 anni	5,6		
46-64 anni		4,3	
Positività al Pap test di triage (%)	39	34	
Pap test di triage inadeguati (%)	0,8	2,2	
Tasso di invio ad un anno (%)	3,3	2,6	
Invio a coloscopia (%)	2,2	1,5	
Adesione alla coloscopia (%)	79,3	85,9	
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰)			
25-64 anni	2,7‰		
46-64 anni		2,0‰	1,9‰
Valore Predittivo Positivo per CIN2+ alla coloscopia (%)	15,0	16,1	16,0

\* Donne di età 25-64 anni.

\*\* Donne di età 46-64 anni.



# 5

I RISULTATI 2014  
DEI PROGRAMMI  
PILOTA DI SCREENING  
CON HPV

Nell'ambito delle Azioni centrali previste dal Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012<sup>3</sup>, 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)<sup>5</sup>. Con DGR n. 772 del 27 maggio 2014<sup>6</sup> 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 2014 da questi programmi.

## Protocollo

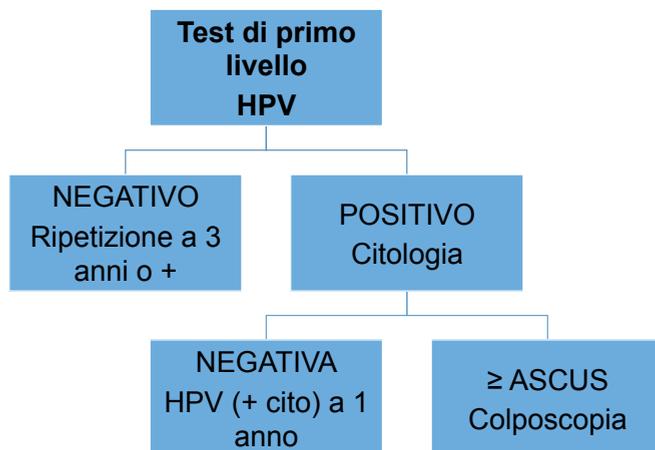
Alla scadenza dei tre anni dall'ultimo episodio di screening, le donne sono invitate a sottoporsi al test per la ricerca dell'HPV. Assieme al test virale viene eseguito anche un Pap test, che è letto solo in caso di positività all'HPV. Il modello prevede l'invio dei campioni per il test HPV ad un laboratorio 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 28*). 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 sono 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 è stato introdotto su base regionale nel 2015, 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 28: Protocollo dei progetti pilota basati sul test HPV.

## Protocollo di screening (età 25-64 anni)



### Risultati dei programmi PILOTA

Riportiamo i risultati di questi programmi relativi al 2014, distinti tra programmi con test HPV-DNA e programmi con test HPV-mRNA (ULSS 12 Veneziana). Il confronto tra i risultati dei due tipi di programma 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 diverse di diffusione degli screening e di copertura con il Pap test.

I dati principali sono riportati nella Tabella 7. 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.

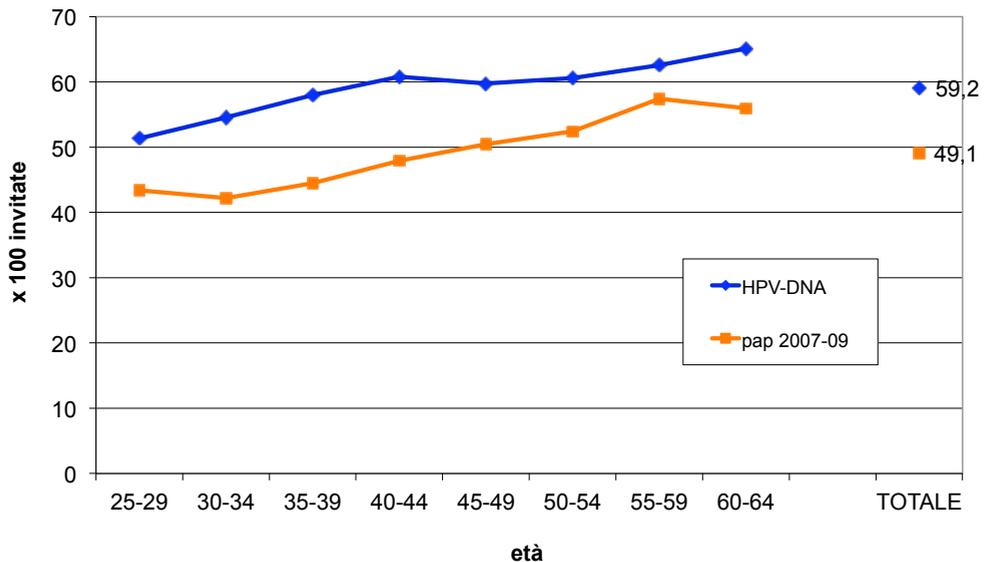
### Estensione ed adesione

Nel 2014 i programmi pilota con HPV-DNA hanno invitato complessivamente 107.977 donne, con un'estensione degli inviti del 103,5%. Il programma dell'ULSS 12 ha invitato 18.309 donne con un'estensione del 71,4%.

Le aderenti ai pilota con HPV-DNA sono state 50.305, con un'adesione corretta del 59,0%, quelle dell'ULSS 12 sono state 8.703 (adesione corretta 51,8%). L'adesione dei singoli programmi si pone tra il 43% dell'ULSS 16 e il 68,4% dell'ULSS 19, 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 29 mostra come l'incremento di adesione dei programmi HPV-DNA abbia riguardato tutte le fasce d'età, ma in maniera più evidente quelle più giovani, che si sono portate su livelli più prossimi a quelli registrati tradizionalmente da parte delle donne più anziane.

Figura 29: Adesione corretta ai programmi con test HPV-DNA ed allo screening con Pap test (2007-09), per età.

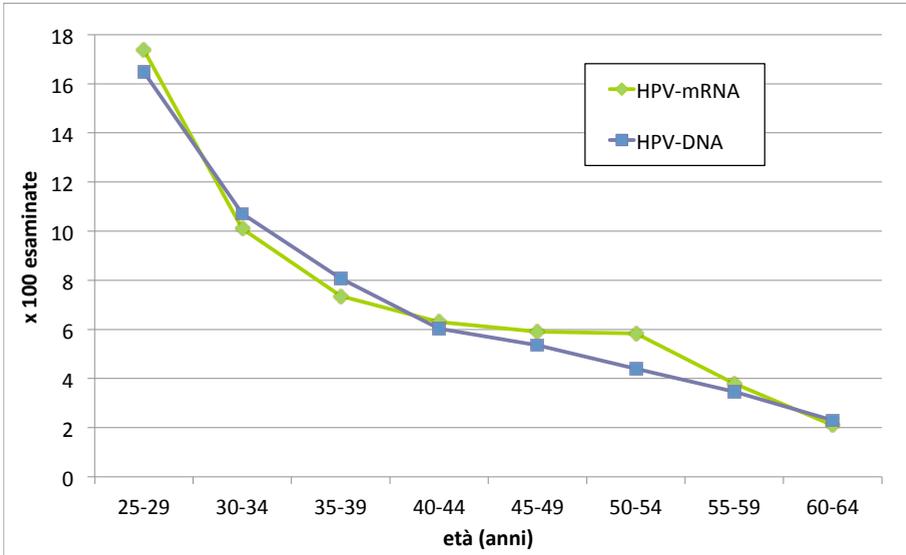


### Primo livello

Complessivamente sono risultate positive al test HPV-DNA il 6,6% delle donne aderenti, con una frequenza maggiore nelle più giovani (16,6% nelle 25-29enni) ed una riduzione con l'aumentare dell'età (2,3% nelle 60-64enni). Il dato che si riferisce alla fascia delle 30-64enni è pari al 5,5%. I valori riportati dai singoli programmi variano tra il 5,3% dell'ULSS 19 al 7,3% dell'ULSS 16. Il tasso di positività (standardizzato per età) del programma di Venezia è del 6,9%.

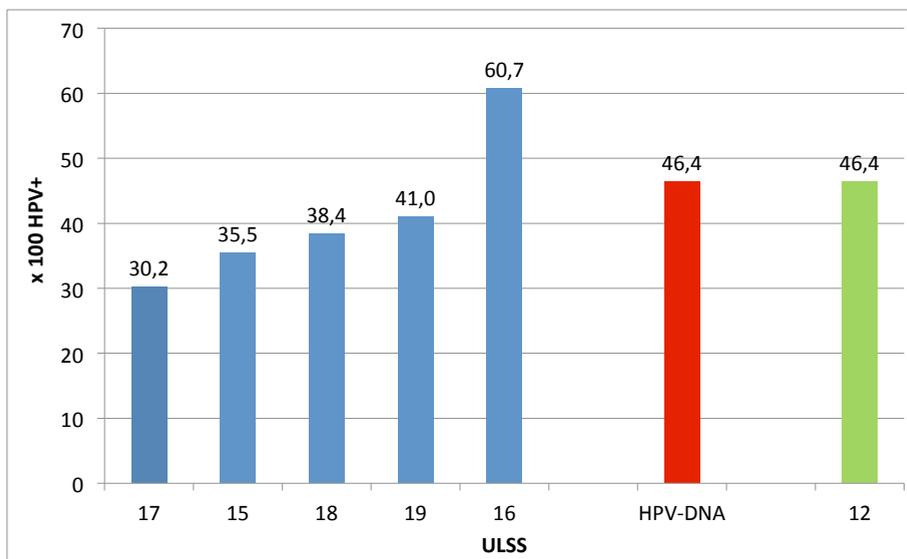
Dalla Figura 30, che confronta i tassi di positività specifici per età dei test DNA e mRNA, si evince come i tassi con l'HPV-mRNA siano sovrapponibili a quelli del DNA in tutte le fasce d'età.

Figura 30: Tasso di positività al test HPV-DNA e HPV-mRNA, 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. Mediante sia i programmi con test HPV-DNA che quello dell'ULSS 12 con test HPV-mRNA hanno riportato un valore pari al 46,4% (Figura 31). 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 pone su valori molto più elevati. Nel complesso i tassi di invio a colposcopia si sono mantenuti entro livelli accettabili, grazie ai tassi contenuti di positività all'HPV.

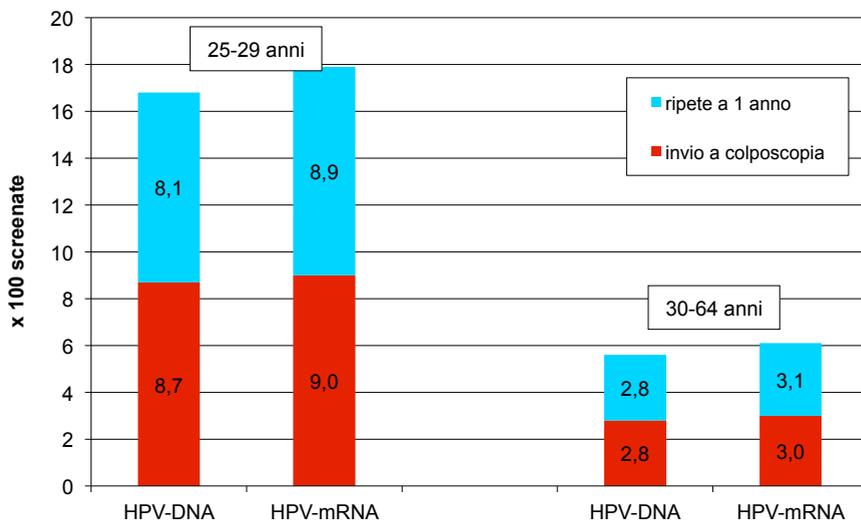
Figura 31: Tasso di positività al Pap test di triage, per programma.



Complessivamente sono state inviate a coloscopia 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 coloscopia 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 3,3% 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 3,7%. Dalla Figura 32 si evince come nelle donne più giovani tali valori sono circa triplicati rispetto alla fascia delle 30-64enni, che rappresenta il target del programma regionale con test HPV a regime.

Figura 32: Positività al test HPV, per età e tipo di test HPV.



### Tempi di attesa

L'esecuzione del test HPV, nonostante avvenga in laboratori centralizzati, non comporta particolari ritardi di disponibilità del risultato presso le segreterie dei programmi di screening. Infatti le lettere con risposta negativa sono state spedite entro tre settimane nel 96% dei casi e nel 98,5% 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 4,2% dei casi e nel 53,9% entro due mesi.

### Approfondimenti e lesioni diagnosticate

Poiché il protocollo di screening con test HPV prevede l'approfondimento immediato delle donne HPV+ pap+ e la ripetizione a 1 anno per le donne HPV+ pap-, vengono presentati i risultati della ripetizione ad 1 anno effettuata nel corso del 2014 per la coorte di donne screenate nel 2013.

Si tratta di 46.121 donne screenate con test HPV-DNA e 8.434 con test HPV-mRNA, di cui rispettivamente 1.376 e 224 hanno ripetuto il test HPV nel 2014.

L'adesione alla ripetizione a 1 anno è stata dell'83,3%, con valori che si ponevano tra il 67,8% nell'ULSS 17 al 94,1% nell'ULSS 19. Complessivamente sono risultate positive al test HPV il 57,5% delle donne esaminate (il 48,2% 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 52% - 61%).

Complessivamente, il tasso di invio a colposcopia è stato del 4,6%, di cui il 3% derivante da donne HPV+ pap+ al baseline ed un ulteriore 1,6% da donne con persistenza dell'infezione da HPV a 1 anno. Questo

dato rappresenta un incremento rilevante rispetto al 3,9‰ registrato dalle stesse ULSS con lo screening con pap test nel periodo 2007-09.

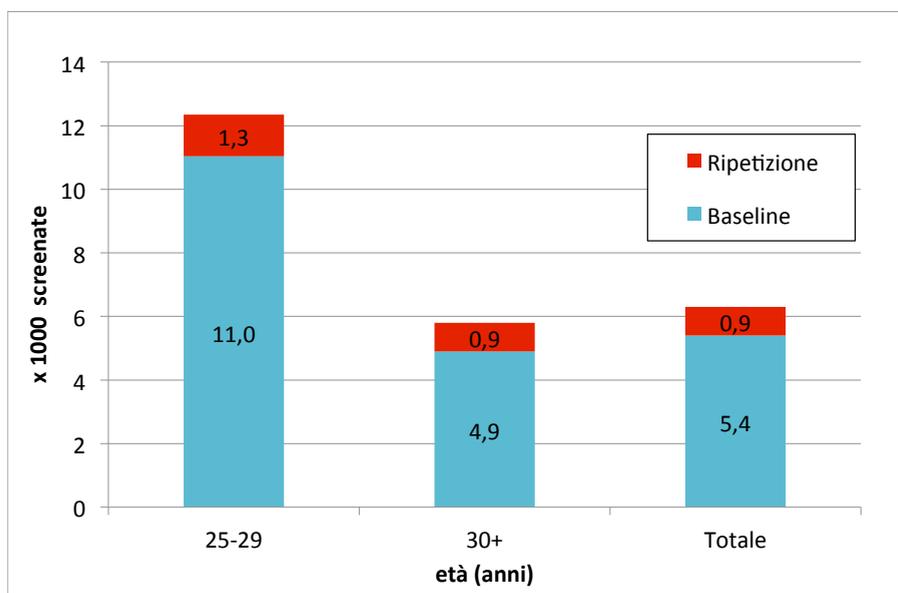
Nel 2014, complessivamente, i programmi con test HPV-DNA hanno diagnosticato 296 lesioni CIN2+, di cui 255 al baseline (86%) e 41 alla ripetizione a 1 anno. Il programma con HPV-mRNA dell'ULSS 12 ha identificato invece 38 CIN2+ al baseline e 9 alla ripetizione.

Al baseline, il tasso di identificazione di lesioni CIN2+ è stato del 5,4‰, rispetto al 2,7‰ registrato dallo screening con pap test nel 2007-09. I tassi di identificazione sono più elevati nelle donne più giovani (11‰ nelle 25-29enni) e si riducono progressivamente con l'aumentare dell'età (4,9‰ nelle 30-64enni) (Figura 33). I valori dei singoli programmi con HPV-DNA si pongono tra il 2‰ dell'ULSS 17 e il 10‰ dell'ULSS 16.

L'aggiunta delle lesioni diagnosticate alla ripetizione aumenta il tasso dello 0,9‰, per un tasso di identificazione complessivo del 6,3‰, rispetto al 2,7‰ del triennio 2007-09 con Pap test. Nelle donne 25-29enni il tasso di identificazione complessivo sale da 11‰ a 12,3‰ mentre nelle donne 30-64enni passa da 4,9‰ a 5,8‰.

Nello screening con HPV-DNA, il valore predittivo positivo dell'invio immediato a colposcopia è aumentato dal 9,5% dello screening tradizionale al 18,8% (14,1% nello screening con HPV-mRNA), rispetto all'8,1% con Pap test). Alla ripetizione a 1 anno il VPP è molto inferiore: 5,2% per i programmi con HPV-DNA e 8,3% con HPV-mRNA. Pertanto, rispetto al VPP del 9,3% riportato con screening con pap test nel periodo 2007-2009, il VPP cumulativo del protocollo di screening con test HPV-DNA è stato del 13,8% (12,4% con HPV-mRNA).

Figura 33: Tasso di identificazione per CIN2+ al baseline e alla ripetizione a 1 anno, per età.



## Donne al secondo episodio di screening con test HPV

I programmi di screening cervicale dell'ULSS 15 Alta padovana e dell'ULSS 17 Monselice hanno già attivato, rispettivamente ad aprile 2012 e a luglio 2013, 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 di 3 anni 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.

Presentiamo i risultati del secondo round relativi al periodo aprile 2012 - ottobre 2015, confrontandoli con quelli del primo round (periodo 2009-2012).

Sono state invitate 29.694 donne che erano risultate HPV negative al round precedente, 22.000 delle quali hanno aderito all'invito (adesione corretta del 74,5%) (Tabella 16).

Sono risultate positive al test HPV 777 donne, pari al 3,5% del totale. Anche al secondo round si conferma che la positività al test HPV è più elevata nelle donne più giovani (8,1%). Tuttavia, in tutte le fasce d'età il dato risulta quasi dimezzato rispetto a quanto registrato nel primo round.

Il 52% dei Pap test di triage sono risultati positivi, per un tasso di invio a colposcopia dell'1,2% (2,7% al primo round).

Alla colposcopia di approfondimento sono state diagnosticate 17 CIN2+, per un tasso di identificazione dello 0,8‰. Rispetto al primo round, questo valore risulta ridotto a meno di un quarto, in particolare per le donne di età 30-64 anni.

Il Valore Predittivo Positivo per CIN2+ alla colposcopia dei casi HPV+ pap+ è stato del 7,7%, la metà rispetto al 14,9% del primo round.

Alla ripetizione a 1 anno delle donne HPV+ pap-, la persistenza dell'infezione da HPV è superiore al 50%, non dissimile da quanto osservato al primo round. Tuttavia, anche in questo gruppo di donne il tasso di identificazione di lesioni CIN2+ è sensibilmente inferiore al primo round, in particolare per quelle nella fascia 30-64 anni: 11,9‰ rispetto al 38‰.

Sommando le lesioni diagnosticate al baseline nelle donne HPV+ pap+ e quelle alla ripetizione a 1 anno, il tasso di identificazione è stato dell'1,1‰, rispetto al 4,4‰ al primo round. In particolare, il tasso di identificazione delle lesioni CIN3 è sceso dall'1,9‰ del primo round allo 0,3‰ del secondo. Inoltre, al secondo round non è stato diagnosticato nessun tumore invasivo.

Il carico di colposcopie indotte dallo screening con HPV al secondo round è stato pari al 2% delle screenate, rispetto al 4,4% primo round.

Tabella 16: Principali risultati in donne al primo e al secondo episodio di screening con test HPV, al baseline e alla ripetizione a 12 mesi.

	Primo round screening con test HPV		Secondo round screening con test HPV	
	Baseline	Ripetizione a 1 anno	Baseline	Ripetizione a 1 anno
Adesione corretta %	72,1*	84,8	74,5	85,4
Positività al test HPV (%)				
25-64 anni	6,4	55,9	3,5	52,1
25-29 anni	14,8	58,2	8,1	53,2
30-64 anni	5,5	55,2	3,1	51,9
Positività al Pap test di triage (%)	38,5	-	32,6	-
Invio a colposcopia (%)	2,7	55,9	1,2	52,1
Tasso di identificazione per CIN2+ (‰)				
25-64 anni	3,3	37,2 **	0,8	15,6 **
25-29 anni	8,0	34,5 **	2,9	42,6 **
30-64 anni	2,7	38,0 **	0,6	11,9 **
Valore Predittivo Positivo per CIN2+ alla colposcopia (%)	14,9	7,3	7,7	3,4

\* Donne che avevano già aderito allo screening con pap test prima dell'avvio dello screening con test HPV

\*\* x 1000 donne che hanno ripetuto dopo 1 anno.

Complessivamente al secondo round si delinea una forte riduzione del fabbisogno di colposcopie di approfondimento, che ha rappresentato una delle principali criticità del primo round con test HPV. Inoltre si conferma che il tasso di identificazione di lesioni CIN2+ è estremamente basso, come osservato anche 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 test 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 positizzazione all'infezione virale che di identificazione di lesioni

CIN2+, e consentono di confermare anche a livello locale che nelle donne HPV- è necessario adottare un intervallo di screening più lungo rispetto ai 3 anni, pena una inaccettabile perdita di efficienza.

### Confronto delle lesioni identificate in due round consecutivi con il pap test e con il test HPV

I dati di letteratura prodotti dai trial che hanno confrontato pap test e test HPV hanno dimostrato che lo screening con test HPV comporta un anticipo delle diagnosi delle lesioni di interesse (CIN2+), per cui rispetto allo screening con pap test ci si attende un incremento dei tassi di identificazione al primo round con test HPV, seguito da tassi inferiori ai round successivi. La somma delle lesioni individuate cumulativamente in più round di screening dovrebbe essere sovrapponibile.

Abbiamo verificato queste ipotesi confrontando i tassi di identificazione di CIN2+ derivanti da due round consecutivi con test HPV con quelli di due round consecutivi di screening con pap test relativi al periodo 2003-2008. Viene riportato il confronto per le donne in fascia d'età 30-64 anni: si tratta rispettivamente di 15.590 screenate con pap test e 26.135 screenate con test HPV.

Complessivamente con le due strategie il tasso di identificazione cumulativo nei due round di screening è simile: 4,4‰ con test HPV contro 4,8‰ con pap test (Tabella 17). Come atteso, al primo round il tasso di identificazione è risultato leggermente superiore nelle screenate con test HPV (3,8‰ contro 3,2‰) e al secondo round è stato significativamente più alto il tasso di identificazione con pap test. Nel complesso, quindi, mentre con lo screening basato sul pap test i due terzi delle lesioni sono state diagnosticate al primo round ed il rimanente terzo al secondo round, con lo screening con test HPV le lesioni diagnosticate al primo round sono circa 6 su 7.

Tabella 17: Tassi di identificazione (DR) di CIN2+ in due round consecutivi con test HPV e con pap test. Età 30-64 anni.

	Primo round		Secondo round		Totale		% diagnosi al secondo round
	N° CIN2+	DR (‰)	N° CIN2+	DR (‰)	N° CIN2+	DR (‰)	
Test HPV	100	3,8	16	0,6	116	4,4	13,8
Pap test	51	3,2	25	1,6	76	4,8	32,9
Rischio Relativo (95%CI)		1,20 (0,84-1,71)		0,39 (0,19-0,76)		0,93 (0,69-1,26)	0,42 (0,19-0,88)

## Conclusioni

Nell'attesa di consolidare i risultati del programma regionale di screening con test HPV, avviato in tutta la Regione Veneto nel corso del 2015, i dati derivanti dai progetti pilota delle ULSS delle province di Padova e Rovigo e dell'ULSS 12 veneziana continuano a fornire preziose informazioni per valutare la strategia di screening con test HPV sia in termini di processo che di risultato.

Il dato di estensione degli inviti conferma la fattibilità di questo protocollo di screening, anche se va sottolineato il notevole incremento dei volumi di attività colposcopica, limitatamente al primo round di screening e legato in maniera rilevante alla fascia 25-29 anni, che è aumentato del 50% rispetto allo screening con pap test. L'introduzione dello screening con test HPV in Veneto avvenuta in maniera graduale, coinvolgendo nell'arco di tre anni la fascia di popolazione delle 30-64enni, ha consentito un incremento graduale delle colposcopie. Nonostante i dati analizzati per il secondo round si riferiscano a donne re-screenate dopo soli 3 anni, anziché dopo 5, i risultati ottenuti sono suggestivi di una riduzione dei carichi di lavoro una volta concluso il round di prevalenza. Inoltre, stante l'intervallo di screening quinquennale, tutta l'attività di screening risulterà diluita rispetto a quella sostenuta attualmente con il round triennale.

Il cambio di strategia ha peraltro ridimensionato alcune aree di precedente inappropriatezza, come l'alto tasso di pap test inadeguati di qualche programma.

La proposta di uno screening con test HPV sembra 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 rimane 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 programmi (60,7%), ma sembra selezionare adeguatamente le donne da inviare ad approfondimento, a giudicare dall'elevato VPP riscontrato alla colposcopia (20,5%). 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 al quale il Gruppo regionale dei patologi dello screening cervicale ha dedicato e dedica 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, tuttavia, l'adesione osservata al richiamo ad un anno è risultata soddisfacente.

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 che conferma l'approccio differente con cui vengono letti i Pap test di triage rispetto a quelli di screening. Infine, le lesioni diagnosticate in donne sottoposte a due round consecutivi con test HPV sono risultate sovrapponibili a quelle emerse dopo due round con screening con pap test, con l'eccezione che nel primo caso la grande maggioranza delle lesioni è stata diagnosticata già con il primo test HPV, consentendo quindi di anticipare la diagnosi di un rilevante numero di lesioni precancerose, evitando la progressione di una quota di queste a forme invasive.



# 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 2014 e 2015 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 database messo a disposizione dall'ULSS di Rovigo per la lettura dei vetrini virtuali. Si è poi svolto a Rovigo un momento residenziale in cui 150 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 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 tramite applicazione web messa a disposizione dalla Regione Emilia Romagna realizzato nel corso del 2014, e sono stati discussi i casi caratterizzati da scarsa concordanza.



# **LO SCREENING MAMMOGRAFICO**

1

**I RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING  
ANNO 2014**

## Premesse

Il tumore della mammella rappresenta la neoplasia più frequente ed è ancora la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile con circa 1.000 decessi all'anno: il tasso di mortalità osservato è stabile, mentre il tasso standardizzato prosegue nel trend storico di lieve riduzione. Si stima, sulla base dei dati del Registro Tumori del Veneto (RTV), che nel 2015 in Veneto i nuovi casi di tumore della mammella siano stati 4.643, pari al 32% di tutte le neoplasie nelle donne. Nel 2014 i decessi per questa causa sono stati 983<sup>18</sup>.

Lo screening mammografico è rivolto alle donne fra i 50 e i 69 anni, (in Veneto circa 645.000) che sono 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.

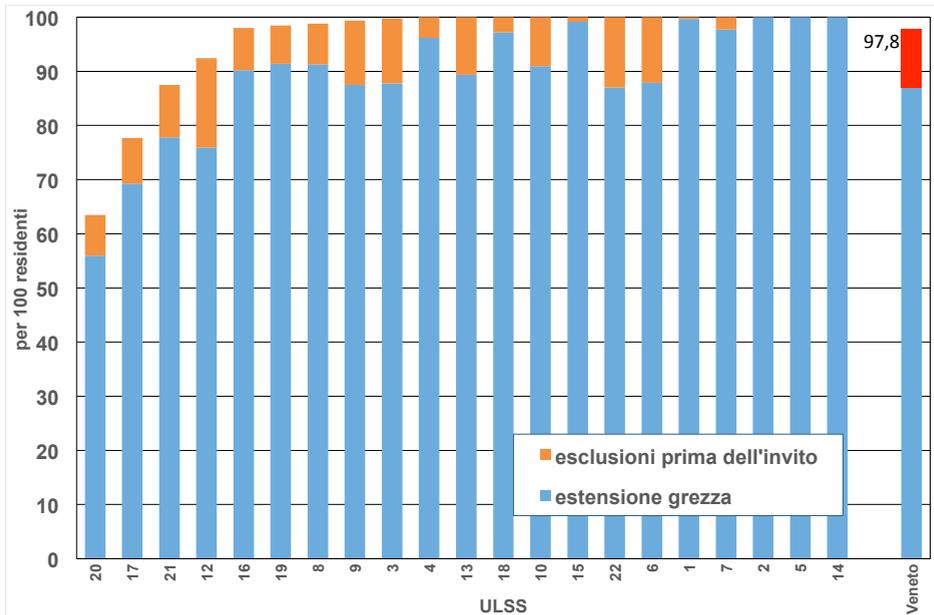
## Estensione

Nel 2014 lo screening mammografico era presente in tutte le ULSS con una popolazione bersaglio di 645.126 donne (dati ISTAT al 01/01/2014). Complessivamente sono state invitate 284.153 donne, pari al 97,8% 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 2014, 19 programmi su 21 hanno invitato almeno l'80% delle donne eleggibili (*Figura 1*). 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 (83,3%), è rappresentata da esami effettuati in donne già screenate in precedenza (154.102, rispetto a 30.938 in donne al primo esame). Inoltre, delle donne ai primi esami, le neo-cinquantenni costituiscono la maggioranza: il 79,2%. Queste considerazioni, come vedremo, sono rilevanti nella interpretazione dei risultati di alcuni indicatori, come l'adesione e la *detection rate*.

Figura 1: Estensione corretta degli inviti nel 2014.



Nella Tavola 2 in Appendice sono riportati i dati relativi alle donne invitate ed esaminate per ULSS nel biennio 2014-2015.

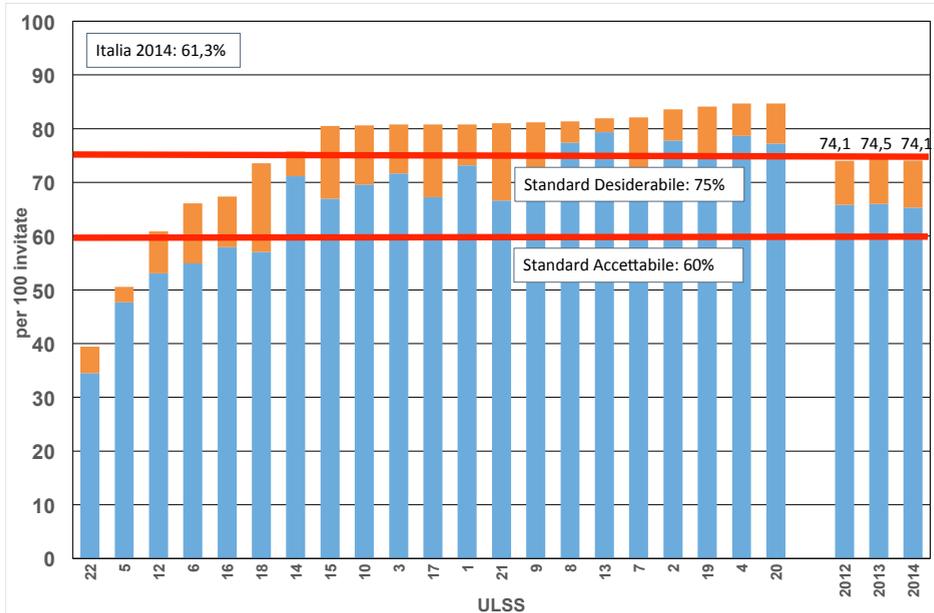
## Adesione

Il valore medio regionale dell'adesione corretta nel 2014 (74,1%) non subisce oscillazioni rispetto all'anno precedente, mantenendosi comunque notevolmente superiore alla media dei programmi italiani del 2014 (61,3%) ed in linea con lo standard desiderabile GISMa (75%) (Figura 2).

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 2: Tassi corretti di adesione all'invito 2014.



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	58,4	90,1
55-59	31,5	89,5
60-64	26,1	90,0
65-69	20,8	88,3

## 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 è importante che l'approfondimento diagnostico per le donne positive al test sia effettuato in tempi brevi.

In caso di mammografia negativa il 69,6% delle risposte è stato inviato alle donne entro 15 giorni dall'esecuzione del test: il dato migliora rispetto al 2013 (64,3%) ma continua a rimanere inferiore allo standard accettabile GISMa (Tabella 2). In un terzo dei programmi l'invio delle risposte è stato oltre i 15 giorni in più del 50% dei casi.

Naturalmente questo si riflette anche sui tempi di esecuzione degli approfondimenti: di questi il 69% è stato eseguito entro un mese dalla mammografia di screening (il 66% nel 2013, il 69% nel 2012, il 57% nel 2011) e solo il 56,4% entro lo standard dei 20 giorni. Si sottolinea però una elevata variabilità tra i programmi: in due di questi più del 70% degli approfondimenti viene eseguito oltre i 28 giorni, con conseguente maggior carico d'ansia per le donne risultate positive (ULSS 17 e 18). Anche a livello italiano si riscontra la permanente difficoltà nel raggiungere lo standard desiderabile: nel biennio 2012-13 solo il 67% degli invii degli esiti negativi avviene entro 21 giorni dalla mammografia e solo il 59% degli approfondimenti viene eseguito entro 28 giorni dalla mammografia.

Tabella 2: Tempi della procedura di screening.

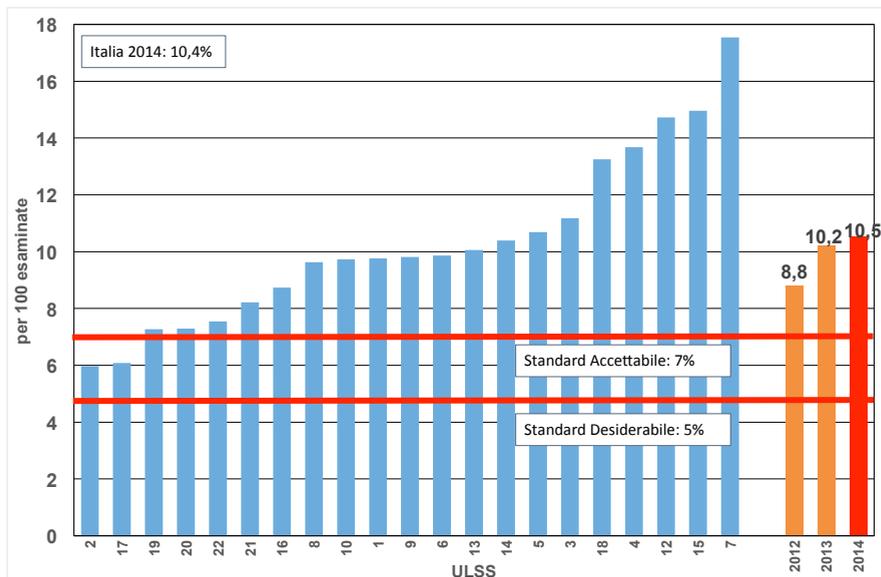
Indicatore	Veneto 2014	Veneto 2013	Standard GISMa
Tempo per la risposta alla Mx negativa: % entro 15 gg	69,6% (range: 19 - 100)	64,3% (range: 6,7 - 99,9)	accettabile: 90% entro 15 gg desiderabile: 90% entro 10 gg
Tempo dalla Mx di screening all'approfondimento: % entro 20 gg	56,4% (range: 16,5 - 100)	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 del 10,5%, un dato stabile rispetto all'anno precedente e che si mantiene al di sopra dello standard accettabile (<7%). Solo due ULSS su ventuno soddisfano lo standard desiderabile (<5%) (Figura 3).

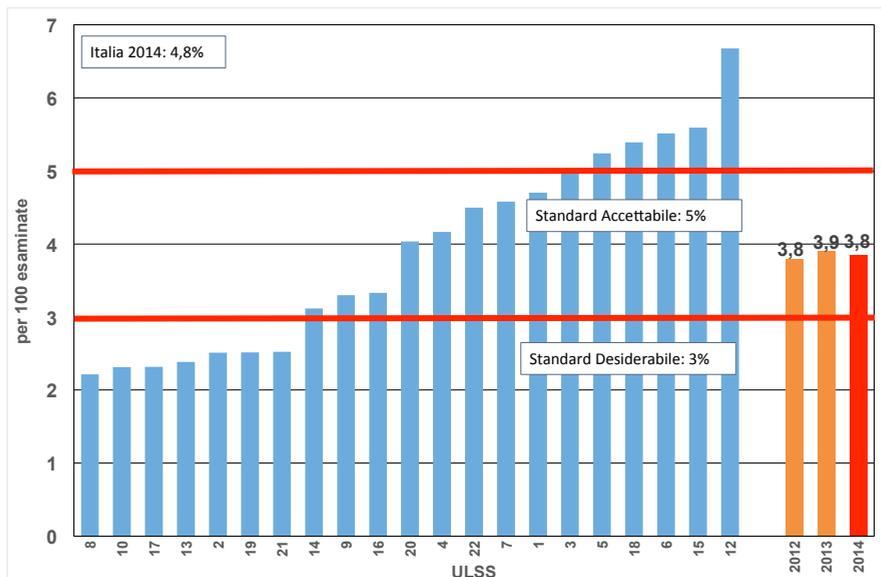
Le cause di questo andamento, legate ad una complessità di fattori (visione dei precedenti, densità del seno ecc), vanno indagate a livello locale, anche attraverso confronti multidisciplinari e analisi congiunte tra i vari professionisti coinvolti. Verosimilmente una nuova regolamentazione in ambito medico-legale e assicurativo potrebbe dare un grosso impulso alla soluzione di questo problema.

Figura 3: Tasso di richiamo standardizzato in donne ai primi esami.



Considerando gli esami successivi, vengono inviate ad approfondimento il 3,8% delle donne esaminate (Figura 4). Questo dato è in linea con il valore registrato gli anni precedenti e con lo standard accettabile, ed è al di sotto della media italiana (4,8%). Per entrambi gli indicatori va evidenziata una notevole variabilità fra ULSS (range: 6 - 17,5% ai primi esami; 2,2 - 6,7% ai successivi). Parte di tale variabilità è da attribuirsi principalmente ad una difformità dei criteri diagnostici radiologici.

Figura 4: 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<sup>7</sup>. 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 2014 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 1,1 a 1,3 ogni 100 esaminati, come pure i richiami intermedi che passano dal 0,4 al 0,5 ogni 100 esaminate.

## Citologia

L'utilizzo della citologia nelle donne risultate positive non subisce grosse variazioni rispetto allo scorso anno, registrando nel 2014 un 8,4% rispetto al 9,3% del 2013 e al 9,2% del 2012.

Di seguito gli esiti delle 985 citologie eseguite: 213 citologie sono risultate maligne (C5), 90 sospette maligne (C4), 555 benigne (C2 o C3), 127 inadeguate. Le citologie inadeguate risultano il 12,9%, dato quest'ultimo pressoché inalterato rispetto all'anno precedente (12,4% nel 2013, 15,3% nel 2012, 15,6% nel 2011 e 14,5% nel 2010).

Dei 376 casi con citologia di cui è riportata la diagnosi istologica finale, 330 (87,8%) sono risultati positivi per cancro. Complessivamente il valore predittivo positivo (VPP) di citologia C5 (cellule maligne) per un'istologia positiva è risultato del 98,9% (98,8 nel 2013, 98,1% nel 2012, 96,7% nel 2011 e 98,0% nel 2010). Il VPP di citologia C4 (sospetta - probabile maligna) per un'istologia positiva è risultato dell'89,9% (91,5% nel 2013, 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. Nel 2014, la quota di citologie C4 e C5 non confermate istologicamente risulta il 13,5%, in netto miglioramento rispetto al biennio precedente (17,3% e 15,5%, rispettivamente nel 2013 e 2012).

## Biopsia

Ogni 100 donne definite positive alla mammografia, quelle con un tumore maligno all'esame istologico sono il 10,4% (range: 4,1% - 14,4%). Il dato medio peggiora lievemente rispetto all'anno precedente (11,6%) pur raggiungendo 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 (0,13) che i valori di quasi tutti i programmi rientrano nel valore desiderabile (range 0,00 - 0,50), anche nelle donne 50-54enni (0,25).

Le lesioni trovate e la loro frequenza nella popolazione esaminata

Nella Tabella 3 sono presentati il numero delle neoplasie identificate nel corso del 2014 ed i tassi di identificazione ai primi esami e a quelli successivi.

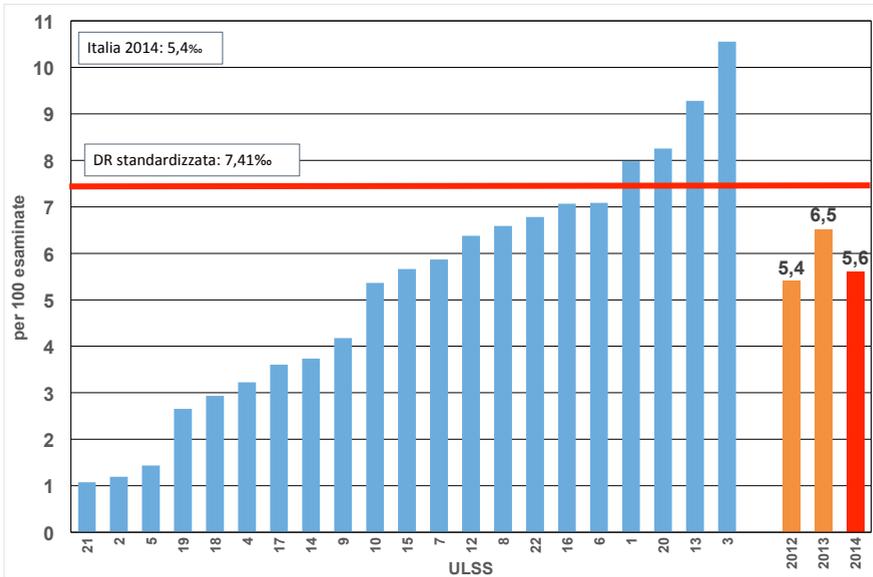
Tabella 3: Tumori identificati e tassi di identificazione standardizzati.

Neoplasie identificate (N°)	1.018
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (PRIMI ESAMI) Standard: $\geq 7,41^b$	5,6‰ (range: 1,1 - 10,6‰)
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (ESAMI SUCCESSIVI) Standard: $\geq 4,28$	5,2‰ (range: 2,9 - 7,9‰)
Tasso di identificazione per tumori invasivi fino a 10 mm Standard: $>1,5$ per 1.000 esaminate	1,49‰

Nel 2014, ogni 1.000 donne screenate per la prima volta sono state identificate 5,6 neoplasie, dato in leggero calo rispetto all'anno precedente (6,5‰), che si riporta in linea con i valori registrati nel biennio 2011-2012 e con il dato italiano, e comunque inferiore allo standard di riferimento (*Tavola 3 in Appendice*). La Figura 5 riporta i tassi standardizzati di identificazione ai primi esami.

b. 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.

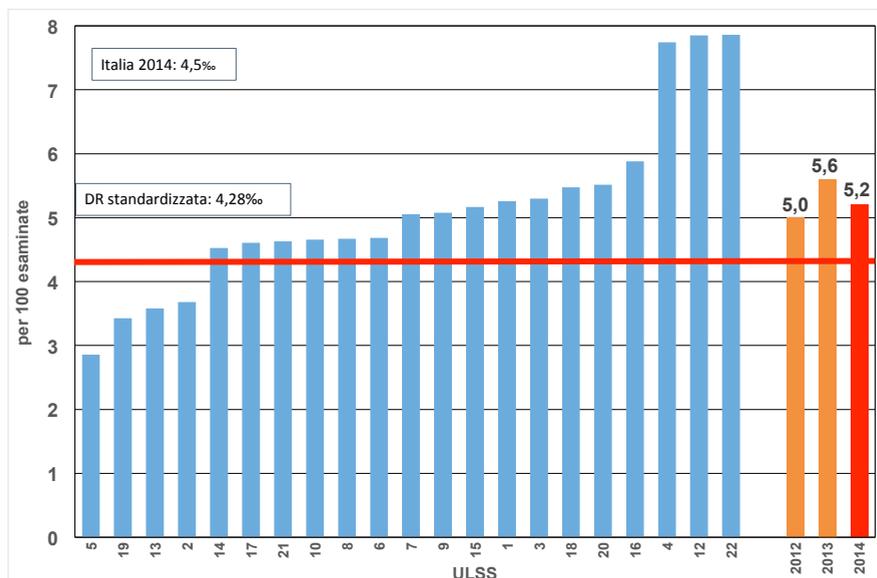
Figura 5: Tasso standardizzato di identificazione - PRIMI ESAMI.



Rispetto all'anno precedente, solo quattro programmi su ventuno hanno riportato un tasso di identificazione superiore 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 16,7% 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 al di sopra dello standard, l'80% dei programmi riesce a raggiungerlo, e globalmente risulta di poco inferiore rispetto all'anno precedente (Figura 6).

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 6: Tasso standardizzato di identificazione - ESAMI SUCCESSIVI.



## Stadio alla diagnosi

I casi di tumore identificati allo screening nel 2014 sono 1.018: lo stadio è stato riportato nell'83,7% dei casi, rispetto all'86,6% del 2013, all'85,6% del 2012 e all'81,5% del 2011.

In 166 casi i programmi non hanno ricevuto informazioni (51 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 133 (15,6%). 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. Dei 709 tumori invasivi, 423 (49,6%) avevano dimensione fino a 1 cm, e tra questi 37 erano microinvasivi, mentre 22 avevano diffusione linfonodale.

Il tasso di identificazione per i tumori invasivi fino a 10 mm è stato di 1,49 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 38,4% ai primi esami e del 22,7% a quelli successivi (standard desiderabile<sup>32</sup>: <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 717 tumori invasivi. Nell'80,8% dei casi (n = 579) si tratta di tumori invasivi  $\leq 2$  cm (81,6% nel 2013, 85,3% nel 2012, 84% nel 2011).

I trattamenti riportati sono stati prevalentemente conservativi (79,5% nel 2014, 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 (81,1% rispetto al 71,4%).

Per facilitare una visione d'insieme dello screening mammografico in Veneto, si riporta a fine capitolo in Tabella 4 per l'anno 2014 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 4: Principali indicatori di qualità dello screening mammografico per programma (anno 2014).

INDICATORI 2014 MX	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Veneto	
Estensione annuale 2014	Green	Green																					
Adesione corretta	Green	Green																					
Tempo invio risposta negativa	Green	Green																					
Tempo invio ad approfondimenti	Green	Green																					
Richiami (primi es.)	Green	Green																					
Richiami (esami succ.)	Green	Green																					
Detection Rate (primi esami)	Green	Green																					
Detection Rate (esami succ.)	Green	Green																					
T. Richiami Intermedi	Green	Green																					
T. Richiami Precoci	Green	Green																					

**Legenda**

- Green Valori in linea con lo standard desiderabile
- Yellow Valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- Orange Valori che soddisfano appena lo standard accettabile
- Red Valori non conformi allo standard accettabile
- White Data non disponibile o non calcolabile

2

I RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING  
ANNO 2015

## Estensione

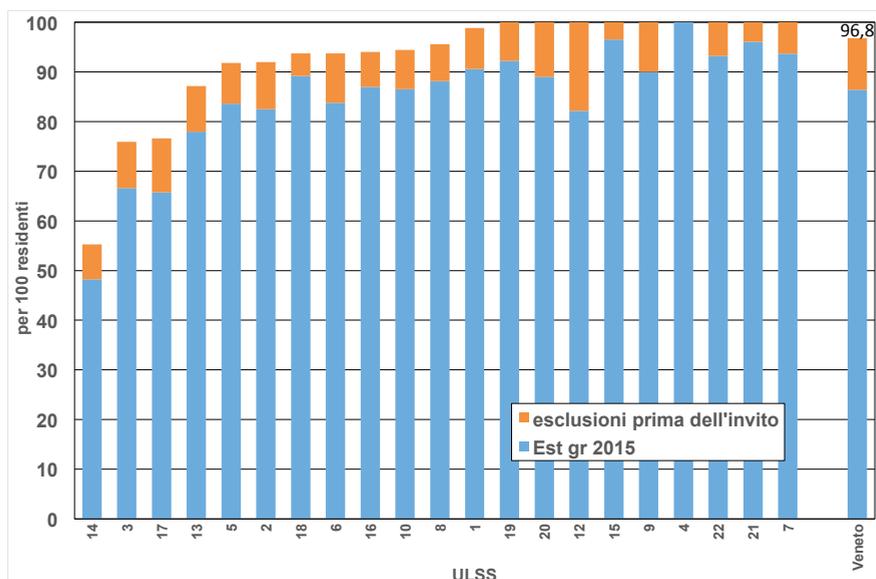
Nel 2015 la popolazione bersaglio dello screening mammografico consisteva in 659.866 donne (dati ISTAT al 01/01/2015) residenti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni. Un elevato numero di queste (71.258) sono state escluse dall'invito perché già affette dalla patologia, per aver già effettuato il test spontaneamente o per altri motivi.

Nella Tavola 2, in Appendice, viene riportato il dato relativo all'estensione "corretta" per ciascun azienda, 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 288.894 donne, per un'estensione corretta su base annuale del 96,8% (Figura 1), un ottimo risultato che evidenzia come i programmi del Veneto siano riusciti a garantire l'offerta dello screening alla grande maggioranza della popolazione.

Al netto delle esclusioni effettuate prima dell'invito 18 programmi su 21 hanno invitato almeno l'80% delle donne eleggibili (Figura 7). 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 (84%), è rappresentata da esami effettuati in donne già screenate in precedenza (158.033, rispetto a 29.430 in donne al primo esame). Inoltre, delle donne ai primi esami, le neo-cinquantenni costituiscono la maggioranza: il 79,2%. Queste considerazioni, come vedremo, sono rilevanti nella interpretazione dei risultati di alcuni indicatori, come l'adesione e la *detection rate*.

Figura 7: Estensione degli inviti allo screening mammografico 2015, per ULSS.

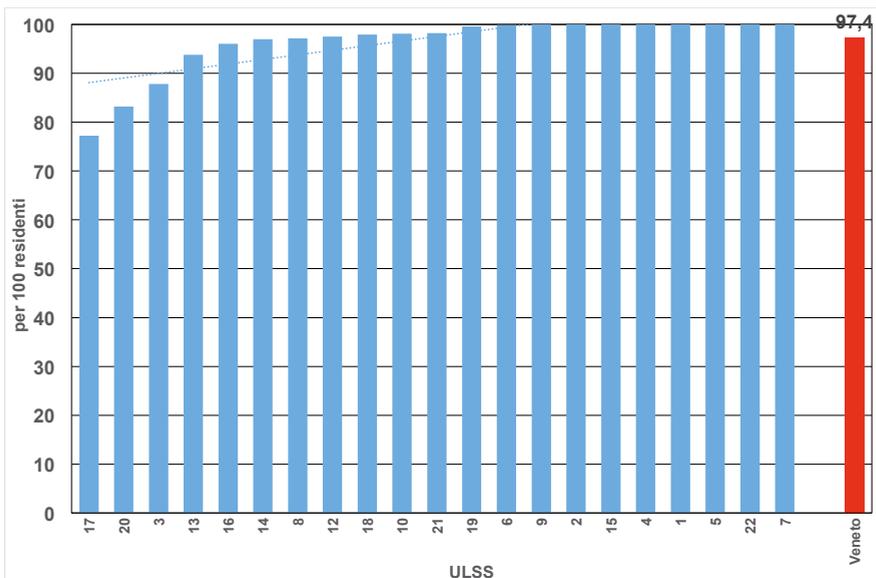


Si osservi come in molti casi l'incremento di estensione legato alla correzione dell'indicatore è rilevante: questo è un segno dell'efficacia del lavoro di pulizia delle liste che viene effettuato dalle segreterie dei programmi e si traduce in una maggiore efficienza degli inviti, i quali vengono rivolti ad una popolazione meglio selezionata e quindi con maggiori probabilità di risposta all'invito.

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 anno potrebbe venire compensato da quello dell'anno precedente. Fondamentale, infatti, è che il programma sia in grado di invitare tutta la popolazione target nell'ambito dei due anni che costituiscono il round.

La Figura 8 riporta l'estensione corretta degli inviti registrata nell'ultimo biennio 2014-2015 che risulta pari al 97,4%. Si conferma che diversi programmi hanno un andamento degli inviti non del tutto omogeneo da un anno all'altro. Tuttavia, il risultato complessivo è molto positivo, con solo tre programmi che non raggiungono un'estensione complessiva dell'90%<sup>c</sup>.

Figura 8: Estensione degli inviti allo screening mammografico nel periodo 2014-2015, per ULSS.



Nella Tavola 2 in Appendice sono riportati i dati relativi alle donne invitate ed esaminate per ULSS nel biennio 2014-2015.

c. Nei Rapporti degli anni precedenti 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.

## Adesione

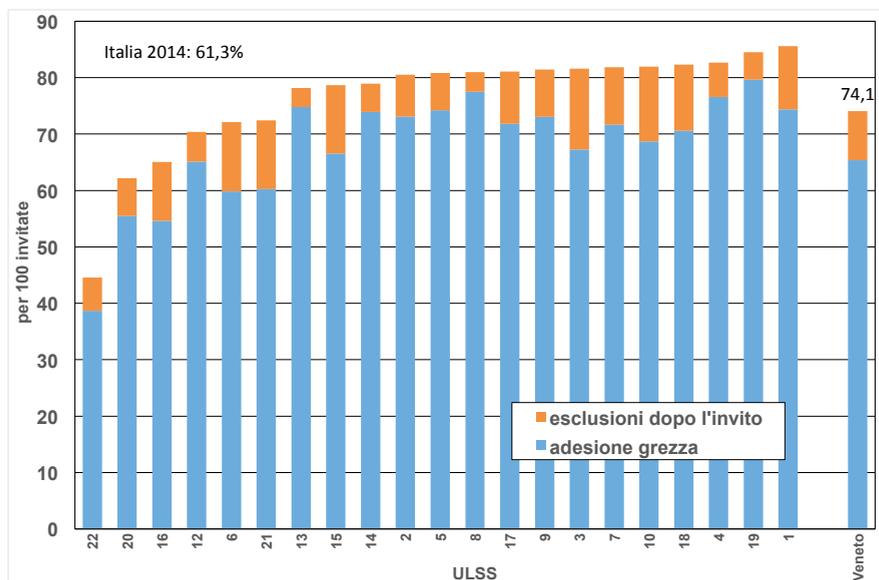
Nel 2015 l'adesione grezza, cioè il rapporto tra le donne esaminate e quelle invitate, varia dal 39% all'80%, con una media regionale del 65,3%, non registrando alcuna variazione rispetto al dato del 2014 (65%).

Lo standard minimo per l'accreditamento regionale ( $\geq 40\%$ ) è raggiunto da tutte le ULSS, ad eccezione dell'ULSS 22. 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. I programmi, tuttavia, hanno una diversa capacità di identificare questa quota di donne. Il dato regionale complessivo pari al 74,1% non subisce, comunque, oscillazioni rispetto all'anno precedente (74%), mantenendosi notevolmente superiore alla media dei programmi italiani del 2014 (61,3%) ed in linea con lo standard desiderabile GISMa del 75% (Figura 9).

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 9: Tassi corretti di adesione all'invito 2015, per ULSS.



La Tabella 5 mostra l'adesione all'invito suddivisa per fasce di età. L'adesione è più alta tra le donne più anziane, che sono essenzialmente donne già invitate ai round precedenti e quindi già fidelizzate, mentre è più bassa nelle neo-cinquantenni in quanto include anche le donne invitate per la prima volta.

Tabella 5: Adesione corretta per età.

Età	Adesione corretta
50-54	69,8
55-59	73,6
60-64	77,0
65-69	77,2

### 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 55,7% delle risposte è stato inviato alle donne entro 15 giorni dall'esecuzione del test: il dato peggiora rispetto al 2013 (69,6%) e continua a rimanere inferiore allo standard accettabile GISMa (Tabella 6). In nove programmi in più del 50% dei casi sono trascorsi più di 15 giorni prima dell'invio delle risposte negative.

L'andamento dei tempi di risposta si riflette anche sui tempi di esecuzione degli approfondimenti: di questi il 60% è stato eseguito entro un mese dalla mammografia di screening (il 69% nel 2014, il 66% nel 2013, il 69% nel 2012) e solo il 44,6% entro lo standard dei 20 giorni. Si sottolinea però una elevata variabilità tra i programmi. In tre di questi, ad esempio, più del 70% degli approfondimenti viene eseguito oltre i 28 giorni, con conseguente maggior carico d'ansia per le donne risultate positive (ULSS 3, 6 e 18). Anche a livello italiano si riscontra la permanente difficoltà nel raggiungere lo standard desiderabile: nel biennio 2013-14 solo il 62% degli approfondimenti sono stati eseguiti entro 28 giorni dalla mammografia.

Tabella 6: Tempi della procedura di screening.

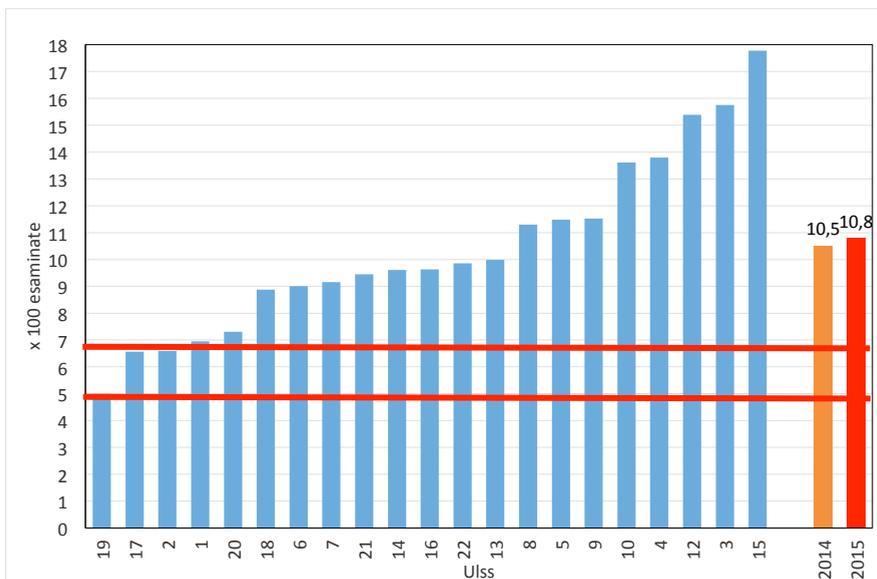
Indicatore	Veneto 2015	Veneto 2014	Standard GISMa
Tempo per la risposta alla Mx negativa: % entro 15 gg	55,7% (range: 19 - 100)	69,6% (range: 19 - 100)	accettabile: 90% entro 15 gg desiderabile: 90% entro 10 gg
Tempo dalla Mx di screening all'approfondimento: % entro 20 gg	56,4% (range: 9 - 100)	56,4% (range: 16,5 - 100)	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'10,8%, un dato stabile rispetto all'anno precedente e che si mantiene al di sopra dello standard accettabile (<7%). Solo l'ULSS 19 soddisfa lo standard desiderabile (<5%) (*Figura 10*).

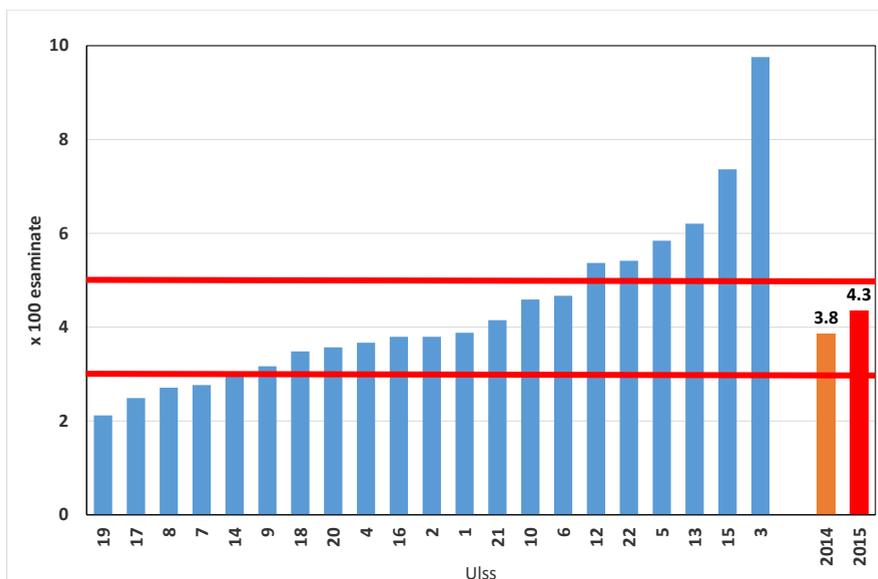
Le cause di questo andamento, legate ad una complessità di fattori (mancanza di precedenti, densità del seno ecc), vanno indagate a livello locale, anche attraverso confronti multidisciplinari e analisi congiunte tra i vari professionisti coinvolti. Verosimilmente una nuova regolamentazione in ambito medico-legale e assicurativo potrebbe dare un grosso impulso alla soluzione di questo problema.

Figura 10: Tasso di richiamo standardizzato in donne ai primi esami.



Considerando gli esami successivi, vengono inviate ad approfondimento il 4,3% delle donne esaminate (*Figura 11*). Questo dato è in crescita rispetto al valore registrato gli anni precedenti pur mantenendosi in linea con lo standard accettabile, ed è al di sotto della media italiana (4,8%). Per entrambi gli indicatori va evidenziata una notevole variabilità fra ULSS (range: 6 - 17,5% ai primi esami; 2,2 - 6,7% ai successivi). Parte di tale variabilità è da attribuirsi principalmente ad una difformità dei criteri diagnostici radiologici.

Figura 11: 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<sup>9</sup>. 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 2015 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 1, 3, 4, 5, 6, 15 e 22). Rispetto all'anno precedente, i dati medi regionali non subiscono variazioni: i richiami precoci passano da 1,3 a 1,4 ogni 100 esaminati, come pure i richiami intermedi che passano da 0,5 a 0,4 ogni 100 esaminate.

### Citologia

L'utilizzo della citologia nelle donne risultate positive al test si conferma in diminuzione rispetto agli scorsi anni, registrando nel 2015 un 6,9% rispetto al 8,4% del 2014 e al 9,3% del 2013.

Di seguito gli esiti delle 924 citologie eseguite: 174 citologie sono risultate maligne (C5), 67 sospette maligne (C4), 545 benigne (C2 o C3), 138 inadeguate. Le citologie inadeguate risultano il 14,9%, dato quest'ultimo pressoché inalterato rispetto all'anno precedente (12,9% nel 2014, 12,4% nel 2013, 15,3% nel 2012 e 15,6% nel 2011).

Dei 304 casi con citologia di cui è riportata la diagnosi istologica finale, 233 (83,2%) sono risultati positivi per cancro. Complessivamente il valore predittivo positivo (PPV) di citologia C5 (cellule maligne)

per un'istologia positiva è risultato del 98,9% (98,9% nel 2014, 98,8% nel 2013, 98,1% nel 2012 e 96,7% nel 2011). Il PPV di citologia C4 (sospetta - probabile maligna) per un'istologia positiva è risultato dell'94,1% (89,9% nel 2014, 91,5% nel 2013, 95,4% nel 2012 e 87,1% nel 2011). Quindi anche la diagnosi di dubbio citologico è fortemente indicativa di tumore. Nel 2015, la quota di citologie C4 e C5 non confermate istologicamente risulta il 17,0%, ritornando ai livelli del 2013 (13,5% e 17,3%, rispettivamente nel 2014 e 2013).

## Biopsia

Ogni 100 donne definite positive alla mammografia, quelle con un tumore maligno all'esame istologico sono il 9,7% (range: 2,2% - 20,7%). Il dato medio peggiora lievemente rispetto all'anno precedente (10,4%) non raggiungendo più lo standard GISMA (>10%); permangono 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 (0,13) che i valori di quasi tutti i programmi rientrano nel valore desiderabile (range 0,00 - 0,37), anche nelle donne 50-54enni (0,29).

## Le lesioni trovate e la loro frequenza nella popolazione esaminata

Nella Tabella 7 sono presentati il numero delle neoplasie identificate nel corso del 2015 ed i tassi di identificazione ai primi esami e a quelli successivi.

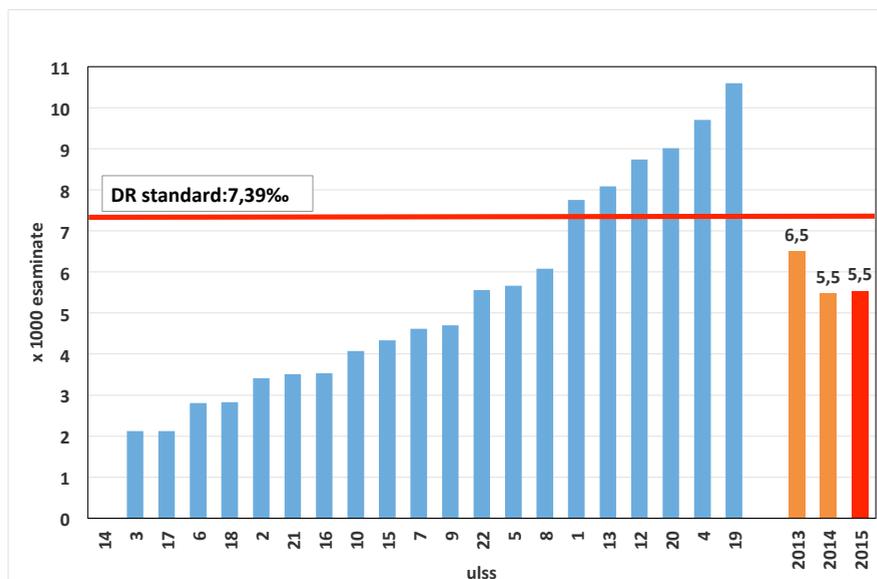
Tabella 7: Tumori identificati e tassi di identificazione standardizzati.

Neoplasie identificate (N°)	1.012
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (PRIMI ESAMI) Standard: $\geq 7,39^d$	5,5‰ (range: 0,0 - 11,1‰)
Tasso di identificazione x 1.000 esaminate (ESAMI SUCCESSIVI) Standard: $\geq 4,31^d$	5,1‰ (range: 2,3 - 8,3‰)
Tasso di identificazione per tumori invasivi fino a 10 mm Standard: $>1,5$ per 1.000 esaminate	1,58‰

d. Gli standard dei tassi di identificazione x 1.000 esaminate sono rispettivamente 3 e 1,5 volte l'incidenza di base per i primi

Nel 2015, ogni 1.000 donne screenate per la prima volta sono state identificate 5,5 neoplasie, dato in leggero calo rispetto all'anno precedente (5,6‰), che si riporta in linea con i valori registrati nel biennio 2011-2012 e con il dato italiano, e comunque inferiore allo standard di riferimento (*Tavola 3 in Appendice*). La Figura 12 riporta i tassi standardizzati di identificazione ai primi esami.

Figura 12: Tasso standardizzato di identificazione - PRIMI ESAMI.



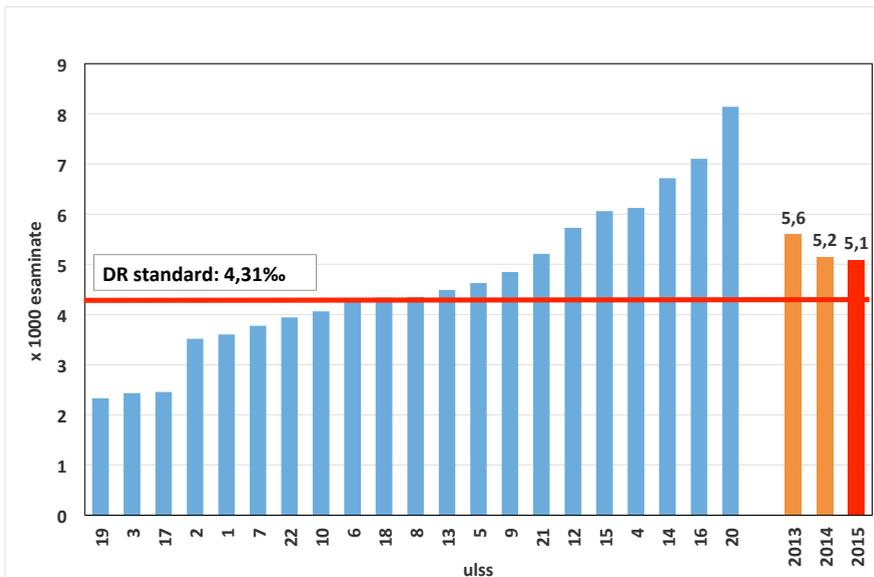
Rispetto all'anno precedente, solo quattro programmi su ventuno hanno riportato un tasso di identificazione superiore allo standard di riferimento. Per interpretare questo dato, va ricordato che nella nostra Regione il ricorso alla mammografia spontanea è una pratica diffusa e c'è ragione per ritenere 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 15,7% 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 al di sopra dello standard, il 60% dei programmi riesce a raggiungerlo, e globalmente risulta di poco inferiore rispetto all'anno precedente

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.

(Figura 13).

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 13: Tasso standardizzato di identificazione - ESAMI SUCCESSIVI.



## Stadio alla diagnosi

I casi di tumore diagnosticati dallo screening nel 2015 sono 1.012: lo stadio è stato riportato nel 90,1% dei casi, rispetto all'83,7% del 2014, all'86,6% del 2013 e all'85,6% del 2012.

In 100 casi i programmi non hanno ricevuto informazioni (99 casi con stadiazione ignota), oppure i tumori sono risultati non operabili. Si continua a registrare quindi una certa perdita di informazioni. I carcinomi in situ sono 126 (13,8%). 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. Dei 773 casi invasivi diagnosticati nel 2015, 435 (47,7%) avevano dimensione fino a 1 cm e tra questi 22 erano microinvasivi, mentre 34 avevano diffusione linfonodale.

Il tasso di identificazione per i tumori invasivi fino a 10 mm è stato di 1,58 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 31,3% ai primi esami e del 26,2% a quelli successivi (standard desiderabile<sup>32</sup>: <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 785 tumori invasivi. Nell'82,7% dei casi (n = 649) si tratta di tumori invasivi  $\leq 2$  cm (80,8% nel 2014, 81,6% nel 2013, 85,3% nel 2012).

I trattamenti riportati sono stati prevalentemente conservativi (80,3% nel 2015, 79,5% nel 2014 e 80,5% nel 2013) 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 (81,4% rispetto al 74,8%).

### Conclusioni 2014 - 2015

La Tabella 8 riassume i più rilevanti indicatori di qualità dello screening mammografico della Regione Veneto per il periodo 2013-2015, con gli standard di riferimento definiti dal GISMa.

Nel 2015 l'estensione media pur mantenendosi entro livelli ottimali cala di circa un punto rispetto all'anno precedente. 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 biennio precedente, 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 si mantiene stabile rispetto al 2013, continuando ad essere superiore allo standard accettabile. Agli esami successivi il tasso di richiamo si attesta agli stessi livelli del biennio precedente e comunque all'interno dello standard accettabile.

Come raccomandato dalle Linee Guida Europee che ne sconsigliano l'utilizzo, sia i richiami intermedi dopo una mammografia di primo livello che i richiami precoci dopo approfondimento, mantengono valori pressoché inalterati ed entro valori accettabili.

I tempi con cui i programmi inviano la risposta negativa registrano un miglioramento sostanziale nel 2015, e la stessa tendenza, seppure in misura ridotta, la possiamo osservare nei tempi di invio ad approfondimento. Questo dato potrebbe essere legato ad una revisione degli aspetti organizzativi nei richiami all'approfondimento e va confermato nei prossimi anni.

Nel 2015 i tumori *screen detected* sono stati 1.012. Come nell'anno precedente, il tasso di identificazione agli esami successivi soddisfa lo standard di riferimento, mentre ai primi esami rimane inferiore. 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-radio-ologo. Alcune realtà soffrono ancora nel garantire il reinvio 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 8: Principali indicatori di qualità dello screening mammografico della Regione Veneto e standard GISMa per il periodo 2013-2015.

Indicatori	2015	2014	2013	Standard GISMa <sup>29</sup>	
				Accett.	Desider.
N° di ULSS con programma attivo	21/21	21/21	21/21	100	
% Estensione degli inviti	91,2	97,8	99,8	100	
% Adesione corretta	74,1	74,1	74,5	≥60	≥75
% Richiami ai primi esami	10,8	10,5	10,2	<7	<5
% Richiami agli esami successivi	4,3	3,8	3,9	<5	<3
Richiami intermedi dopo mx di 1 livello	0,4	0,5	0,4	<1	<0
Richiami precoci dopo approfondimento	1,4	1,3	1,1	<1	<0
Tassi di identificazione ai primi esami (x 1000)	5,5	5,6	6,5	>7,41	
Tassi di identificazione agli esami successivi (x 1000)	5,1	5,2	5,6	>4,28	
Rapporto B/M ai primi esami	0,28	0,12	0,24	1:1	0,5:1
Tassi di identificazione tumori ≤10 mm ai primi esami (x 1000) <sup>e</sup>	1,36	1,49	1,63		
% tumori in situ ai primi esami	12,3	22,2	17,3	10	10-20
Tempestività della risposta alla mammografia negativa: % entro 15 gg	55,7	69,6	64,3	90% a 15gg	90% a 10gg
Tempo dalla Mx di screening alla sessione di approfondimento: % entro 20 gg	44,6	56,4	54,6	90% a 20gg	90% a 11gg

e. Vedi precisazioni in Tabella 4.

Per facilitare una visione d'insieme dello screening mammografico in Veneto, si riporta a fine capitolo in Tabella 9 per l'anno 2015 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 9: Principali indicatori di qualità dello screening mammografico per programma (anno 2015).

INDICATORI 2015 MX	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Veneto	
Estensione annuale 2015	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
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
- Data non disponibile o non calcolabile

3

LINEE  
DI LAVORO  
2015-2016

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

Il Gruppo regionale dei patologi per lo screening mammografico ha proseguito nel 2015 con l'attività di formazione organizzata mediante una fase di formazione sul campo, resa possibile grazie all'accesso da parte delle Aziende ULSS al database messo a disposizione dall'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. Nei mesi di aprile e maggio 2015 si sono quindi svolti incontri residenziali, ai quali hanno partecipato oltre 70 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.

# 4

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO  
DELLO SCREENING  
MAMMOGRAFICO SULLA  
MORTALITÀ PER TUMORE  
DELLA MAMMELLA

## Introduzione

In Veneto i programmi di screening mammografico sono stati avviati nelle prime ULSS a partire dal 1999, e nel 2009 si è raggiunta l'attivazione dello screening in tutta la regione. In base ai risultati dei trial controllati randomizzati storici, si stima che, dopo un follow up di 11 anni, lo screening sia associato a una riduzione della mortalità per tumore della mammella di circa il 20% nelle popolazioni invitate<sup>f</sup>. Peraltro, con follow up più lunghi è stata osservata una riduzione più consistente del rischio di morte, suggerendo che il pieno impatto dello screening mammografico si rende manifesto solo dopo 20 anni o più. Utilizzando i dati dell'archivio regionale delle cause di morte e del Registro Tumori del Veneto, abbiamo provato a quantificare l'impatto sulla mortalità per tumore della mammella dei programmi di screening mammografico nella nostra regione.

## Metodi

L'impatto dei programmi di screening mammografico sulla mortalità per tumore della mammella è stato analizzato attraverso due approcci analitici complementari.

Con il primo, si è valutato nel periodo 1995-2014 il cambiamento nel trend dei tassi di mortalità dopo l'avvio dello screening in ciascuna ULSS, tenendo conto che l'attivazione è avvenuta in momenti differenti (compresi tra il 1999 e il 2009). In questa analisi, per ogni ULSS la mortalità osservata negli anni con screening attivo è stata confrontata con quella del periodo antecedente l'avvio del programma. L'analisi è stata condotta separatamente per le donne di 40-49 anni, 50-69 anni (fascia d'età target dello screening) e 70-79 anni.

Una seconda analisi è stata condotta confrontando le ULSS con avvio precoce dello screening (ULSS i cui programmi di screening hanno superato un'estensione degli inviti del 20% del target annuale entro l'anno 2003) con le ULSS con attivazione tardiva (in cui la stessa soglia di estensione è stata raggiunta dal 2004 in poi). La mortalità nel periodo 2002-2014 nelle donne 50-69enni è stata confrontata tra i due gruppi di ULSS considerando sia tutti i decessi per tumore della mammella, indipendentemente dall'anno di incidenza (mortalità complessiva), sia limitando l'analisi ai decessi avvenuti in pazienti il cui tumore era stato diagnosticato dal 2002 in poi (mortalità basata sull'incidenza). Quest'ultimo approccio è il più rigoroso, perché considera solo i decessi avvenuti su pazienti la cui diagnosi è avvenuta nel periodo di intervento. Diversamente, si ottiene una diluizione dell'impatto dello screening, poiché si attribuisce al periodo di screening una quota di decessi che in realtà derivano da tumori diagnosticati nel periodo pre-screening e sui quali lo screening non può avere alcun effetto.

Per identificare i decessi dovuti a tumore della mammella in donne residenti in Veneto, è stato utilizzato l'archivio regionale delle cause di morte per il periodo 1995-2014. La data di incidenza dei decessi osservati è stata ottenuta dall'archivio del Registro Tumori per le aree coperte da registrazione, mentre per le donne residenti in altre aree si è calcolata una data di incidenza con un grado di approssimazione accettabile, utilizzando l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera.

f. WHO position paper on mammography screening. [http://www.who.int/cancer/publications/mammography\\_screening/en/](http://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/)

## Risultati

La mortalità per tumore della mammella dal 1995 al 2014 presenta un andamento in calo in tutte le classi d'età analizzate (*Figura 1a*). Nelle donne 40-49enni e 50-69enni si osserva una riduzione significativa della mortalità nel periodo precedente l'avvio dello screening, pari rispettivamente al 4% e all'1% su base annuale (*Tabella 1*). Nella fascia d'età target dello screening (50-69 anni) si registra inoltre una riduzione della mortalità di un ulteriore 1% annuale dopo l'avvio del programma. L'entità di tale riduzione è maggiore se si assume che l'effetto dell'intervento cominci a manifestarsi dopo un numero maggiore di anni dall'avvio dello screening (dati non riportati).

Dal confronto tra i tassi di mortalità complessiva per tumore alla mammella nelle ULSS precoci rispetto alle ULSS tardive è emersa una differenza statisticamente significativa solo negli ultimi anni di studio (2010-2014), dopo un follow up di almeno 8 anni dall'avvio degli screening, con una riduzione del 12% (RR: 0,88; IC 95% 0,79-0,98). Limitando l'analisi alla mortalità basata sull'incidenza, la differenza tra i due gruppi di ULSS risulta più ampia, pari al 16% (RR 0,84: IC 95% 0,79-0,98) (*Tabella 2*). Questo effetto è visivamente evidente anche nella *Figura 1b*, dove si osserva una biforcazione delle curve dei tassi di mortalità nelle donne 50-69enni a partire da 2010 in poi, a favore delle ULSS precoci.

Infine, la mortalità basata sull'incidenza risulta inferiore nelle ULSS precoci anche considerando l'intero periodo 2002-2014, con una riduzione rispetto alle ULSS tardive di poco inferiore al 10% (RR 0,91: IC 95% 0,82-1,00).

## Discussione

Nelle aree del Veneto con programma di screening attivo da almeno 8 anni, abbiamo osservato una riduzione della mortalità nelle donne nella fascia d'età target di circa il 16%. Questo dato è in linea con i risultati dei trial controllati randomizzati, che con un follow up mediamente più lungo (11 anni) hanno riportato un abbattimento della mortalità del 20%.

Anche in questo studio si è evidenziata la latenza tra la diffusione dell'attività di screening e l'impatto sulla mortalità, non avendo osservato alcun effetto nei primi 6-7 anni dall'avvio dei programmi.

Il primo set di analisi presentate ha confermato la presenza, già nota, di una riduzione della mortalità da tumore della mammella precedente l'avvio dei programmi di screening. Queste analisi hanno inoltre evidenziato un'ulteriore riduzione della mortalità successiva all'attivazione degli screening, ma solo nelle donne in fascia d'età oggetto degli stessi. Va peraltro evidenziato che queste analisi hanno potuto valutare soltanto la mortalità complessiva e non quella basata sull'incidenza; è ragionevole quindi ipotizzare un effetto reale dello screening più marcato rispetto a quello presentato.

I nostri risultati sono di particolare rilievo, perché emergono nonostante lo studio sia di tipo ecologico, nel quale cioè non vengono valutate le donne che effettivamente si sono sottoposte allo screening, ma intere aree geografiche nelle quali, accanto alle donne screenate, è presente una quota di donne che non hanno aderito allo screening e che quindi ne diluiscono l'effetto misurato. L'estensione degli inviti alla totalità della popolazione target è, infatti, stata raggiunta in maniera progressiva; inoltre l'adesione

all'invito si è posta mediamente tra valori compresi tra il 70 e il 75% delle donne invitate.

Altri fattori possono aver portato ad una sottostima dell'effetto degli screening: la presenza di un trend di riduzione della mortalità antecedente agli screening ed indipendente da questi, e il ricorso da parte della popolazione femminile alla mammografia spontanea, cioè al di fuori degli screening. Per esempio, dai dati della survey PASSI del 2010 risulta che anche nelle ULSS che avevano avviato lo screening soltanto nel 2009, la percentuale di donne tra i 50 e 69 anni di età che riferivano di aver eseguito la mammografia preventiva nel corso dei due anni precedenti era superiore al 70%.

Al contrario, non si evidenziano fattori rilevanti che possano aver determinato una sovra stima dell'effetto dello screening.

## Conclusioni

I programmi di screening mammografico del Veneto hanno contribuito a migliorare in modo rilevante lo stato di salute delle donne della nostra regione.

Figura 1. Tassi di mortalità per tumore alla mammella standardizzati per età (popolazione standard europea), per anno e classe d'età, complessivi (1a) e per attivazione precoce/tardiva del programma di screening (1b). Veneto, 1995-2014.

Figura 1a: Tassi di mortalità complessivi.

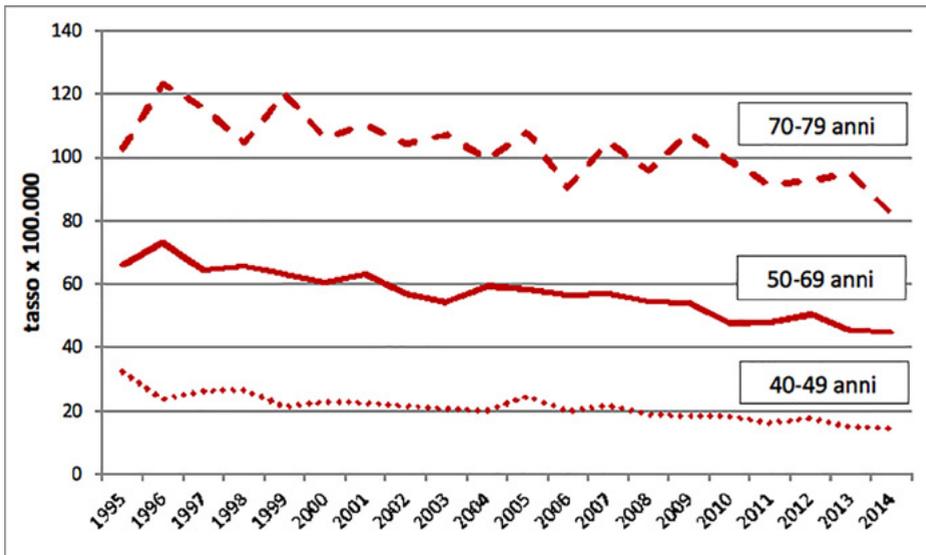


Figura 1b: Tassi di mortalità per attivazione precoce/tardiva del programma di screening.

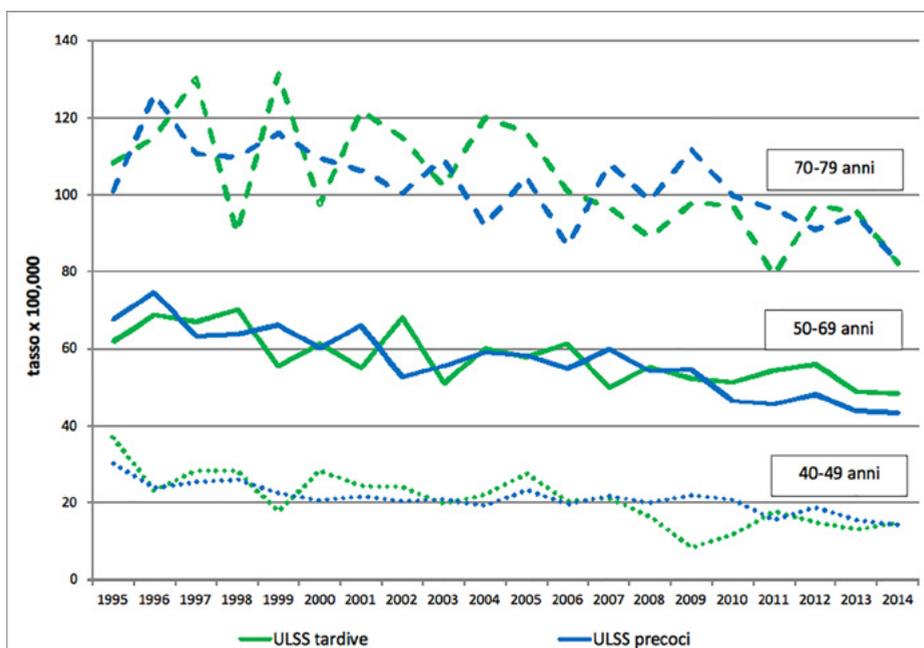


Tabella 1: Rate ratio del tasso di mortalità nel pre- e post-screening, per classe d'età, con Intervalli di confidenza (IC) al 95% ottenuti mediante regressione di Poisson.

	Rate Ratio	IC 95%		p-value
<b>Classe d'età 40-49</b>				
Trend pre-screening	0,96	0,94	0,98	0,0001
Cambiamento del trend nel post- screening	1,02	0,99	1,04	0,19
<b>Classe d'età 50-69</b>				
Trend pre-screening	0,99	0,98	1,00	0,007
Cambiamento del trend nel post- screening	0,99	0,97	1,00	0,025
<b>Classe d'età 70-79</b>				
Trend pre-screening	0,99	0,98	1,00	0,12
Cambiamento del trend nel post- screening	0,99	0,98	1,01	0,44

Tabella 2: Mortalità complessiva e mortalità basata sull'incidenza per tumore della mammella in donne di età 50-69 anni, anni 2002-2014. Rate Ratio nelle ULSS precoci confrontate con quelle tardive, con Intervalli di Confidenza al 95% (IC).

Periodo	Mortalità complessiva			Mortalità basata sull'incidenza		
	Rate Ratio ULSS precoci vs tardive	IC 95%	p-value	Rate Ratio ULSS precoci vs tardive	IC 95%	p-value
2002-2014	0,95	0,88-1,01	0,103	0,91	0,82-1,00	0,045
2002-2004	0,94	0,82-1,07	0,344	0,99	0,70-1,38	0,943
2005-2009	1,02	0,91-1,13	0,755	0,99	0,84-1,15	0,850
2010-2014	0,88	0,79-0,98	0,022	0,84	0,74-0,96	0,010





# **LO SCREENING COLORETTALE**

1

I RISULTATI  
DEI PROGRAMMI  
DI SCREENING  
ANNO 2014

## Premesse

Sulla base dei dati del Registro Tumori del Veneto, si stima che nel 2014 in Veneto i nuovi casi di tumore invasivo del colon retto siano stati circa 4.365 (2.419 maschi, 1.946 femmine), mentre nel 2014 i decessi per tale causa sono stati 1.364 (760 maschi, 604 femmine)<sup>18</sup>.

## Estensione

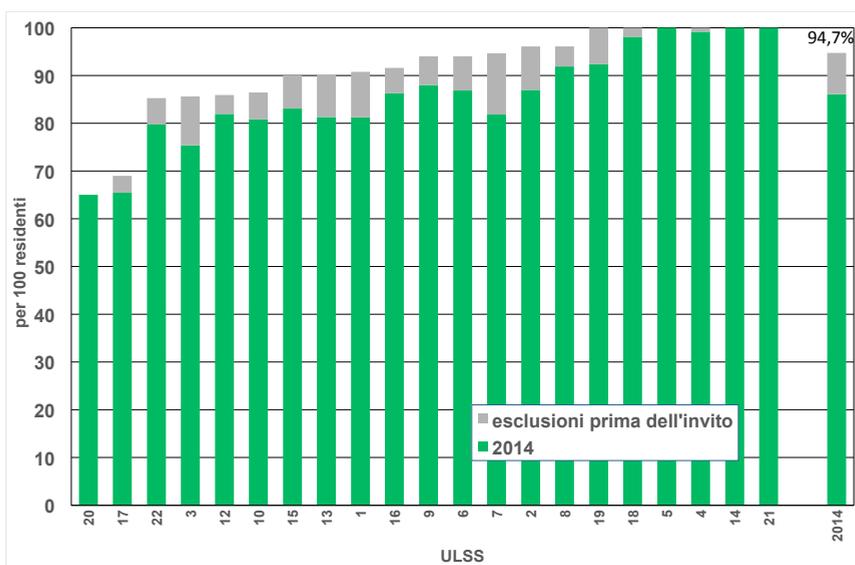
A fine 2014 lo screening coloretale era attivo in tutte le 21 ULSS del Veneto. Di queste, 20 propongono il SOF biennale ai residenti in età 50-69 anni, mentre Verona invita i residenti 60enni ad eseguire la RS e propone il SOF ai non aderenti alla RS dai 61 ai 69 anni (*Tavola 4 in Appendice*).

Secondo i dati dell'ISTAT, all'inizio del 2014 i residenti 50-69enni in Veneto erano 1.267.918.

Nel 2014 sono state invitate complessivamente 525.865 persone, pari all'83% della popolazione obiettivo annua regionale, con una diminuzione rispetto al dato del 2013 (87%) (*Figura 3*). 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 94,7% (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, in particolare l'ULSS 17, 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: alcuni programmi hanno un andamento disomogeneo all'interno del round biennale, per cui il valore mostrato nel 2014 è compensato da quello dell'anno precedente o successivo. Complessivamente hanno aderito 329.603 soggetti, di cui 267.253 avevano già aderito a un round precedente, pari al 81,1% del totale.

Figura 1: Estensione degli inviti nel 2014.



## Adesione

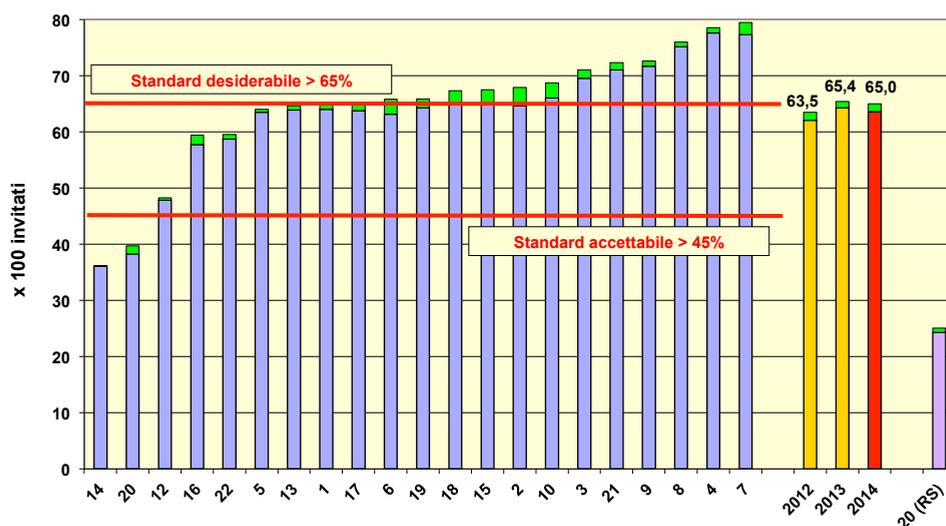
Diversamente da quanto accade per il Pap test e la mammografia, il ricorso spontaneo al SOF nella popolazione è molto contenuto, per cui la differenza tra l'adesione grezza e quella corretta è pressoché trascurabile. Pertanto nella Figura 4 presentiamo solo i dati di adesione corretta globale e per singoli programmi. Il valore medio regionale (65%) è ampiamente superiore al valore medio nazionale per il 2014 (44,4%), al quale peraltro contribuisce, ed è in linea con lo standard desiderabile del Gruppo Italiano Screening ColoRettale<sup>30</sup> (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, mentre lo standard accettabile del GISCoR (>45%) non viene raggiunto solo dal programma dell'ULSS 14.

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%) rispetto ai maschi (63%). 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 16,3%. 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 37,5%, che sommata all'adesione media alla RS registrata negli anni precedenti porta ad una stima di adesione complessiva di circa il 27% (Figura 2). L'adesione al SOF nelle coorti mai invitate in precedenza a RS è stata invece del 39,7%. Come nei programmi SOF, l'adesione alla RS è superiore nei maschi (16,5%) rispetto alle femmine (16,0%).

Figura 2: Tassi corretti di adesione all'invito 2014.



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 59,7%, mentre tra coloro che avevano già aderito ad un precedente invito l'adesione media è stata dell'86,7%. 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 20,1%. 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 coloretale 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 65.252 soggetti al 1° esame di screening (19,6%) e 268.428 soggetti a esami di screening successivi (80,4%). La Tabella 11, a fine del capitolo successivo, riassume i più rilevanti indicatori di qualità degli anni 2014 e 2015 con gli standard di riferimento definiti dal GISCoR.

### Proporzione di positivi

Complessivamente, la quota di test positivi ai primi esami è pari al 5,2% (*Tabella 11*), valore leggermente superiore a quello registrato negli anni precedenti (4,8% nel 2013 e nel 2012).

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 4,3% 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.

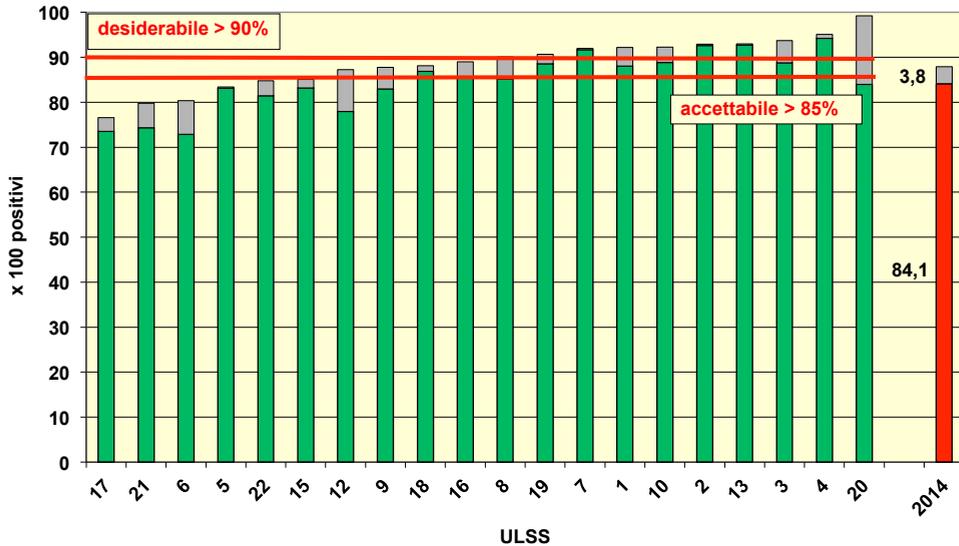
Età	Primi esami		Esami successivi	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
50-54	5,2	3,7	3,9	2,9
55-59	6,7	5,0	4,5	3,2
60-64	8,8	6,3	5,2	3,7
65-69	10,3	7,5	6,2	4,6
Tutti	5,9	4,0	5,0	3,7

### 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 31% 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 25% negli esami successivi (*Tabella 11*).

Nel Veneto nel 2014 hanno aderito all'approfondimento l'84,1% dei soggetti positivi al SOF (*Figura 3*), 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 (80,7%), tuttavia quattro programmi (ULSS 5, 6, 17 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 3: 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 98,2%, con livelli di completezza solo lievemente maggiori nelle femmine rispetto ai maschi (98,3% rispetto a 97,5%). 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 tutti i programmi, ad eccezione dell'ULSS 14 per cui non si hanno informazioni in merito, hanno registrato valori superiori al 95%, superando, di fatto, ampiamente lo standard desiderabile del GISCoR (>90%).

### Complicanze dell'endoscopia

Nel 2014 sono state eseguite complessivamente 12.616 colonscopie di approfondimento, nel corso delle quali si sono verificati solo 2 casi 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
<b>Colonscopie operative</b>			
Perforazioni	0 ‰	-	<25‰
Sanguinamenti	0,3‰	0,0 - 7,8‰	<25‰
<b>Colonscopie non operative</b>			
Perforazioni	0‰	-	<5‰
Sanguinamenti	0‰	-	<5‰

### Tassi di identificazione

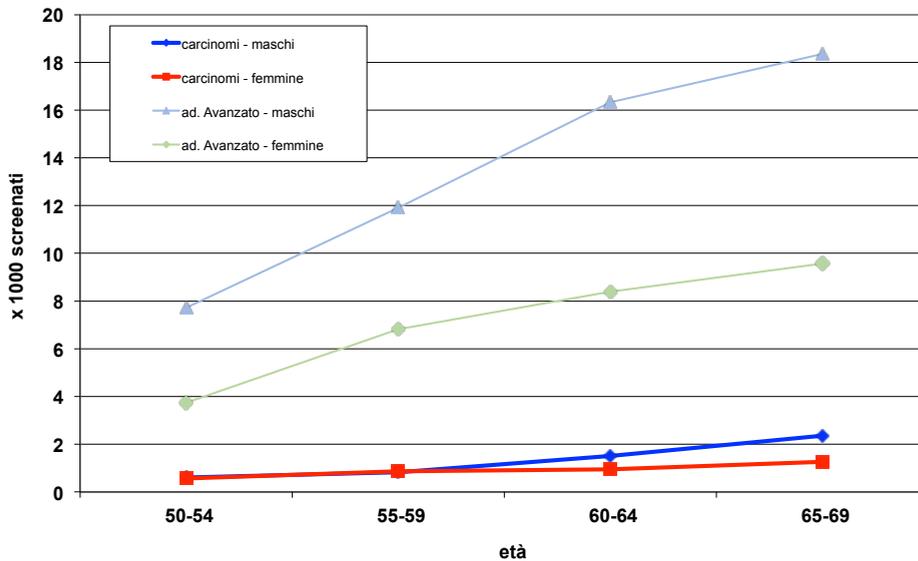
Le lesioni di interesse per i programmi di screening colorettaale sono i carcinomi, gli adenomi avanzati e gli adenomi iniziali<sup>g</sup>. La capacità diagnostica dei programmi viene valutata analizzando i tassi di identificazione (o *detection rates*, DR) per 1.000 soggetti screenati.

Complessivamente, nei primi esami sono stati diagnosticati 1,9 carcinomi e 11,8 adenomi avanzati ogni 1.000 screenati (Tabella 11). Negli esami successivi al primo, le DR sono state 0,9‰ per i carcinomi e 8,3‰ per gli adenomi avanzati. Le DR per gli adenomi iniziali sono state 6,5‰ per i primi esami e 7,5‰ per gli esami successivi.

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 4). 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.

g. Gli adenomi avanzati sono quelli con diametro massimo  $\geq$  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.

Figura 4: Tassi di identificazione di carcinomi ed adenomi avanzati per età e sesso agli esami successivi (x 1.000 screenati).



È 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. È 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<sup>30</sup>.

Analizzando le *detection rates* standardizzate (totale screenati in fascia 50-69 anni in Veneto) per carcinoma 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 neo-cinquantenni, caratterizzati da una frequenza di malattia più bassa.

Agli esami successivi i programmi che non raggiungono lo standard minimo (>1‰) sono sette (5, 9, 10, 13, 15, 19 e 22), 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 3 e 19) che non raggiungono lo standard accettabile (>7,5‰) per i soggetti al primo esame di screening mentre agli

esami successivi tutti i programmi raggiungono lo standard accettabile (>5‰).

Dal confronto tra i tassi di identificazione degli adenomi avanzati con quelli iniziali emerge che complessivamente sono stati diagnosticati il 23% in più dei primi rispetto ai secondi, percentuale in diminuzione rispetto agli anni precedenti (47% nel 2013 e 60% nel 2012). La maggior parte dei programmi ha diagnosticato 1,1-2,1 volte più adenomi avanzati rispetto agli adenomi iniziali, mentre in cinque programmi (ULSS 2, 3, 17, 19 e 21) il rapporto risulta invertito con un numero maggiore di lesioni iniziali. Rispetto agli anni precedenti si osserva una progressiva riduzione delle disomogeneità tra i programmi, 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 colrettale.

### Valore predittivo positivo

Il valore predittivo positivo (VPP) del SOF è dato dalla 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 4,3 carcinomi e 27,8 adenomi avanzati (*Tabella 11*). Agli esami successivi al primo, i VPP per carcinoma ed adenoma avanzato sono stati rispettivamente del 2,5% e 22,7%.

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 assume particolare rilevanza se viene confrontato con il VPP di un test di screening come la mammografia, che nel 2014 in Veneto è stato del 10,4%. 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 in quelli agli esami successivi.

### Rettosigmoidoscopia come test di screening

Il programma di Verona utilizza la RS come test di primo livello, proponendolo ogni anno ai residenti di 60 anni di età. Complessivamente nel 2014 si sono sottoposte a RS 1233 persone.

I tassi di identificazione per adenomi e cancri alla RS sono stati del 8,1% nei maschi (in linea con lo standard desiderabile GISCoR>15%) e del 5,9% nelle femmine (standard desiderabile GISCoR >10%). Le DR complessive (lesioni distali e prossimali) sono state del 4,9‰ per i carcinomi e del 41,4‰ 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 373 carcinomi diagnosticati da tutti i programmi nel 2014, la stadiazione è stata riportata per 231 (62%), registrando un lieve peggioramento della completezza dell'informazione rispetto al 2013 (69%). Le informazioni mancanti sono riconducibili alle ULSS 9, 15, 16, 17, 18, 19 e 20, dove la stadiazione è riportata per meno del 50% dei casi.

È 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 48,5% dei casi in stadio I, ossia limitati alla tonaca muscolare propria (Tabella 3), con conseguente ulteriore impatto positivo dello screening sulla popolazione esaminata.

La percentuale di casi allo stadio I, che pur si associa ad una netta riduzione dei casi in stadio III - IV, mostra nel 2014 un netto calo rispetto al biennio precedente.

Tabella 3: Distribuzione per stadio dei carcinomi screen-detected dal 2012 al 2014 e di una casistica di popolazione in assenza di screening. Solo casi con stadio noto.

	Casi screen-detected						Padova 2000-2001 (n=566)
	Primi esami			Esami successivi			
Stadio	2014 (n=86)	2013 (n=52)	2012 (n=138)	2014 (n=145)	2013 (n=175)	2012 (n=180)	
I	50%	62%	60%	48%	55%	57%	13%
II	23%	25%	19%	22%	18%	21%	34%
III - IV	27%	13%	21%	30%	27%	22%	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 per le lesioni

diagnosticate allo screening, anche se spesso in maniera largamente incompleta: complessivamente il dato è mancante per il 26% dei tumori diagnosticati, in aumento rispetto i dati del 2013 (18%). Nel 97,0% degli adenomi avanzati e nel 13,7% dei carcinomi invasivi, il trattamento è stato esclusivamente 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'89,8% dei referti negativi sono stati inviati dai programmi SOF entro due settimane dall'esecuzione dell'esame in laboratorio, ed un'ulteriore 3,7% 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 37,6% dei casi, registrando un lieve peggioramento rispetto al dato del 2013. Peggiora leggermente anche la quota di colonscopie effettuate oltre i due mesi (20,8% nel 2014 rispetto al 15,4% nel 2013). 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 è stato raggiunto solo dal programma dell'ULSS 4. Diverse ULSS hanno, invece, invitato alla colonscopia più del 20% dei positivi oltre i due mesi (ULSS 3, 8, 9, 12, 14, 18, 20 e 21).

Tabella 4: Tempi di attesa dei programmi SOF nel 2014 e standard di riferimento.

Indicatore	Veneto 2014	Range	Standard GISCoR
Invio dell'esito di FOBT negativo entro 15 gg (%)	89,9	(8 - 100)	accettabile: >90% entro 21 gg desiderabile: > 90% entro 15 gg
Esecuzione della colonscopia entro 30 gg (%)	37,6	(0 - 95)	accettabile: >90% entro 30 gg desiderabile: > 95% entro 30 gg

### Survey dei follow up

Nel 2014, 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 coloretale 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'78,5% dei casi, come previsto dalle Linee Guida Europee (LGE) (*Tabella 5*)<sup>28</sup>. Rispetto al 2013, la quota di casi a cui è stata raccomandata una successiva colonscopia, distribuita a intervalli diversi, è rimasta uguale e si aggira sempre sul 10% dei casi. 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 50% 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	78,5	13,1	0,6	0,1
SOF a 2 anni	5,9	4,3	0,1	0,1
colonscopia a 5 anni	6,4	50,4	7,0	0,7
colonscopia a 3 anni	1,5	11,1	62,0	8,7
colonscopia a 1 anno**	2,8	8,6	19,2	70,5
invio a chirurgia	0,1	0,1	0,8	9,9

\* 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.

\*\* Compresa la colonscopia a 6 mesi.

Anche in caso di diagnosi di adenoma a basso rischio le LGE prevedono che la persona torni allo screening. Questa raccomandazione è invece stata applicata solo al 17% dei casi, mentre la grande maggio-

ranza ha ricevuto l'indicazione ad un follow up coloscopico (50% a 5 anni, 20% 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.

Per gli adenomi a rischio intermedio le LGE prevedono un follow up coloscopico a 3 anni. Questa raccomandazione è stata applicata complessivamente in più del 62% dei casi, in diminuzione rispetto agli anni precedenti (69% nel 2013 e 88% nel 2012).

Per gli adenomi avanzati le LGE prevedono un follow up coloscopico a 1 anno. Questa indicazione è stata posta nel 70% dei casi, in aumento rispetto all'anno precedente (58%), mentre nel 9% dei casi la coloscopia è stata posticipata a 3 anni e solo l'1% a 5 anni; questo dato è in netto miglioramento rispetto al 2013 dove ben il 27% dei casi era inviato a 3 anni e il 3% a 5 anni.

Complessivamente, si osserva uno scostamento dalle indicazioni delle LGE che nei casi di coloscopia negativa o con lesioni a basso rischio si caratterizza da un atteggiamento più intensivo, con la prescrizione di coloscopie 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 coloscopia è un esame costoso, invasivo e non esente da effetti collaterali.

Diversamente, nel 10% dei casi ad alto rischio sono state date raccomandazioni che non garantiscono un follow up sufficientemente intensivo.

### **Motivo di esecuzione delle coloscopie**

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 66,9% delle coloscopie effettuate nel 2013 sono state approfondimenti di test di primo livello positivi. Le ripetizioni e completamenti sono stati il 2,7%, mentre le coloscopie di follow up sono state il 30,5% 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 coloscopie di follow up supera il 40% (ULSS 7, 16 e 19).



# 2 I RISULTATI DEI PROGRAMMI DI SCREENING 2015

## Estensione

A fine 2015 lo screening coloretale 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 (*Tavola 4 in Appendice*).

Secondo i dati dell'ISTAT, all'inizio del 2015 i residenti 50-69enni in Veneto erano 1.297.184.

Nel 2015 sono state invitate complessivamente 523.020 persone, pari all'80% della popolazione obiettivo annua regionale, con una diminuzione rispetto al dato del 2014 (86%). 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 91,1% (estensione corretta) (*Figura 5*).

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 21, 9, 10 e 18, 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: alcuni programmi hanno un andamento disomogeneo all'interno del round biennale, per cui il valore mostrato nel 2015 è compensato da quello dell'anno precedente o successivo (*Figura 6*). Complessivamente hanno aderito 340.979 soggetti, di cui 270.217 avevano già aderito a un round precedente, pari al 79,2% del totale.

Figura 5: Estensione degli inviti nel 2015.

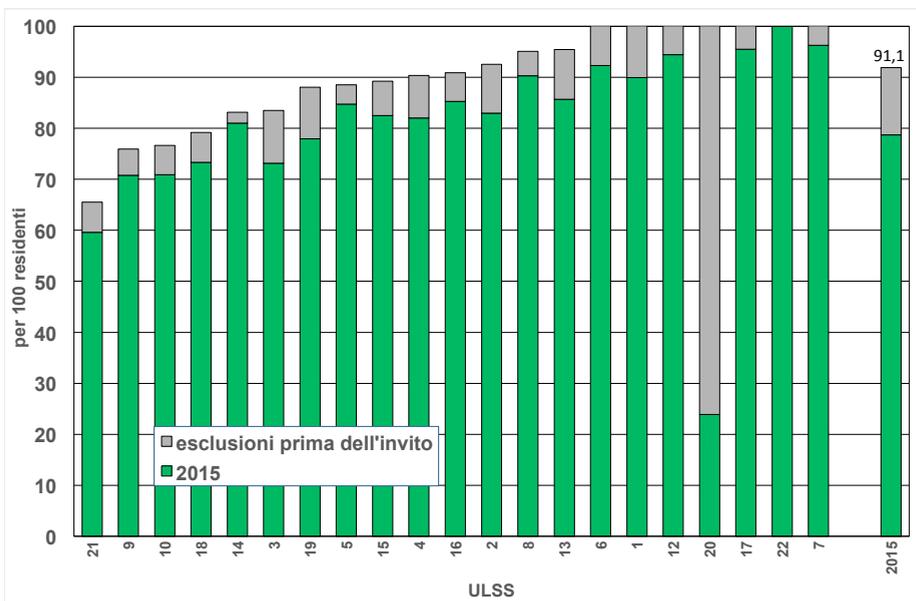
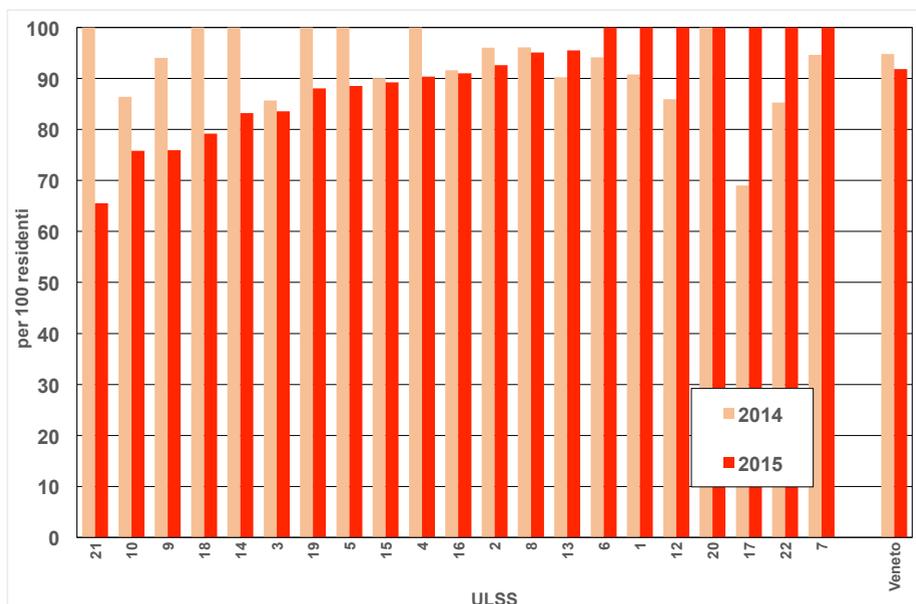


Figura 6: Estensione degli inviti allo screening coloretta nel periodo 2014-2015, per ULSS.



## Adesione

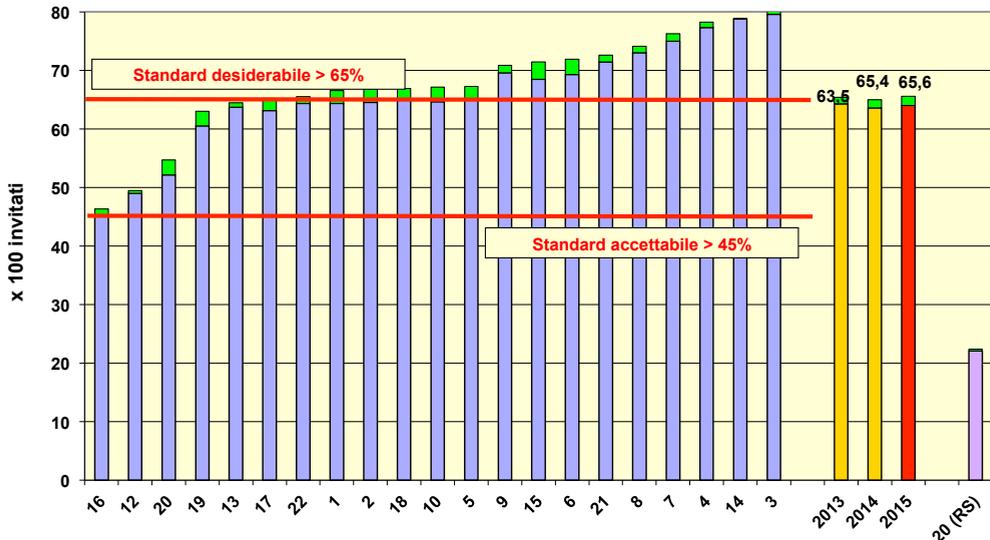
Diversamente da quanto accade per il Pap test e la mammografia, il ricorso spontaneo al SOF nella popolazione è molto contenuto, per cui la differenza tra l'adesione grezza e quella corretta è pressoché trascurabile. Pertanto nella Figura 7 presentiamo solo i dati di adesione corretta globale e per singoli programmi. Il valore medio regionale (65,6%) è ampiamente superiore al valore medio nazionale per il 2015 (43%), al quale peraltro contribuisce, ed è in linea con lo standard desiderabile del Gruppo Italiano Screening ColoRetta<sup>30</sup> (GISCoR) (>65%), che viene superato da 17 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, benché lo standard accettabile del GISCoR (>45%) venga raggiunto da tutti i programmi.

L'analisi per età mostra minime oscillazioni dei livelli di adesione al SOF in entrambi i sessi. Nel complesso l'adesione al SOF è sovrapponibile tra i maschi (65,8 %) e le femmine (65,3%). Non ci sono grosse differenze nemmeno tra le diverse classi d'età.

L'adesione al programma RS di Verona è stata del 22,4%. Si tratta di un risultato in linea rispetto agli altri programmi italiani che utilizzano la RS.

Figura 7: Tassi corretti di adesione all'invito 2015.



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 60%, mentre tra coloro che avevano già aderito ad un precedente invito l'adesione media è stata dell'86,2%. 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 17,7%. 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 coloretale 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 58.411 soggetti al 1° esame di screening (17,9%) e 268.289 soggetti a esami di screening successivi (82,1%). La Tabella 11 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 5,2% (*Tabella 11*), valore in linea con quello registrato negli anni precedenti (5,2% nel 2014 e 4,8% nel 2013).

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 7*).

La quota complessiva di test positivi agli esami successivi è pari al 4,2% e anche per questi è confermato il rapporto tra maschi e femmine e l'aumentare della positività con l'età.

Tabella 6: Proporzione di test positivi per sesso, età ed esame di screening.

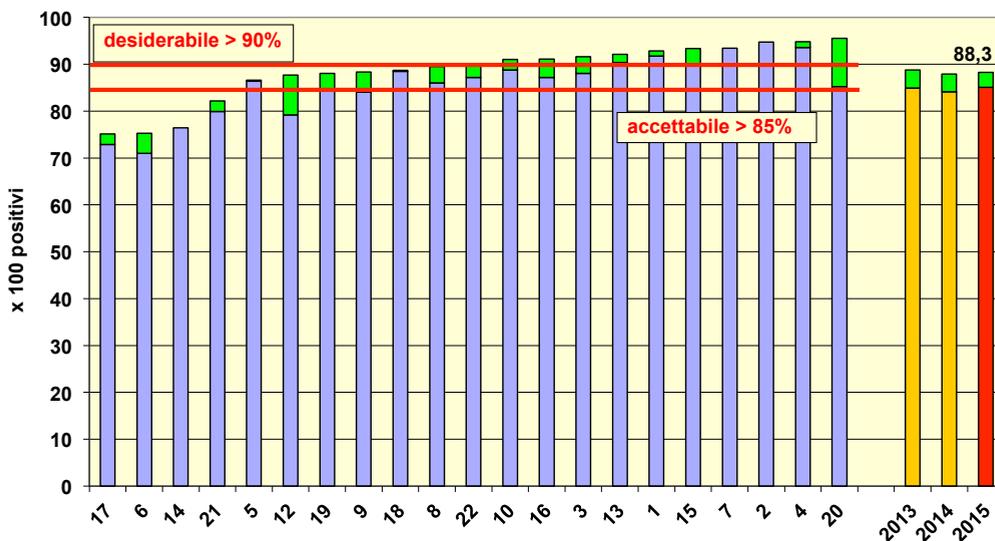
Età	Primi esami		Esami successivi	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
50-54	5,0	3,5	3,8	2,9
55-59	6,8	5,6	4,4	3,1
60-64	8,1	5,8	5,4	3,8
65-69	12,2	7,2	6,2	4,7
Tutti	5,9	4,1	5,0	3,6

## 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 32% 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 25% negli esami successivi (*Tabella 11*).

Nel Veneto nel 2015 hanno aderito all'approfondimento l'85,1% dei soggetti positivi al SOF (*Figura 8*), 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'88,3% (adesione corretta). La media regionale è superiore a quella nazionale (79,6%), tuttavia quattro programmi (ULSS 6, 14, 17 e 21) hanno registrato valori di adesione corretta inferiori allo standard accettabile del GISCoR (>85%).

Figura 8: 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 98,1%, con livelli di completezza solo lievemente maggiori nelle femmine rispetto ai maschi (98,4% rispetto a 97,9%). 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 tutti i programmi hanno registrato valori superiori al 95%, superando, di fatto, ampiamente lo standard desiderabile del GISCoR (>90%).

### Complicanze dell'endoscopia

Nel 2015 sono state eseguite complessivamente 12.304 colonscopie di approfondimento, nel corso delle quali non si sono verificati casi di sanguinamento o perforazioni. 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 7: Proporzione di perforazioni e di sanguinamenti alla colonscopia.

	Media regionale	Range	Standard GISCoR
<b>Colonscopie operative</b>			
Perforazioni	0 ‰	-	<25‰
Sanguinamenti	0‰	-	<25‰
<b>Colonscopie non operative</b>			
Perforazioni	0,1‰	0,0 - 3,2‰	<5‰
Sanguinamenti	0‰	-	<5‰

### Tassi di identificazione

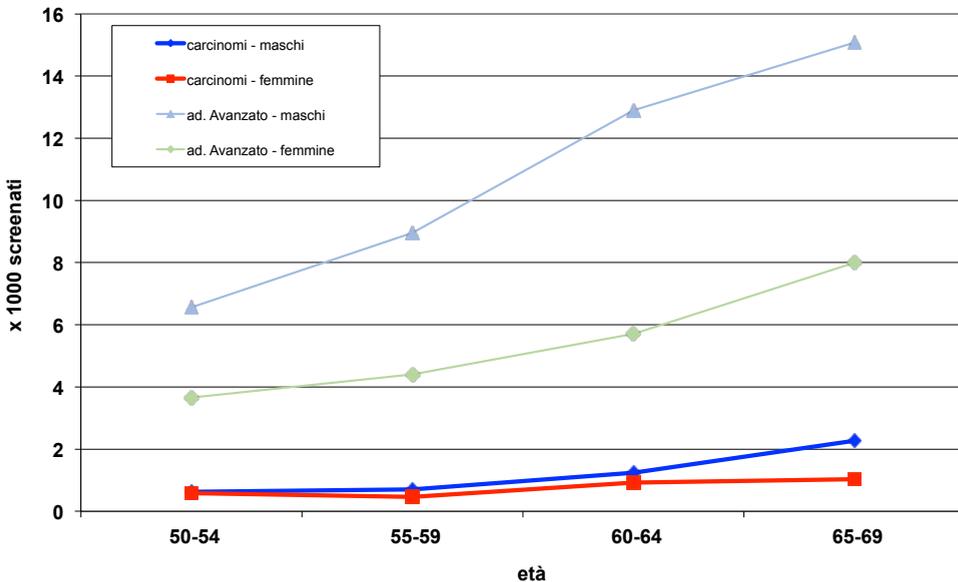
Le lesioni di interesse per i programmi di screening colorettaale sono i carcinomi, gli adenomi avanzati e gli adenomi iniziali<sup>h</sup>. La capacità diagnostica dei programmi viene valutata analizzando i tassi di identificazione (o *detection rates*, DR) per 1.000 soggetti screenati.

Complessivamente, nei primi esami sono stati diagnosticati 1,9 carcinomi e 12,1 adenomi avanzati ogni 1.000 screenati (Tabella 11). Negli esami successivi al primo, le DR sono state 1,0‰ per i carcinomi e 8,0‰ per gli adenomi avanzati. Le DR per gli adenomi iniziali sono state 6,4‰ per i primi esami e 7,1‰ per gli esami successivi.

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 9). 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.

h. Gli adenomi avanzati sono quelli con diametro massimo  $\geq$  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.

Figura 9: Tassi di identificazione di carcinomi ed adenomi avanzati per età e sesso agli esami successivi (x 1.000 screenati).



È 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. È 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<sup>30</sup>.

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 neo-cinquantenni, caratterizzati da una frequenza di malattia più bassa.

Agli esami successivi i programmi che non raggiungono lo standard minimo (>1‰) sono undici (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 17 e 21), 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 17 e 19) che

non raggiungono lo standard accettabile (>7,5‰) per i soggetti al primo esame di screening mentre agli esami successivi tutti i programmi raggiungono lo standard accettabile (>5‰).

Dal confronto tra i tassi di identificazione degli adenomi avanzati con quelli iniziali emerge che complessivamente sono stati diagnosticati il 26% in più dei primi rispetto ai secondi, percentuale che anche per quest'anno si conferma in diminuzione rispetto agli anni precedenti (23% nel 2014, 47% nel 2013 e 60% nel 2012). La maggior parte dei programmi ha diagnosticato 1,1-2,4 volte più adenomi avanzati rispetto agli adenomi iniziali, mentre in cinque programmi (ULSS 3, 9, 18, 19 e 21) il rapporto risulta invertito con un numero maggiore di lesioni iniziali. Rispetto agli anni precedenti si osserva una riduzione progressiva della disomogeneità analoga al 2014 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 coloretale.

### 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 4,1 carcinomi e 27,9 adenomi avanzati (*Tabella 11*). Agli esami successivi al primo, i VPP per carcinoma ed adenoma avanzato sono stati rispettivamente del 2,7% e 22,1%.

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 2015 in Veneto è stato del 9,7%. 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 suggerire 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 in quelli agli 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 2015 si sono sottoposte a RS 1244 persone.

I tassi di identificazione per adenomi e cancri alla RS sono stati del 2,7% nei maschi (inferiore allo standard desiderabile GISCoR>15%) e del 6,3% nelle femmine (standard desiderabile GISCoR >10%). Le DR complessive (lesioni distali e prossimali) sono state del 5,6‰ per i carcinomi e del 44,2‰ 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 379 carcinomi diagnosticati da tutti i programmi nel 2015, la stadiazione è stata riportata per 250 (66%), registrando un lieve miglioramento della completezza dell'informazione rispetto al 2014 (63%). Le informazioni mancanti sono riconducibili alle ULSS 9, 16, 17 e 19, dove la stadiazione è riportata per meno del 50% dei casi.

È 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 58% dei casi in stadio I, ossia limitati alla tonaca muscolare propria (Tabella 8) a riprova dell'anticipazione diagnostica possibile nello screening.

Tabella 8: Distribuzione per stadio dei carcinomi *screen-detected* dal 2013 al 2015 e di una casistica di popolazione in assenza di screening. Solo casi con stadio noto.

	Casi screen-detected						Padova 2000-2001 (n=566)
	Primi esami			Esami successivi			
Stadio	2015 (n=78)	2014 (n=86)	2013 (n=52)	2015 (n=172)	2014 (n=145)	2013 (n=175)	
I	56%	50%	62%	58%	48%	55%	13%
II	18%	23%	25%	18%	22%	18%	34%
III - IV	26%	27%	13%	24%	30%	27%	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 20% dei tumori diagnosticati, in diminuzione rispetto ai dati del 2014 (26%). Nel 97,5% degli adenomi avanzati e nel 10,8% dei carcinomi invasivi, i casi sono stati risolti esclusivamente con il 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, il 94,8% dei referti negativi sono stati inviati dai programmi SOF entro due settimane dall'esecuzione dell'esame in laboratorio, ed un'ulteriore 2,9% entro la terza settimana (Tabella 9), un risultato 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 38,2% dei casi, registrando un lieve miglioramento rispetto al dato del 2014. Migliora leggermente la quota di colonscopie effettuate oltre i due mesi (16,8% nel 2015 rispetto al 20,8% nel 2014). 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 è stato raggiunto solo dal programma dell'ULSS 19. Diverse ULSS hanno, invece, invitato alla colonscopia più del 20% dei positivi oltre i due mesi (ULSS 3, 6, 9, 12, 13, 14, 20 e 21).

Tabella 9: Tempi di attesa dei programmi SOF nel 2015 e standard di riferimento.

Indicatore	Veneto 2015	Range	Standard GISCoR
Invio dell'esito di FOBT negativo entro 15 gg (%)	94,8	(64 - 100)	accettabile: >90% entro 21 gg desiderabile: > 90% entro 15 gg
Esecuzione della colonscopia entro 30 gg (%)	38,2	(0 - 92)	accettabile: >90% entro 30 gg desiderabile: > 95% entro 30 gg

## Survey dei follow up

Nel 2015, 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 coloretale 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'78,5% dei casi, come previsto dalle Linee Guida Europee (LGE) (Tabella 10)<sup>31</sup>. Rispetto al 2013, la quota di casi a cui è stata raccomandata una successiva colonscopia, distribuita a intervalli diversi, è rimasta uguale e si aggira sempre sul 10% dei casi. 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 50% dei casi.

Tabella 10: 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
<b>Raccomandazione</b>				
SOF a 5 anni	82,1	16,4	0,1	0,2
SOF a 2 anni	3,9	1,2	-	0,2
colonscopia a 5 anni	5,1	58,7	9,1	1,3
colonscopia a 3 anni	1,1	9,4	64,2	10,9
colonscopia a 1 anno**	2,6	14,5	78,8	70,7
invio a chirurgia	-	0,1	0,5	9,5

\* **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.

\*\* Compresa le colonscopie a 6 mesi.

Anche in caso di diagnosi di adenoma a basso rischio le LGE prevedono che la persona torni allo screening. Questa raccomandazione è invece stata applicata solo al 17,6% dei casi, mentre la grande maggioranza ha ricevuto l'indicazione ad un follow up coloscopico (60% a 5 anni, 25% 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.

Per gli adenomi a rischio intermedio le LGE prevedono un follow up coloscopico a 3 anni. Questa raccomandazione è stata applicata complessivamente in più del 64% dei casi, in linea rispetto agli anni precedenti (62% nel 2014 e 69% nel 2013).

Per gli adenomi avanzati le LGE prevedono un follow up coloscopico a 1 anno. Questa indicazione è stata posta nel 71% dei casi, in linea rispetto all'anno precedente (71%), mentre nell' 11% dei casi la coloscopia è stata posticipata a 3 anni e solo l'1,3% a 5 anni; questo dato è in peggioramento rispetto al 2014 dove il 9% dei casi era inviato a 3 anni e lo 0,7% a 5 anni.

Complessivamente, si osserva uno scostamento dalle indicazioni delle LGE che nei casi di coloscopia negativa o con lesioni a basso rischio si caratterizza da un atteggiamento più intensivo, con la prescrizione di coloscopie 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 coloscopia è un esame costoso, invasivo e non esente da effetti collaterali.

Diversamente, nel 12% dei casi ad alto rischio sono state date raccomandazioni che non garantiscono un follow up sufficientemente intensivo.

### **Motivo di esecuzione delle coloscopie**

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 65,4% delle coloscopie effettuate nel 2015 sono state approfondimenti di test di primo livello positivi. Le ripetizioni e completamenti sono stati il 3%, mentre le coloscopie di follow up sono state il 31,6% 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 1/3 dell'attività endoscopica complessiva. Tuttavia va segnalata la variabilità osservata tra i singoli programmi: in due casi, infatti, la quota di coloscopie di follow up supera il 50% (ULSS 16 e 19).

## Conclusioni

Nel Veneto lo screening del carcinoma coloretale è un'attività consolidata presente in tutte le 21 ULSS della Regione. La Tabella 11 confronta i principali indicatori dei programmi del Veneto nel periodo 2012-2015 con quelli osservati a livello nazionale nel 2014 e con gli standard del GISCoR.

- L'estensione degli inviti è in linea 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 coloretale in Veneto, si riporta nelle Tabelle 12 e 13 una rappresentazione grafica dei più importanti indicatori di qualità, rispettivamente per gli anni 2014 e 2015, per la cui descrizione si rimanda alle pagine precedenti.

Tabella 11: Dati principali dell'attività dei programmi SOF nel periodo 2012 - 2015 e standard di riferimento.

	2015	2014	2013	2012	ITALIA 2014	Standard GISCoR
Invitati	531.109	523.020	517.483	494.438	4.736.836	
Screenati	328.579	333.680	330.281	327.757	2.159.018	
Estensione degli inviti (%)	91,9%	94,7%	95,2%	92,6%	65,9	Acc. >80% Des. >90%
Adesione corretta (%)	65,6%	65,0	65,4	63,6	44,4	Acc. >45% Des. >65%
Test positivi (%) standardizzati						
Primi esami	5,2	5,2	4,8	4,8	5,6	Acc. <6% Des. <5%
Successivi	4,3	4,3	3,3	3,9	4,5	Acc. <4,5% Des. <3,5%
Adesione alla colonscopia (%)	88,4	84,1	84,9	86,7	80,7	Acc. >85% Des. >90%
Tassi di identificazione (‰) standardizzati						
Primi esami						
Carcinomi	1,8	1,9	1,7	2,3	1,8	Acc. >2,0‰ Des. >2,5‰
Adenomi avanzati	12,1	11,8	14,0	12,1	9,6	Acc. >7,5‰ Des. >10,0‰
Adenomi iniziali	6,4	6,5	6,1	6,3	7,9	
Esami successivi						
Carcinomi	1,0	0,9	1,1	1,2	0,9	Acc. >1,0‰ Des. >1,5‰
Adenomi avanzati	8,2	8,3	8,8	9,1	6,8	Acc. >5,0‰ Des. >7,5‰
Adenomi iniziali	7,1	7,5	6,4	6,2	7,7	

	2015	2014	2013	2012	ITALIA 2014	Standard GISCoR
Valore predittivo positivo (%)						
Primi esami						
Carcinomi	4,1	4,3	3,4	5,9	4,5	Acc. >25,0% Des. >30,0%
Adenomi avanzati	27,9	27,8	29,3	30,3	22,9	
Esami successivi						
Carcinomi	2,7	2,5	3,0	3,6	2,7	Acc. >15,0% Des. >25,0%
Adenomi avanzati	22,1	22,7	23,6	27,1	18,7	
Invio dell'esito di FOBT negativo entro 15 gg (%)	94,8	89,9	89,2	94,6	81	Acc. >90% entro 15 gg Des. >90% entro 21 gg
Esecuzione della colonscopia entro 30 gg (%)	38,2	38	45	47	53	Acc. >90% entro 30 gg Des. >95% entro 30 gg

Tabella 12: Principali indicatori di qualità dello screening coloretale 2014 per programma.

INDICATORI 2014 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 2014	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Adesione	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Positivi (primi es.)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Adesione alla coloscopia (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
- Data non disponibile o non calcolabile

Tabella 13: Principali indicatori di qualità dello screening colorettaie 2015 per programma.

INDICATORI 2015 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 2015	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Adesione	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Positivi (primi es.)	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow
Adesione alla coloscopia (CS)	Green	Green	Green	Green	Orange	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
CS complete	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
DR AAR (primi es.)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Orange	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
VPP K + AAR (primi es.)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Tempo di attesa per CS	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red

**Legenda**

- Green Valori in linea con lo standard desiderabile
- Yellow Valori accettabili, prossimi allo standard desiderabile
- Orange Valori che soddisfano appena lo standard accettabile
- Red Valori non conformi allo standard accettabile
- White □ Dato non disponibile o non calcolabile



**I PROGRAMMI  
DI SCREENING  
VISTI DA PASSI**

# 1

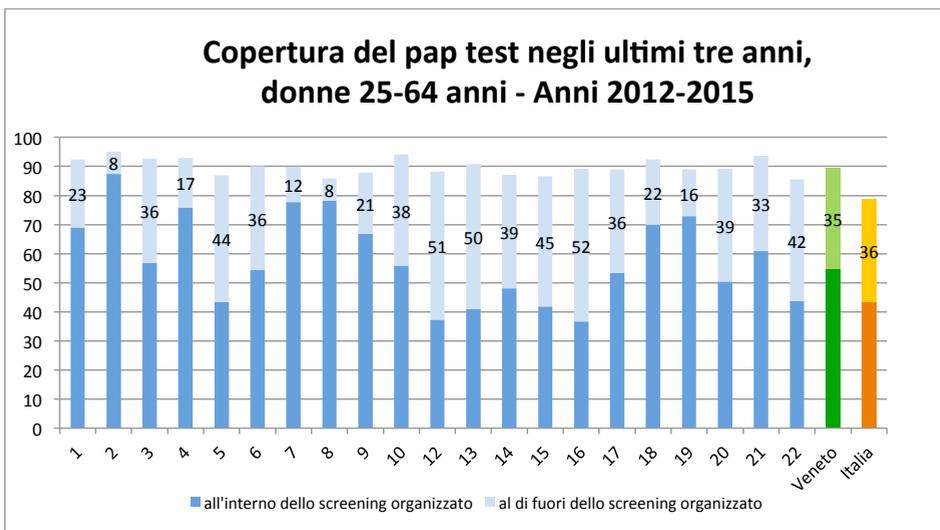
## SCREENING NEOPLASIA DEL COLLO DELL'UTERO

Secondo la sorveglianza PASSI, nel periodo 2012-2015 in Veneto, il 90% di 25-64 anni delle donne intervistate ha riferito di aver eseguito un test di screening preventivo (Pap test o HPV test) nel corso degli ultimi tre anni. La copertura complessiva al test di screening nella Regione del Veneto, nel periodo 2012-2015, è maggiore rispetto alla copertura del pool di ASL italiane (80%).

In particolare l'esecuzione del test di screening nei tempi raccomandati è risultata più frequente nelle donne nella fascia 35-49 anni, con un alto livello d'istruzione, senza rilevanti difficoltà economiche e con cittadinanza italiana.

Nello screening cervicale la quota di adesioni spontanee è rilevante: a livello regionale si stima che circa due donne su cinque (35%) abbiano eseguito il test di screening al di fuori dei programmi organizzati. A livello delle Aziende ULSS partecipanti a PASSI si va dal 52% dell'Azienda ULSS 16 all' 8% delle Aziende ULSS 2 e 8.

Per quanto riguarda la cittadinanza, si osserva un maggior ricorso al test al di fuori dello screening nelle donne italiane (36%) rispetto alle straniere (21%), mentre la copertura ottenuta con lo screening è simile, anche se leggermente più alta tra le straniere (54% delle italiane, 58% delle straniere).



### I motivi della mancata effettuazione dell'esame secondo le linee guida

La maggior parte delle donne che non effettua il pap-test a scopo preventivo secondo le linee guida ritiene di non averne bisogno o di non aver tempo, motivi che denotano una scarsa attenzione all'esame. Il 10% dichiara di essere già stata operata o di non averlo eseguito per altri motivi oppure riferisce di non aver ricevuto la convocazione.

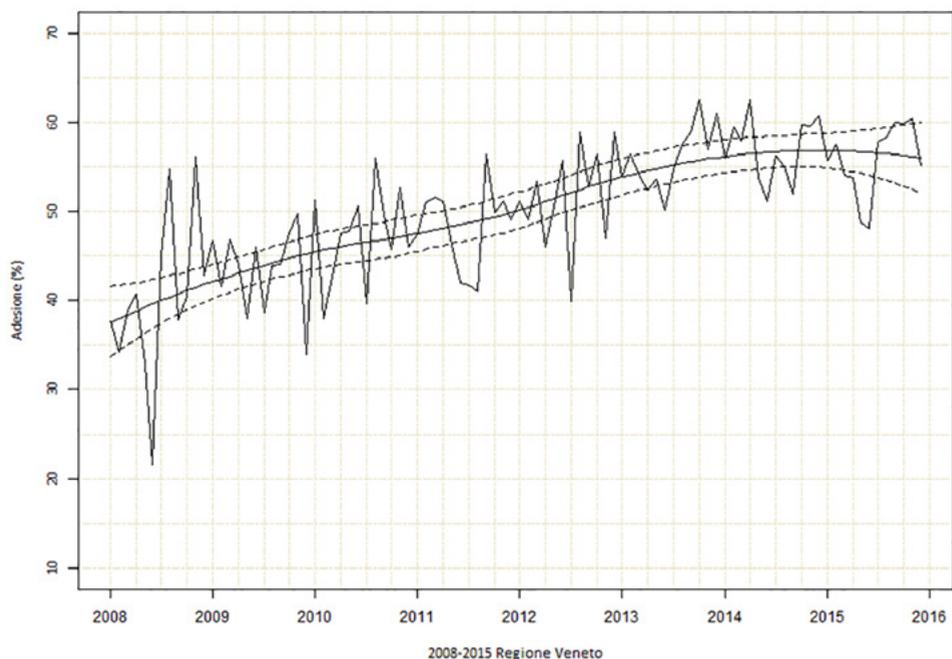


### L'andamento nel tempo

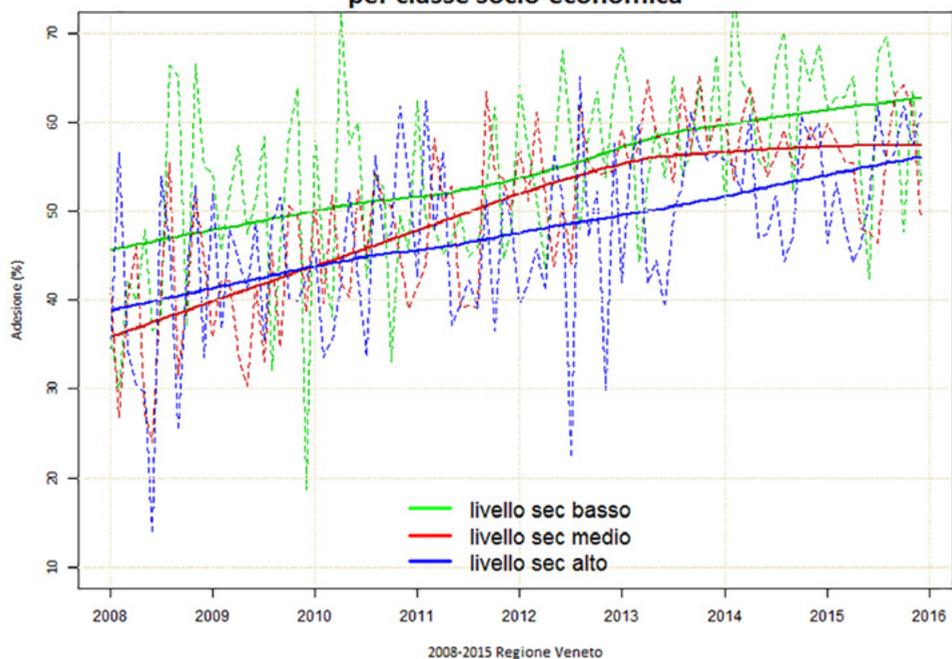
Nel periodo che va dal 2008 al 2015 l'adesione allo screening organizzato è in aumento, passando dal 41% del 2008 al 56% del 2015.

Analizzando l'adesione spontanea allo screening per classi socio-economiche l'aumento risulta significativo in tutti i livelli.

### Adesione all'interno dello screening organizzato - cervice uterina

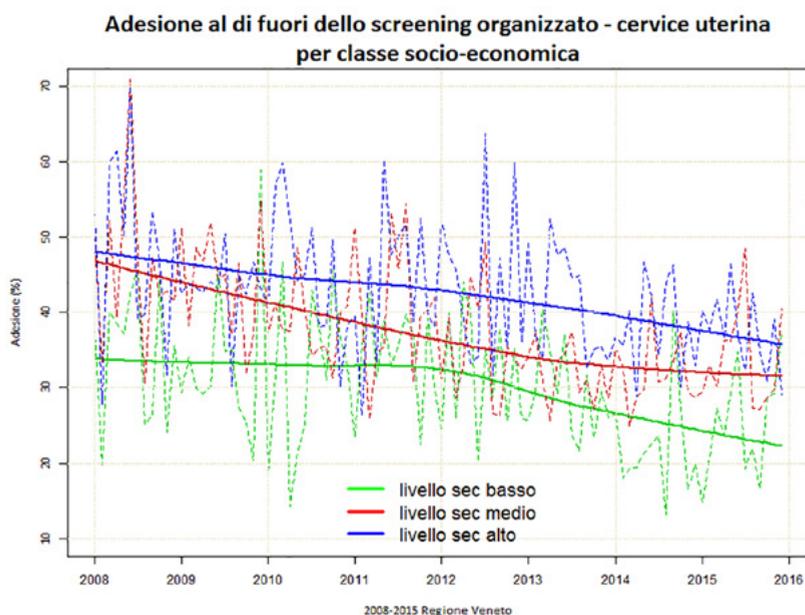
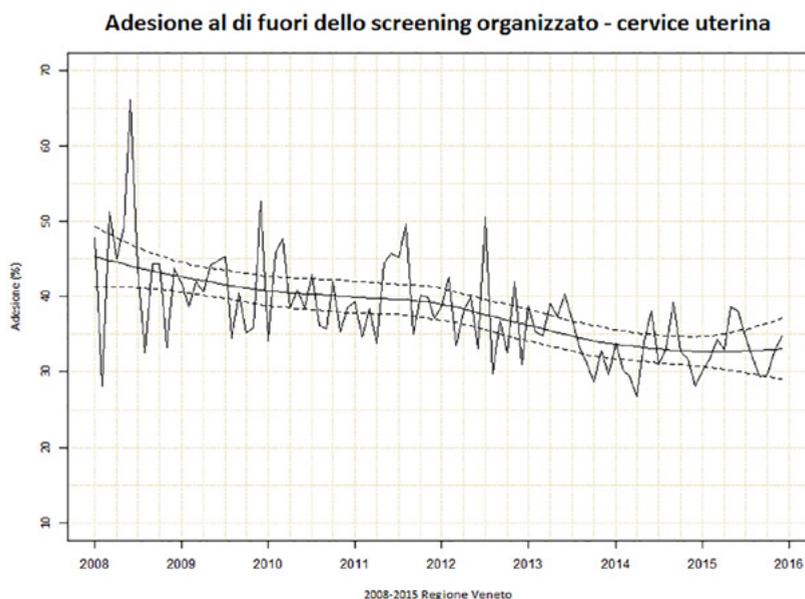


### Adesione all'interno dello screening organizzato - cervice uterina per classe socio-economica



Il trend delle adesioni spontanee allo screening cervicale, nel periodo considerato, è in calo. La stima passa dal 43% del 2008 al 33% del 2015.

Analizzando l'adesione spontanea (al di fuori dello screening organizzato) per classi socio-economiche la diminuzione risulta significativa in tutti i livelli, in particolare si evidenzia una importante diminuzione nelle donne con un livello socio-economico medio, passando dal 45% del 2008 al 34% nel 2015.





# 2

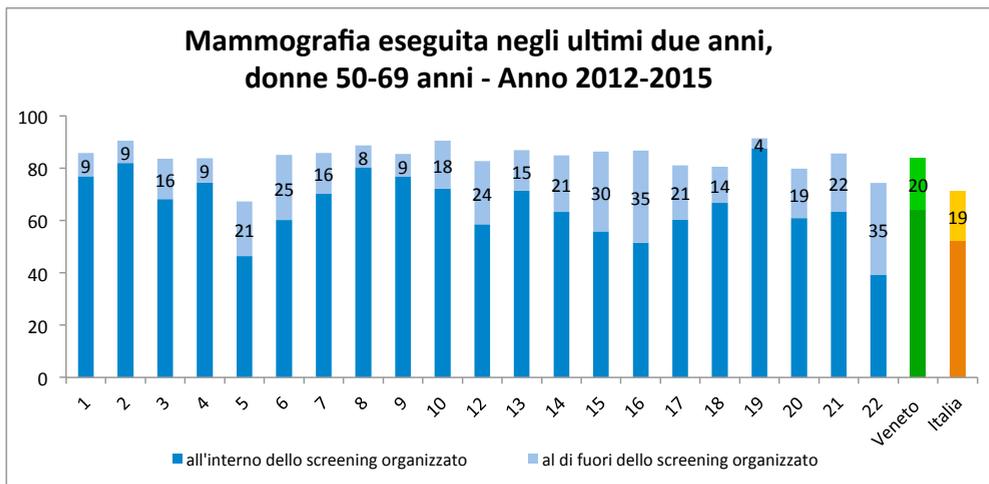
## SCREENING NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

Nelle Aziende ULSS che hanno partecipato alla sorveglianza PASSI nel periodo 2012-2015, l'84% delle donne tra i 50 e 69 anni di età riferiscono di aver eseguito la mammografia preventiva nel corso dei due anni precedenti, come raccomandato dalle linee guida internazionali e nazionali. In particolare l'effettuazione della mammografia nei tempi raccomandati è risultata più alta nelle donne della fascia 50-59 anni, senza rilevanti difficoltà economiche e con cittadinanza italiana. Le donne italiane ricorrono più frequentemente al test al di fuori dei programmi di screening (20%) rispetto alle straniere (10%).

La copertura del test di screening nella Regione del Veneto raggiunge valori più elevati rispetto al pool di ASL partecipanti (72%).

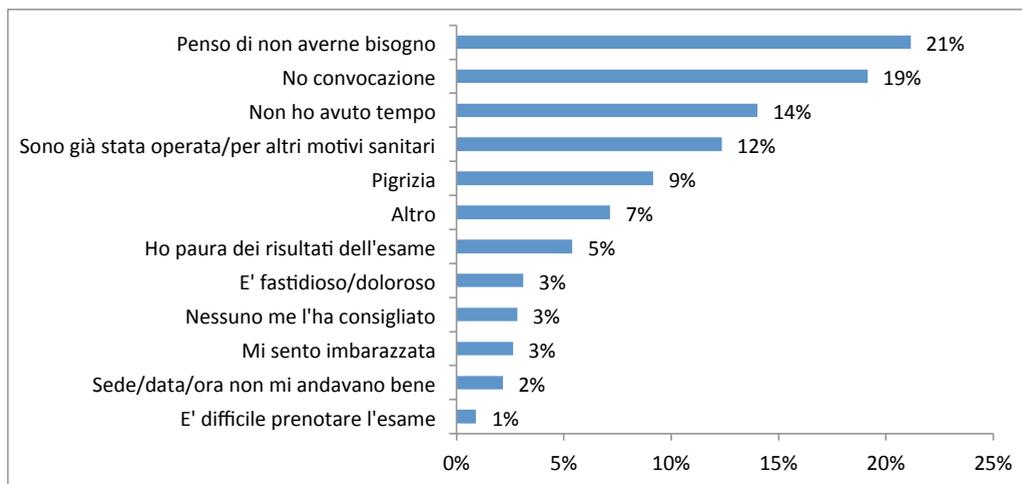
L'età media di effettuazione della prima mammografia preventiva è di 43 anni. Nella fascia pre-screening (40-49 anni) il 71% delle donne dichiara di aver effettuato una mammografia preventiva almeno una volta nella vita.

La mammografia viene effettuata prevalentemente nei programmi di screening organizzati delle Aziende ULSS: circa una donna su cinque (20%) ha eseguito la mammografia su iniziativa personale, con una grande variabilità territoriale (si va dal 4% dell'Azienda ULSS 19 al 35% delle Aziende ULSS 16 e 22).



### I motivi della mancata effettuazione dell'esame secondo le linee guida

La maggior parte delle donne che non effettua la mammografia a scopo preventivo secondo le linee guida ritiene di non averne bisogno. Una analoga percentuale (19%) afferma di non aver ricevuto la convocazione. Il 14% dichiara di non aver avuto tempo, motivo che denota comunque una situazione di scarsa attenzione all'esame.

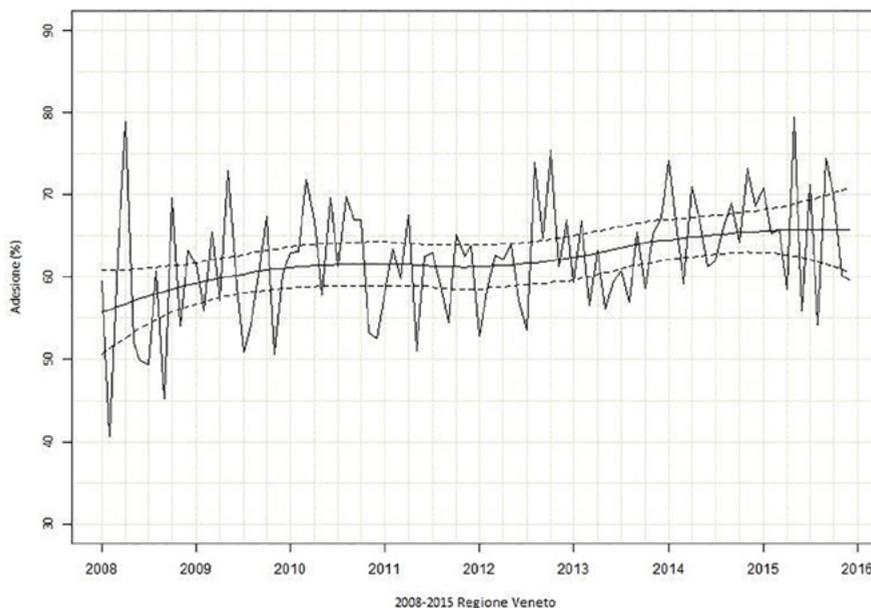


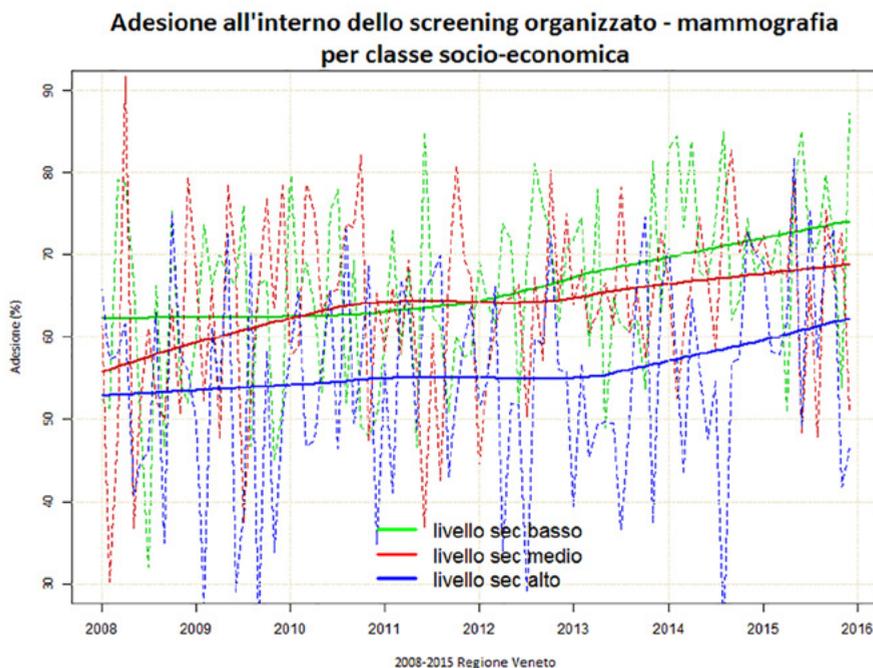
### L'andamento nel tempo

Per quanto riguarda l'adesione allo screening mammografico organizzato, nel periodo 2008-2015, il trend è in aumento passando dal 56% del 2008 al 66% del 2015.

Analizzando l'adesione per classi socio-economiche l'aumento risulta significativo in tutti i livelli.

### Adesione all'interno dello screening organizzato - mammografia

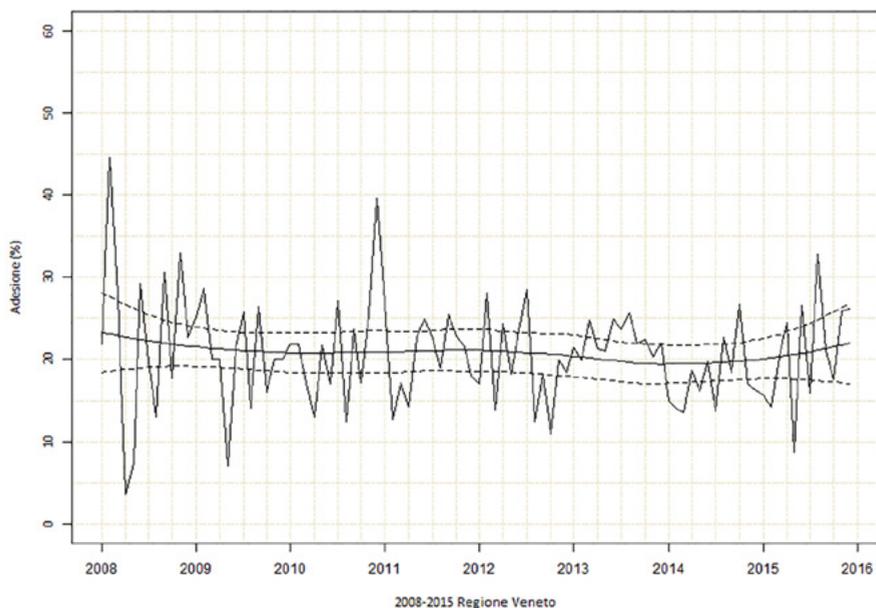




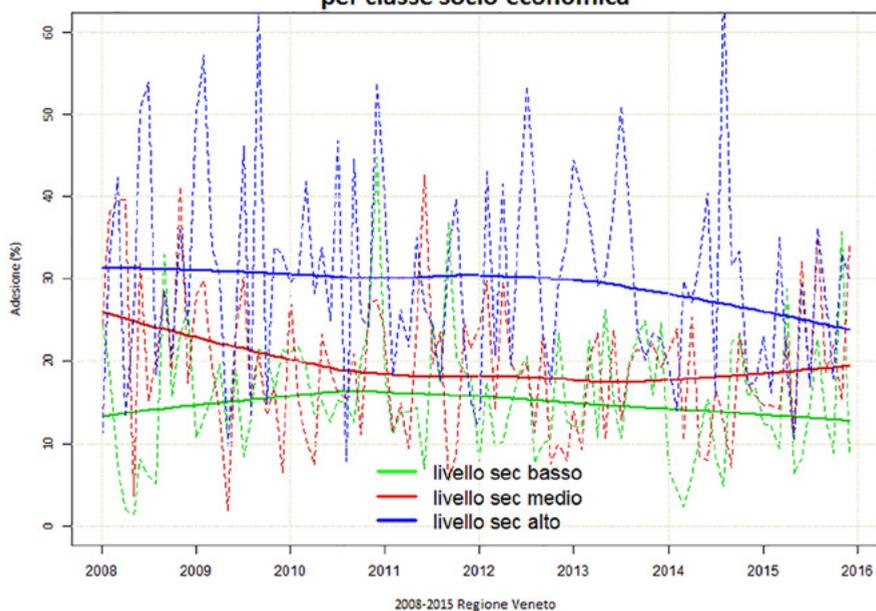
Le adesioni spontanee allo screening mammografico risultano stabili negli anni. La stima puntuale passa dal 25% del 2008 al 20% del 2015, ma tale differenza non è significativa a livello di trend.

Analizzando l'adesione spontanea per classi socio-economiche la diminuzione risulta presente in tutte e tre le classi socio-economiche.

### Adesione al di fuori dello screening organizzato - mammografia



### Adesione al di fuori dello screening organizzato - mammografia per classe socio-economica





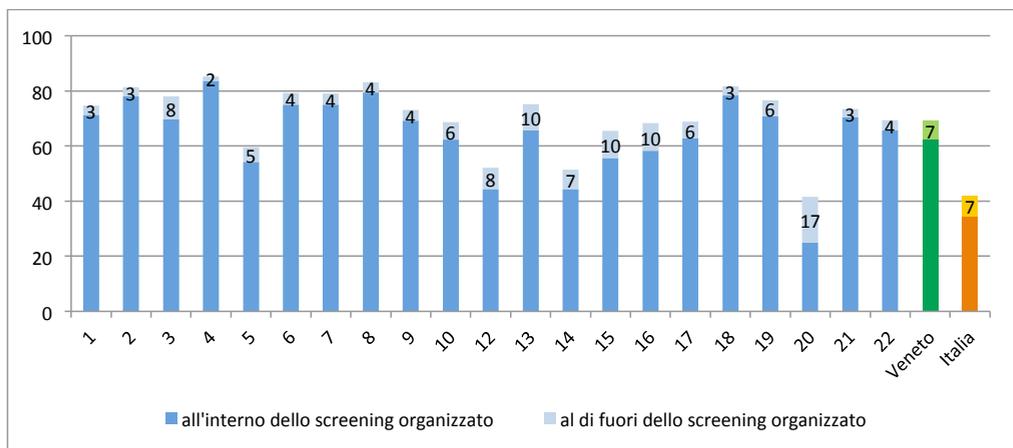
# 3

## SCREENING NEOPLASIA DEL COLON RETTO

Nel Veneto, nel periodo 2012–2015 circa il 69% delle persone intervistate dal sistema di sorveglianza PASSI nella fascia di 50–69 anni ha riferito di aver effettuato un esame per la diagnosi precoce dei tumori colorettrali, in accordo con le linee. In particolare la ricerca del sangue occulto ogni due anni è stata effettuata dal 63% delle persone intervistate, mentre il 17% ha effettuato la colonscopia ogni cinque anni. L'adesione alla ricerca di sangue occulto negli ultimi due anni risulta significativamente più elevata nelle persone della fascia d'età 60–69 e senza difficoltà economiche come anche la colonscopia effettuata a scopo preventivo negli ultimi cinque anni.

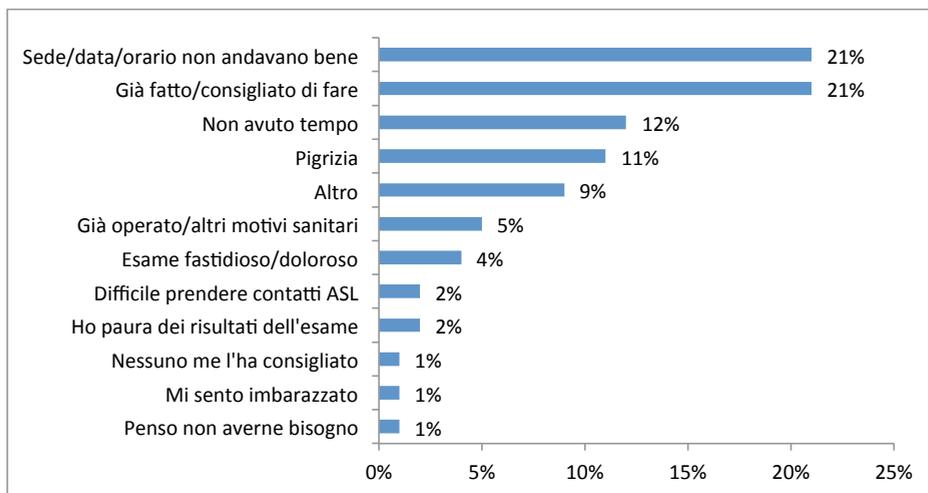
La copertura dello screening del colonretto nella popolazione target, nel Veneto nel periodo 2012–2015 è maggiore rispetto alla copertura del pool di ASL italiane (69% vs 43%).

I test di screening (ricerca sangue occulto e colonscopia) vengono effettuati prevalentemente nei programmi di screening organizzati delle Aziende ULSS (62%): solo il 7% ha eseguito i test su iniziativa personale con una variabilità territoriale che va dal 17% dell'Azienda ULSS 20 al 2% dell'Azienda ULSS 4.



### I motivi della mancata effettuazione dell'esame secondo le linee guida

La maggior parte di coloro che non si sottopongono alla ricerca del sangue occulto nelle feci ritengono di non averne bisogno (21%), seguiti da coloro che riferiscono la mancanza di consiglio.



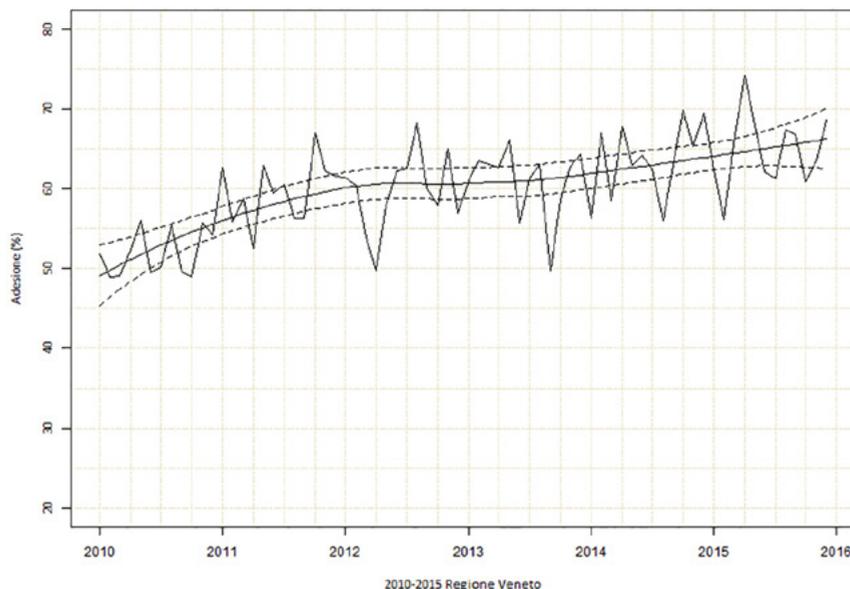
## L'andamento nel tempo

Nel periodo 2010 - 2015 il trend dell'adesione allo screening, del colon retto, all'interno dei programmi di screening organizzato, è in aumento passando dal 52% del 2010 al 65% del 2015.

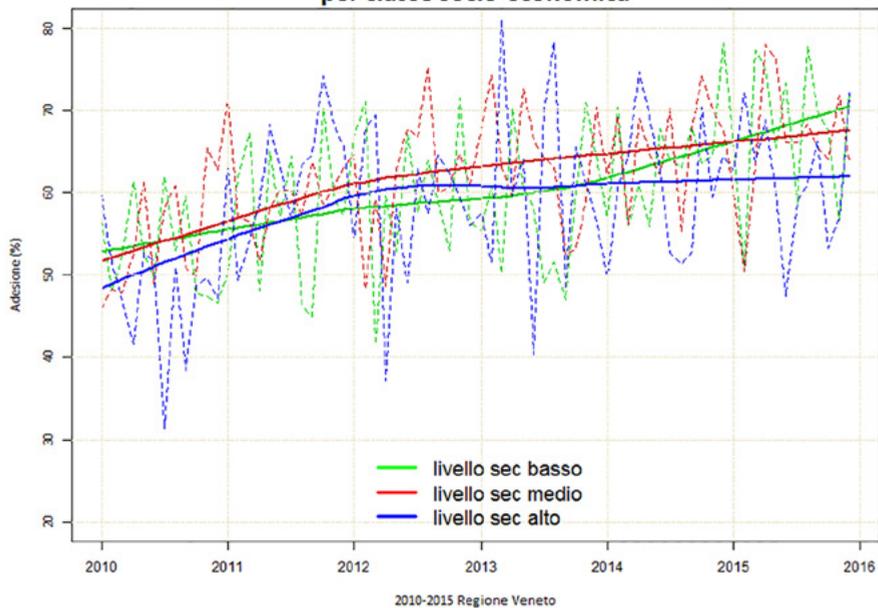
Analizzando l'adesione per classi socio-economiche, l'aumento risulta significativo in tutti i livelli, per le persone con un livello socio-economico alto passa dal 48% del 2010 al 62% nel 2015.

L'aumento dell'adesione ai programmi di screening organizzati risulta significativo sia per gli uomini che per le donne.

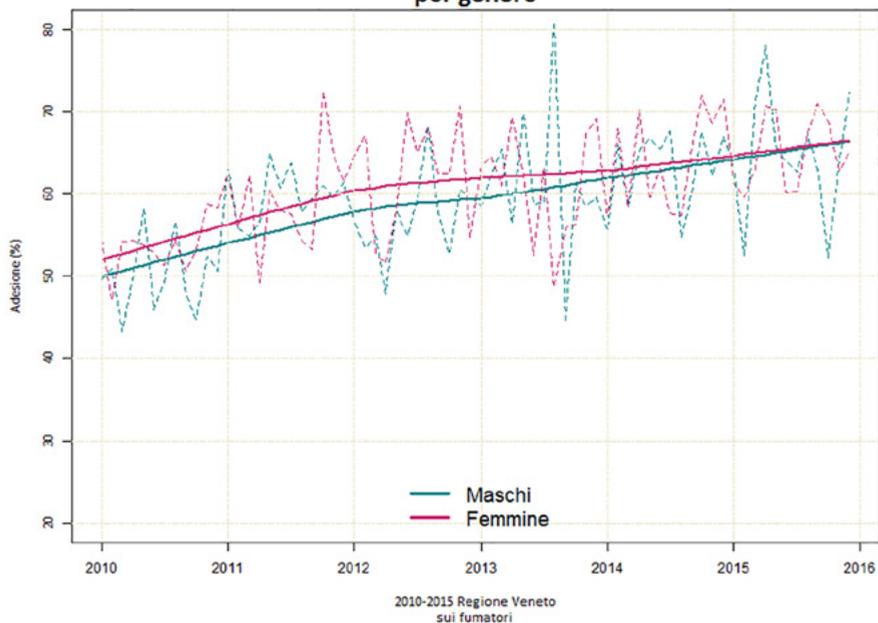
## Adesione all'interno dello screening organizzato - colon-retto



### Adesione all'interno dello screening organizzato - colon-retto per classe socio-economica

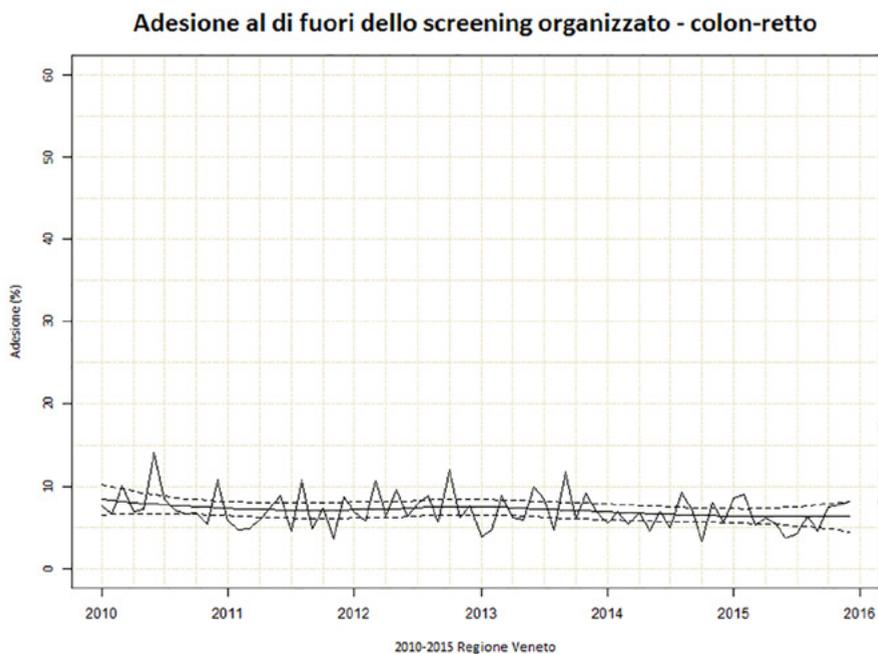


### Adesione all'interno dello screening organizzato - colon-retto per genere

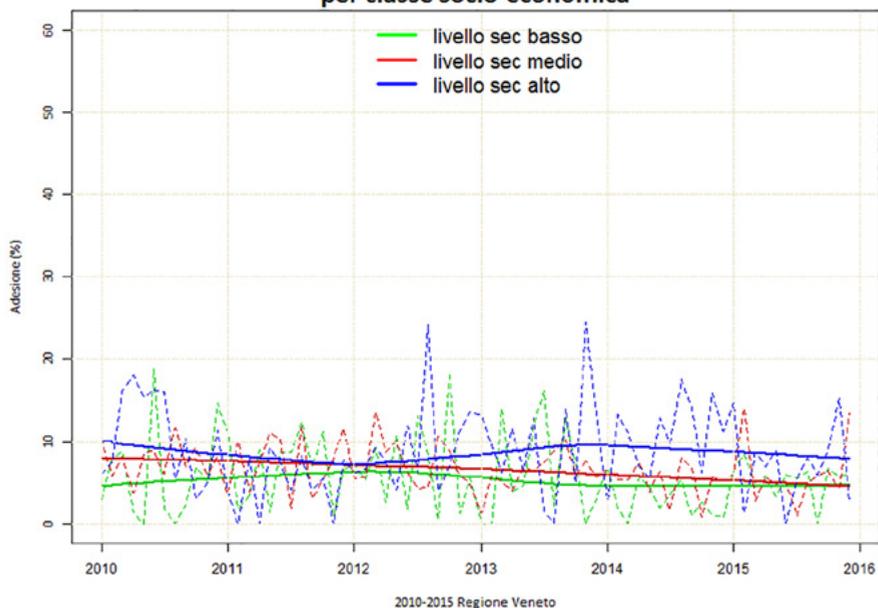


Dal 2010 al 2015 il trend delle adesioni spontanee allo screening del colon retto è in calo passando dall'8% al 6%.

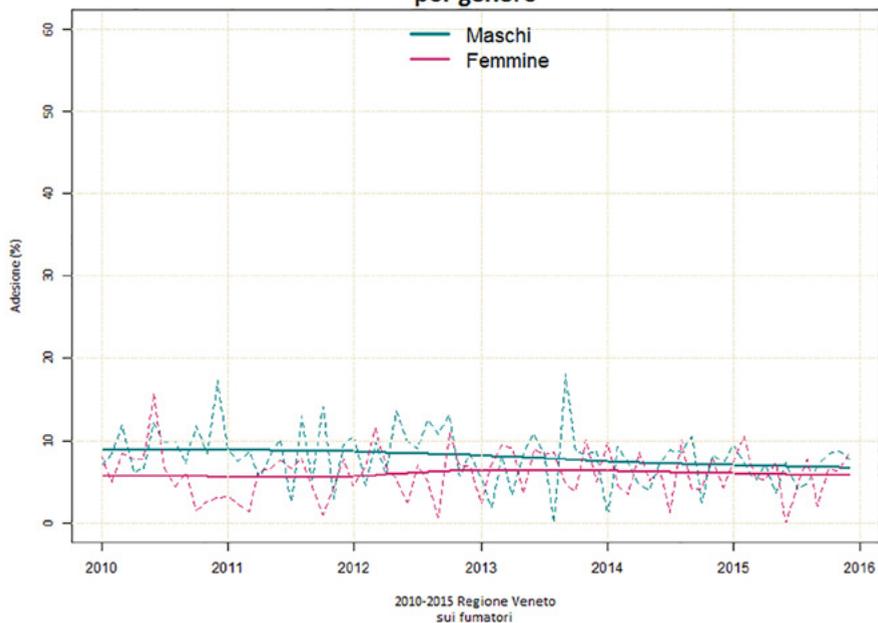
Analizzando l'adesione spontanea per classi socio-economiche e per genere, la diminuzione risulta significativa per le persone con un livello socio-economico medio passando dall'8% del 2010 al 6,5% nel 2015 e negli uomini passando da 10% nel 2010 al 7% nel 2015.



### Adesione al di fuori dello screening organizzato - colon-retto per classe socio-economica



### Adesione al di fuori dello screening organizzato - colon-retto per genere



# 4

PROMOZIONE  
DEGLI SCREENING

## Cervice uterina

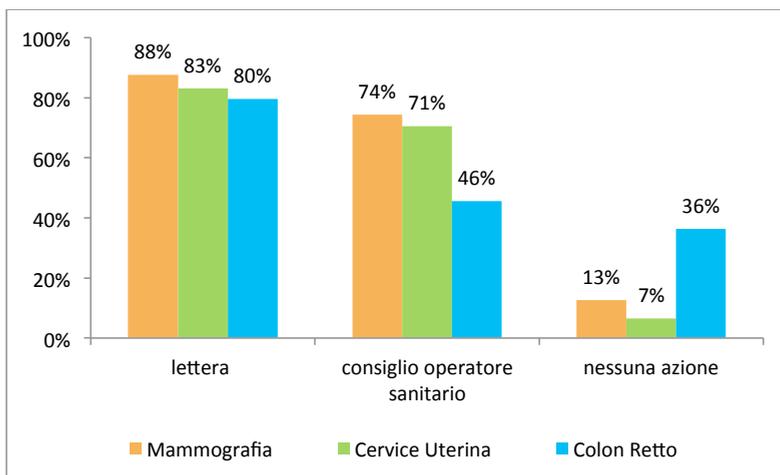
L'83% delle donne venete intervistate di 25-64 anni (con esclusione delle isterectomizzate) dichiara di aver ricevuto almeno una volta una lettera di invito dall'Azienda ULSS ed il 71% di aver ricevuto da un operatore sanitario il consiglio di effettuare con periodicità il Pap test o il test dell'HPV.

## Mammella

Tra le intervistate della fascia di età 50-69 anni, l'88% riporta di aver ricevuto almeno una volta una lettera di invito dall'Azienda ULSS ed il 74% il consiglio da un operatore sanitario di effettuare periodicamente la mammografia.

## Colon retto

L'80% delle persone intervistate tra i 50 ed i 69 anni dice di aver ricevuto almeno una volta una lettera di invito dall'Azienda ULSS per la ricerca del sangue occulto, il 46% di aver ricevuto da un operatore sanitario il consiglio di effettuare con periodicità la ricerca del sangue occulto ed il 11% ha visto una campagna informativa.



**PASSI** (Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia) è un sistema di sorveglianza della popolazione adulta. L'obiettivo è stimare la frequenza e l'evoluzione dei fattori di rischio per la salute, legati ai comportamenti individuali, oltre alla diffusione delle misure di prevenzione. Questo sistema è stato ideato dal CCM/Ministero della Salute ed è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Tutte le 21 Regioni o Province Autonome hanno aderito al progetto. Un campione di residenti di età compresa tra 18 e 69 anni viene estratto con metodo casuale dagli elenchi delle anagrafi sanitarie. Personale delle ASL, specificamente formato, effettua interviste telefoniche con un questionario standardizzato. I dati vengono poi trasmessi in forma anonima via internet e registrati in un archivio unico nazionale. In Veneto dall'inizio della sorveglianza, aprile 2007, alla fine del 2015, sono state intervistate circa 42.000 persone. Per maggiori informazioni, visita il sito [www.epicentro.iss.it/pass](http://www.epicentro.iss.it/pass).



# **APPENDICE**

Tavola 1 - Screening cervicale: estensione degli inviti, tassi di adesione corretti, donne esaminate, 2013-2015, 25-64 anni

ULSS	Popolazione obiettivo <sup>i</sup>			Popolazione Invitata			Estensione corretta degli inviti <sup>j</sup>			Tassi corretti di adesione			Donne esaminate (n°)		
	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013
1	33.778	9.019	10.325	9.852	104,5	104,5	68,7	72,4	71,7	63,27	7.220	6.728			
2	22.421	7.334	7.171	6.898	101,0	101,0	79,3	78,4	84,0	5,607	5.530	5.490			
3	48.950	13.725	12.235	12.063	86,4	86,4	62,4	63,1	65,5	7,992	7.374	7.253			
4	50.249	15.681	14.819	16.676	106,1	106,1	78,4	76,6	78,4	11,972	11.259	12.667			
5	47.679	11.728	16.967	10.322	83,0	83,0	69,3	40,5	47,8	7,804	6.489	5.841			
6	88.130	24.853	27.199	29.027	107,9	107,9	54,1	54,2	51,0	11,731	12.749	12.632			
7	58.279	20.275	18.987	16.639	97,5	97,5	75,9	75,7	73,8	14,206	13.506	11.679			
8	68.402	21.223	20.552	20.745	101,8	101,8	71,7	70,2	75,8	15,177	14.621	15.193			
9	116.212	31.157	30.313	33.966	88,2	88,2	67,7	70,9	72,2	21,025	21.329	24.353			
10	60.558	16.946	15.699	20.366	81,4	81,4	62,7	67,2	59,7	9,244	9.232	11.557			
12	82.340	13.281	18.309	18.913	74,6	74,6	63,4	51,8	50,3	7,850	8.711	8.434			
13	76.513	15.306	16.464	16.101	77,7	77,7	60,2	61,1	57,9	8,461	9.076	8.216			
14	18.632	5.069	4.915	8.678	150,4	150,4	56,4	56,1	49,0	2,669	2.422	3.951			
15	71.343	18.396	20.219	21.890	84,9	84,9	66,8	62,6	61,2	10,622	10.441	11.053			
16	139.451	35.067	51.903	38.579	76,9	76,9	44,3	43,0	47,0	15,318	18.778	15.612			
17	50.741	14.540	13.539	12.866	82,1	82,1	60,9	64,5	60,5	7,055	7.866	6.387			
18	48.229	15.633	15.911	15.050	94,4	94,4	62,1	59,9	68,6	8,858	8.529	8.812			
19	20.377	6.197	6.405	6.179	112,8	112,8	73,1	68,4	68,3	4,251	4.418	4.257			
20	128.256	35.285	32.089	41.487	89,2	89,2	42,5	52,5	49,3	13,449	14.682	17.513			
21	42.461	9.567	13.771	18.411	107,8	107,8	69,0	69,4	56,2	5,378	8.644	6.665			
22	82.318	28.410	26.281	23.312	114,4	107,2	50,3	43,4	41,4	13,899	11.120	9.721			
<b>Veneto</b>	<b>1.355.319</b>	<b>368.692</b>	<b>394.073</b>	<b>398.020</b>	<b>89,8</b>	<b>96,0</b>	<b>61,1</b>	<b>59,2</b>	<b>59,5</b>	<b>208.895</b>	<b>213.996</b>	<b>214.014</b>			

i. La popolazione residente utilizzata per il calcolo dell'estensione 2013 è quella ISTAT al 01/01/2015, 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.

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

Tavola 2 - Screening mammografico: estensione degli inviti, tassi di adesione corretti, donne esaminate, 2014-2015, 50-69 anni

ULSS	Popolazione obiettivo <sup>a</sup>		Popolazione Invitata		Estensione corretta degli inviti <sup>b</sup>		Tassi corretti di adesione		Donne esaminate (n°)	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
1	18.426	9.171	98,7	109,7	85,6	80,8	6.224	6.663		
2	11.832	5.992	92,0	113,0	80,5	83,6	3.623	4.703		
3	23.289	10.143	75,9	99,8	81,6	80,8	5.301	7.206		
4	24.008	11.294	106,0	100,2	82,7	84,7	9.607	8.901		
5	22.243	11.595	91,8	117,3	80,8	50,6	6.648	5.494		
6	41.793	18.248	93,7	106,8	72,1	66,1	10.561	10.328		
7	28.840	13.921	109,4	112,5	81,9	82,1	9.729	9.981		
8	31.407	13.999	95,6	98,8	81,0	81,4	10.890	10.965		
9	55.052	23.559	103,6	99,4	81,4	81,2	18.338	17.211		
10	30.389	13.732	94,4	102,0	82,0	80,6	9.166	9.435		
12	44.835	18.761	102,3	92,4	70,4	60,9	11.389	7.886		
13	37.295	16.305	87,1	100,6	78,2	81,9	10.944	12.992		
14	9.845	2.398	55,3	143,2	78,9	75,7	1.761	4.152		
15	31.784	15.433	103,1	103,3	78,7	80,5	10.325	10.327		
16	68.732	30.544	93,9	98,0	65,1	67,4	16.588	17.826		
17	25.296	8.586	76,6	77,7	81,1	80,8	6.262	5.798		
18	25.282	11.535	93,7	101,9	82,3	73,6	8.056	7.110		
19	10.802	4.862	100,5	98,5	84,5	84,1	4.052	3.617		
20	61.640	28.370	102,2	63,5	62,2	84,7	15.610	13.743		
21	20.204	9.788	108,7	87,5	72,4	81,0	5.809	5.288		
22	36.872	17.207	107,9	104,6	44,6	39,5	6.581	5.414		
<b>Veneto</b>	<b>659.866</b>	<b>288.894</b>	<b>96,8</b>	<b>97,8</b>	<b>74,1</b>	<b>74,1</b>	<b>187.464</b>	<b>185.040</b>		

k. La popolazione residente utilizzata per il calcolo dell'estensione 2015 è quella ISTAT al 01/01/2015, 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 biennio, una quota superiore al 100% della popolazione obiettivo.

l. 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 2014 - 2015

ULSS	Tasso di richiamo standardizzati (%) <sup>m</sup>				N° neoplasie identificate (tassi standard, ‰) <sup>p</sup>			
	Primi esami		Esami successivi		Primi esami		Esami successivi	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
1	7,0	9,7	3,9	4,6	7 (7,8)	6 (8,0)	21 (3,6)	29 (5,3)
2	6,6	6,5	3,8	2,5	2 (3,4)	1 (1,2)	11 (3,5)	15 (3,7)
3	15,8	11,7	9,8	5,0	1 (2,1)	7 (10,6)	11 (2,4)	33 (5,3)
4	13,8	14,0	3,7	4,2	15 (9,7)	3 (3,2)	46 (6,1)	57 (7,7)
5	11,5	10,7	5,8	5,3	7 (5,7)	2 (1,4)	25 (4,6)	12 (2,9)
6	9,0	9,8	4,7	5,5	6 (2,8)	17 (7,1)	36 (4,3)	39 (4,7)
7	9,2	17,4	2,8	4,6	7 (4,6)	9 (5,9)	30 (3,8)	41 (5,1)
8	11,3	9,5	2,7	2,2	10 (6,1)	8 (6,6)	41 (4,4)	43 (4,7)
9	11,5	9,9	3,2	3,3	13 (4,7)	11 (4,2)	76 (4,8)	75 (5,1)
10	13,6	9,7	4,6	2,3	6 (4,1)	9 (5,4)	32 (4,1)	35 (4,7)
12	15,4	14,8	5,4	6,8	18 (8,7)	22 (6,4)	53 (5,7)	44 (7,8)
13	10,0	10,3	6,2	2,4	14 (8,1)	17 (9,3)	44 (4,5)	36 (3,6)
14	9,6	10,9	3,0	3,1	0 (0)	6 (3,7)	10 (6,7)	13 (4,5)
15	17,8	15,2	7,4	5,6	9 (4,3)	14 (5,7)	50 (6,1)	42 (5,2)
16	9,6	8,7	3,8	3,3	14 (3,5)	23 (7,1)	89 (7,1)	81 (5,9)
17	6,6	6,1	2,5	2,3	2 (2,1)	6 (3,6)	14 (2,5)	22 (4,6)
18	8,9	13,6	3,5	5,4	3 (2,8)	3 (2,9)	31 (4,3)	30 (5,5)
19	5,0	7,4	2,1	2,5	6 (10,6)	2 (2,7)	11 (2,3)	13 (3,4)
20	7,3	7,5	3,6	4,1	22 (9)	18 (8,3)	110 (8,1)	63 (5,5)
21	9,4	8,6	4,1	2,5	4 (3,5)	1 (1,1)	25 (5,2)	20 (4,6)
22	9,9	7,6	5,4	4,6	9 (5,6)	12 (6,8)	20 (3,9)	31 (7,9)
TOT	10,8	10,5	4,3	3,9	175 (5,5)	197 (5,6)	786 (5,1)	774 (5,2)

Richiami precoci (%) <sup>n</sup>		
2015	2014	TOT
0,0	0,0	0,0
0,2	0,3	0,3
3,3	2,3	2,3
1,0	0,9	0,9
5,5	5,2	5,2
2,4	3,0	3,0
0,9	2,5	2,5
1,9	1,3	1,3
0,1	0,1	0,1
0,8	0,6	0,6
0,9	1,0	1,0
1,2	0,6	0,6
1,3	1,0	1,0
3,2	3,0	3,0
1,7	1,4	1,4
1,2	1,2	1,2
1,4	1,7	1,7
0,5	0,5	0,5
0,3	0,1	0,1
0,4	0,3	0,3
3,1	2,7	2,7
1,4	1,3	1,3

Tasso di richiamo standardizzati (%) <sup>m</sup>			
Primi esami		Esami successivi	
2015	2014	2015	2014
7,0	9,7	3,9	4,6
6,6	6,5	3,8	2,5
15,8	11,7	9,8	5,0
13,8	14,0	3,7	4,2
11,5	10,7	5,8	5,3
9,0	9,8	4,7	5,5
9,2	17,4	2,8	4,6
11,3	9,5	2,7	2,2
11,5	9,9	3,2	3,3
13,6	9,7	4,6	2,3
15,4	14,8	5,4	6,8
10,0	10,3	6,2	2,4
9,6	10,9	3,0	3,1
17,8	15,2	7,4	5,6
9,6	8,7	3,8	3,3
6,6	6,1	2,5	2,3
8,9	13,6	3,5	5,4
5,0	7,4	2,1	2,5
7,3	7,5	3,6	4,1
9,4	8,6	4,1	2,5
9,9	7,6	5,4	4,6
10,8	10,5	4,3	3,9

m. Per 100 donne esaminate.

n. Richiami dopo approfondimento.

o. Per 1.000 donne esaminate.

Tavola 4 - Screening colorettaile: estensione degli inviti, tassi corretti di adesione e tassi di identificazione 2015-2014, 50-69 anni

ULSS	Popolazione obiettivo		Pop. invitata		Estensione effettiva corretta (%) <sup>p</sup>		Adesione corretta		Adesione corretta		N° Screenati	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
1	36.023	14.556	16.441	14.556	100,8	90,8	66,6	65,2	10.134	9.266	10.134	9.266
2	23.526	10.123	9.832	10.123	92,5	96,1	66,9	67,9	6.325	7.420	6.325	7.420
3	46.168	17.238	17.072	17.238	83,5	85,6	80,8	71,1	13.316	12.372	13.316	12.372
4	48.292	23.541	19.822	23.541	90,4	109,1	78,3	78,6	15.638	18.214	15.638	18.214
5	45.231	23.101	19.361	23.101	88,5	107,3	67,3	64,0	12.725	14.405	12.725	14.405
6	81.869	34.928	38.260	34.928	100,3	94,0	71,9	65,8	26.308	22.068	26.308	22.068
7	56.960	22.958	27.675	22.958	113,7	94,7	76,3	79,5	20.587	18.134	20.587	18.134
8	63.162	28.315	28.524	28.315	95,1	96,1	74,1	76,0	21.085	21.809	21.085	21.809
9	108.217	46.418	38.385	46.418	75,9	94,0	70,9	72,6	27.064	33.193	27.064	33.193
10	58.980	25.910	27.782	25.910	76,6	86,5	67,2	68,7	14.759	14.818	14.759	14.818
12	84.891	34.672	40.582	34.672	101,6	85,9	49,5	48,2	19.670	17.062	19.670	17.062
13	73.088	29.047	31.351	29.047	95,5	90,2	64,5	64,7	19.962	18.627	19.962	18.627
14	19.501	11.921	7.905	11.921	83,2	124,5	78,9	36,2	5.110	4.292	5.110	4.292
15	63.554	25.893	26.515	25.893	89,2	90,1	71,5	67,5	17.960	16.408	17.960	16.408
16	131.877	56.981	57.801	56.981	90,9	91,6	46,4	59,5	25.631	33.743	25.631	33.743
17	50.655	16.228	24.213	16.228	103,8	69,0	65,3	65,3	15.096	10.480	15.096	10.480
18	49.984	18.774	18.774	24.552	79,2	105,7	66,9	67,4	12.439	15.531	12.439	15.531
19	21.392	9.789	8.444	9.789	88,1	104,2	63,0	65,9	5.181	6.402	5.181	6.402
20	119.961	17.933	14.666	17.933	102,2	126,8	54,7	39,7	7.369	6.467	7.369	6.467
21	40.162	23.111	12.175	23.111	65,5	126,9	72,7	72,3	9.190	16.171	9.190	16.171
22	73.691	28.650	37.440	28.650	106,8	85,3	65,5	59,6	21.151	16.798	21.151	16.798
<b>Totale SOF</b>	<b>1.297.184</b>	<b>523.020</b>	<b>523.020</b>	<b>525.865</b>	<b>91,9</b>	<b>94,7</b>	<b>65,6</b>	<b>65,0</b>	<b>326.700</b>	<b>333.680</b>	<b>326.700</b>	<b>333.680</b>

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

Tavola 5 - Screening coloretale: Lesioni e tassi di identificazione ai primi esami ed esami successivi, anni 2015-2014

ULSS	N° lesioni identificate (tassi grezzi ‰) 2015				N° lesioni identificate (tassi grezzi ‰) 2014			
	Primi esami		Esami successivi		Primi esami		Esami successivi	
	Carcinomi	Ad. Avanzati	Carcinomi	Ad. Avanzati	Carcinomi	Ad. Avanzati	Carcinomi	Ad. Avanzati
1	2 (1,2)	21 (12,5)	7 (0,8)	116 (13,3)	3 (2,1)	24 (17,0)	7 (0,9)	103 (13,1)
2	1 (0,9)	9 (8,1)	3 (0,6)	43 (7,9)	9 (5,6)	21 (13,1)	6 (1,0)	37 (6,4)
3	2 (0,9)	15 (6,7)	10 (0,9)	82 (7,1)	1 (0,5)	21 (11,1)	9 (0,9)	65 (6,2)
4	4 (1,4)	39 (13,2)	13 (0,9)	113 (7,9)	3 (1,6)	42 (22,7)	16 (1,0)	123 (7,5)
5	5 (1,4)	24 (6,6)	9 (0,9)	73 (7,3)	6 (2,6)	30 (13,1)	9 (0,7)	79 (6,5)
6	8 (1,5)	57 (10,9)	18 (0,8)	140 (6,3)	3 (0,7)	48 (11,6)	17 (0,9)	134 (7,5)
7	4 (1,2)	35 (10,4)	15 (0,9)	152 (8,8)	9 (3,8)	40 (16,9)	18 (1,1)	156 (9,9)
8	7 (1,8)	62 (15,8)	19 (1,1)	164 (9,3)	6 (1,8)	56 (16,8)	19 (1,0)	210 (11,4)
9	6 (1,1)	41 (7,6)	20 (0,9)	181 (8,1)	8 (1,3)	87 (14,4)	23 (0,8)	218 (8,0)
10	12 (3,2)	44 (11,8)	14 (1,3)	92 (8,3)	11 (2,3)	58 (12,2)	5 (0,5)	78 (7,7)
12	7 (1,4)	43 (8,6)	14 (0,9)	101 (6,6)	11 (2,2)	75 (14,8)	11 (0,9)	89 (7,4)
13	6 (1,5)	43 (11)	22 (1,3)	155 (9,3)	2 (0,7)	44 (15,1)	9 (0,6)	136 (8,7)
14	2 (2,1)	20 (20,6)	6 (1,4)	41 (9,8)				
15	7 (1,6)	70 (15,6)	15 (1,1)	131 (9,7)	8 (1,8)	57 (12,9)	8 (0,7)	127 (10,6)
16	9 (1,3)	86 (12,6)	19 (0,9)	176 (8,0)	17 (2,2)	96 (12,5)	29 (1,1)	200 (7,7)
17	8 (2,5)	23 (7,3)	8 (0,6)	80 (6,5)	3 (1,2)	20 (7,7)	9 (1,1)	40 (5,1)
18	2 (0,7)	40 (14,3)	16 (1,5)	93 (8,8)	9 (4,5)	26 (12,9)	16 (1,2)	148 (11,0)
19	2 (1,5)	10 (7,7)	3 (0,7)	19 (4,2)	0 (0)	7 (9,2)	4 (0,7)	32 (5,7)
20	11 (3,8)	63 (21,5)	6 (1,3)	59 (13,3)	14 (5,4)	60 (23,2)	6 (1,5)	51 (13,1)
21	6 (3,4)	26 (14,7)	6 (0,8)	57 (7,5)	6 (2,1)	23 (7,9)	14 (1,1)	80 (6,0)
22	7 (1,9)	38 (10,4)	18 (1,0)	146 (8,3)	4 (1,3)	30 (9,9)	5 (0,4)	100 (7,3)
Totale SOF	118 (1,7)	809 (11,6)	261 (1,0)	2214 (8,2)	133 (2,1)	865 (13,6)	240 (0,9)	2.206 (8,3)





**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 DGPRES 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. 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.
8. 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.
9. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, European Commission, Fourth Edition, 2006.
10. 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.

11. European Guidelines For Quality Assurance In Cervical Cancer Screening, European Commission Second Edition 2008.
12. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1736 del 2/11/2016. 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.
13. Delibera della Giunta Regionale n. 926 del 22.6.2016. Formalizzazione ed implementazione dei Gruppi Regionali di Lavoro specialistici all'interno dei programmi di screening oncologici e recepimento dei documenti da essi prodotti.
14. Osservatorio Nazionale Screening [www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.it)
15. Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma (GISCI) [www.gisci.it](http://www.gisci.it)
16. Gruppo Italiano Screening Coloretale [www.giscor.it](http://www.giscor.it)
17. Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) [www.gisma.it](http://www.gisma.it)
18. Sistema Epidemiologico Regionale (SER), Regione Veneto. La mortalità nella Regione del Veneto - Anno 2013. Accessibile al sito [www.ser-veneto.it](http://www.ser-veneto.it)
19. [www.epicentro.iss.it/passi](http://www.epicentro.iss.it/passi)
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 Et prevenzione*, 2012 maggio/agosto; 36 (3/4 Suppl 1).
25. 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.

26. Delibera della Giunta Regionale n. 411 del 26.2.2008. Approvazione del Calendario Vaccinale della Regione Veneto. (D.G.R. n. 4403 del 30/12/2005 - Modifiche e integrazioni).
27. Delibera della Giunta Regionale n. 1564 del 26.8.2014. Approvazione Nuovo "Calendario Vaccinale" della Regione del Veneto. Parziale modifica della DGR n. 411 del 26.2.2008, approvazione documento "Offerta vaccinazioni soggetti a rischio", approvazione "Programma di formazione per gli operatori sanitari", approvazione documento "Piano di comunicazione a sostegno delle malattie infettive prevenibili con vaccino".
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. I programmi di screening in Italia 2014, a cura dell'Osservatorio Nazionale Screening. Zadig Editore, Gennaio 2015, 14.



