



Ministero della Salute
Direzione Generale della Prevenzione

screening oncologici

Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione
degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro
della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto

In attuazione dell'art. 2 bis della Legge 138/2004 e del Piano nazionale della prevenzione
2005-2007, approvato con Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005

Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del ministro della salute del 3 novembre 2004 e
del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis)

COMITATO DI REDAZIONE:

Grazia Grazzini, Marco Zappa - Istituto scientifico prevenzione oncologica, Firenze
Anna Maria Zaccheddu, Eva Benelli - Zadigroma, Roma

PROGETTO GRAFICO: Teresa Burzigotti

IMPAGINAZIONE: Bruno Antonini

STAMPA: Tipografia Graffiti, Pavona (Roma)

Gli autori

Questo documento di consenso è stato elaborato da tre gruppi di lavoro istituiti dal ministero della Salute con i Decreti ministeriali del 3 novembre 2004[•] e del 18 ottobre 2005[♦].

GRUPPO DI LAVORO PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA

Coordinatore

- Sergio Pecorelli** ♦ Azienda Spedali Civili di Brescia, dipartimento di Ginecologia e ostetricia
- Giovanbattista Ascone** ♦ Ministero della Salute, dipartimento di Prevenzione e comunicazione
- Pierluigi Benedetti Panici** ♦ Policlinico "Umberto I" di Roma, dipartimento assistenziale integrato di Ostetricia e ginecologia perinatale e puericoltura
- Massimo Confortini** ♦ Istituto scientifico prevenzione oncologica di Firenze; Gruppo italiano per lo screening del cervicocarcinoma
- Gian Piero Fantin** ♦ Ospedale di Conegliano Veneto, unità operativa di Ginecologia; Gruppo italiano per lo screening del cervicocarcinoma
- Antonio Federici** ♦ Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio
- Tiziano Maggino** ♦ Ospedale di Mirano, unità operativa di Ginecologia; Società europea di oncologia ginecologica
- Enrico Nava** ♦ Azienda provinciale per i servizi sanitari di Trento, Servizio di educazione alla salute
- Franco Romano** ♦ Centro oncologico civico di Palermo
- Guglielmo Ronco** ♦ Azienda sanitaria ospedaliera "San Giovanni Battista" di Torino, reparto di Epidemiologia dei tumori
- Luigi Giusto Spagnoli** ♦ Università di Roma "Tor Vergata", Istituto di anatomia e istologia patologica
- Sara Terenzi** ♦ Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria
- Adalberto Vecchi** ♦ Ospedali Riuniti di Ancona, unità operativa di Fisiopatologia

GRUPPO DI LAVORO PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

Coordinatori

- Ermanno Leo** ♦ Istituto per lo studio e la cura dei tumori di Milano
- Francesco Tonelli** ♦ Università di Firenze, dipartimento di Fisiopatologia clinica; Società italiana di chirurgia oncologica
- Carlo Barone** ♦ Policlinico universitario "Agostino Gemelli" di Roma, divisione di Oncologia medica
- Piero Borgia** ♦ Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, Servizio prevenzione e formazione
- Lucio Capurso** ♦ Ospedale "San Filippo Neri" di Roma, unità operativa di Gastroenterologia e malattie nutrizionali
- Gabriella Cauzillo** ♦ Osservatorio epidemiologico regionale della Basilicata

Renzo Cestari ♦ ♦	Università di Brescia, cattedra di Endoscopia digestiva
Laura Cialdea ♦ ♦	Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria
Livio Cipolletta ♦ ♦	Regione Campania, Servizio di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva
Paolo D'Argenio ♦ ♦	Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria
Ercole De Masi ♦ ♦	Ospedale "San Carlo" di Roma; Società italiana di endoscopia digestiva
Andrea Ederle ♦ ♦	Unità locale sociosanitaria 20 Verona; Gruppo italiano per lo screening del colon retto
Giovanni Fabrizio ♦ ♦	Ospedale "Vietri" di Larino, dipartimento di Chirurgia
Angelo Filardo ♦ ♦	Azienda sanitaria locale Roma B, medicina del territorio
Oscar Nappi ♦ ♦	Azienda ospedaliera "Vincenzo Cardarelli" di Napoli, unità operativa complessa di Anatomia patologica
Elena Piazza ♦ ♦	Ospedale "Luigi Sacco" di Milano, dipartimento di Oncologia
Ivana Raguzzi ♦ ♦	Polo oncologico di Melzo, struttura complessa di Endoscopia digestiva
Nereo Segnan ♦ ♦	Azienda sanitaria ospedaliera "San Giovanni Battista" di Torino, reparto di Epidemiologia dei tumori
Carlo Senore ♦ ♦	Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte

GRUPPO DI LAVORO PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Coordinatore

Umberto Veronesi ♦ ♦	Istituto europeo di oncologia di Milano
Mauro Antimi ♦ ♦	Azienda sanitaria locale Roma C, unità operativa complessa di Oncologia medica
Luigi Bisanti ♦ ♦	Azienda sanitaria locale 1 Milano
Enrico Cassano ♦ ♦	Istituto europeo di oncologia di Milano
Luigi Di Bonito ♦ ♦	Ospedale Maggiore di Trieste, Istituto di anatomia patologica
Carlo Donati ♦ ♦	Ministero della Salute, Direzione generale del sistema informativo
Enzo Lattanzio ♦ ♦	Policlinico di Bari, Servizio autonomo di radiologia a indirizzo senologico
Rossella Lufino ♦ ♦	Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria
Claudio Megale ♦ ♦	Ospedale "San Giovanni Addolorata" di Roma, divisione di Oncologia medica
Francesco Merletti ♦ ♦	Azienda sanitaria ospedaliera "San Giovanni Battista" di Torino, reparto di Epidemiologia dei tumori
Carlo Naldoni ♦ ♦	Regione Emilia Romagna, responsabile screening
Marco Petrella ♦ ♦	Azienda sanitaria locale 2 Perugia
Marco Rosselli Del Turco ♦ ♦	Istituto scientifico prevenzione oncologica di Firenze
Marina Scarinci ♦ ♦	Azienda unità sanitaria locale Roma D, Servizio screening
Gianmarco Surico ♦ ♦	Istituto oncologico di Lecce, unità operativa di Oncologia medica



PER METTERE IN ATTO GLI SCREENING ONCOLOGICI EFFICACI

Il cancro della cervice uterina, della mammella e del colon retto sono tre dei principali tumori che colpiscono la popolazione italiana. La loro storia naturale, però, può essere modificata dagli screening. In alcuni casi lo screening riesce a evitare l'insorgenza del tumore, in altri può salvare la vita. Quando questo non è possibile, la diagnosi precoce consente comunque di effettuare interventi poco invasivi e non distruttivi. Oltre a ridurre la sofferenza, quindi, gli screening favoriscono l'evoluzione e il miglioramento delle tecniche diagnostiche e chirurgiche, un ulteriore beneficio per la popolazione.

Gli screening oncologici sono dunque un complesso investimento per la salute, che ha come risultato una riduzione della mortalità. Per raggiungere questo obiettivo, però, si devono mettere in atto dei processi che migliorino le capacità organizzative dei sistemi sanitari, la tecnologia e le conoscenze. Nello sforzo che il nostro Paese sta compiendo per attuare gli screening in tutte le Regioni, nonostante le differenze in termini di risorse e competenze, dobbiamo riconoscere quattro punti di forza.

Il primo è che ci muoviamo seguendo le indicazioni della scienza, che può dirci se lo screening è efficace o meno. Non sempre, infatti, la diagnosi precoce porta a un miglioramento dell'esito della malattia: in questi casi lo screening non è efficace e l'investimento non è giustificato sul piano etico ed economico. Attualmente la ricerca scientifica ha fornito prove sufficienti sull'efficacia di questi tre screening: pap test, mammografia, ricerca del sangue occulto e rettosigmoidoscopia.

Il secondo punto di forza consiste nel fatto che il nostro Paese ha l'esperienza sufficiente per fare il passo avanti verso l'uguaglianza nel diritto alla salute: basta riprodurre le esperienze migliori. Non è facile copiare bene, ma è certamente più facile che partire da zero.

Il terzo punto è l'accordo completo tra le istituzioni. L'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 ha ribadito la necessità di attuare i tre screening efficaci, decisione già presa dal Parlamento con la Legge 138 del 2004.

Il quarto punto, il più importante, è l'accordo tra i professionisti, sancito da questo documento. Fino a quando i professionisti sono in disaccordo, si crea disorientamento: le indicazioni date agli utenti variano da città a città e da persona a persona bisogna fare il Pap test ogni tre anni oppure ogni 6 mesi? Ma servirà davvero?, si fanno strada i dubbi e le perplessità. Un cittadino disorientato è un cittadino scettico, che non considera più lo screening come un atto di responsabilità verso la propria salute. In uno questo scenario di incertezza anche i manager non considererebbero più fra i propri doveri l'organizzazione di questo livello essenziale di assistenza e gli operatori diventerebbero passivi. Vogliamo lasciarci definitivamente alle spalle tutto questo.

Il documento di consenso che presentiamo è frutto del lavoro di tre commissioni istituite dal ministero della Salute e composte da clinici e operatori di sanità pubblica, tra i maggiori esperti nel campo in Italia. Questo documento fornisce indicazioni concrete ai pianificatori regionali, ai manager che devono organizzare gli screening, ai professionisti della salute che portano avanti i programmi di screening. Infine dice ai cittadini che cosa è utile per la loro salute, in base allo stato attuale delle conoscenze. Una spinta formidabile per fare di più, meglio e dappertutto.

Donato Greco
Capo Dipartimento Prevenzione e Comunicazione
ministero della Salute

Che cos'è questo documento	9
Il documento in sintesi	11
Tavola sinottica	25

prima

sezione	pagina
Introduzione e generalità sugli screening oncologici	27
1. Premessa	28
2. Riferimenti normativi, atti programmatici e attività del ministero della Salute	28
3. Criteri generali di un programma di screening	29
4. Obiettivi dello screening	30
5. Requisiti di un programma di screening	30
6. Possibili effetti negativi dello screening	31
7. Generalità sull'organizzazione dei programmi di screening oncologico	32
8. Informazione alla popolazione e adesione consapevole	33
9. Ruolo del medico di medicina generale	33
10. Formazione e aggiornamento del personale	34
11. Riservatezza dei dati	34
12. Sistema informativo per gli screening	35
13. Riferimenti	36

seconda

sezione	pagina
Raccomandazioni per lo screening del carcinoma della mammella	37
1. Introduzione	38
2. Obiettivi dello screening	38
3. Evidenze scientifiche	38
4. Modalità organizzative di un programma di screening mammografico	39
5. Riferimenti	43

terza

sezione	pagina
Raccomandazioni per lo screening del carcinoma della cervice uterina	45
1. Introduzione	46
2. Obiettivi dello screening	46

3.	Evidenze scientifiche	46
4.	Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori della cervice uterina	46
5.	Nuove strategie	52
6.	Riferimenti	53

quarta

sezione

pagina

Raccomandazioni per lo screening del carcinoma del colon retto		55
1.	Introduzione	56
2.	Obiettivi dello screening	57
3.	Evidenze scientifiche	57
4.	Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori del colon retto	64
5.	Follow-up delle neoplasie del colon-retto	72
6.	Nuove strategie	73
7.	Riferimenti	74

allegati

pagina

Allegato 1	Screening e processo comunicativo. Documento elaborato dalla Commissione oncologica nazionale	79
Allegato 2	Estratto relativo allo screening mammografico delle Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia	82
Allegato 3	Valutazione e sistema informativo: indicatori per valutare le performance dei programmi di screening dalle European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening	88
Allegato 4	La compliance nello screening del carcinoma coloretale	91
Allegato 5	Dettagli tecnici del test di agglutinazione al lattice per la determinazione del sangue occulto fecale (Sof)	96
Allegato 6	Indicatori di qualità e relativi standard adottati in alcune Regioni italiane	97
Allegato 7	Gestione della terapia con anticoagulanti orali (Tao) nei pazienti che devono eseguire colonscopia ed eventuale polipectomia	100
Allegato 8	Indicazioni alla profilassi antibiotica	101
Allegato 9	La sedazione nella colonscopia di screening	102

CHE COS'È QUESTO DOCUMENTO

Le raccomandazioni sono indirizzate a coloro che pianificano, organizzano e partecipano ai programmi di screening di popolazione.

Uno dei principali obiettivi della medicina è diagnosticare una malattia il più precocemente possibile. In presenza dei primi sintomi, è buona pratica medica garantire ai pazienti una diagnosi tempestiva.

In alcuni casi, identificare una malattia prima che si manifesti clinicamente può salvare la vita, come è stato dimostrato, per esempio, per i tumori della cervice uterina, della mammella e del colon retto. Quando un paziente presenta un rischio aumentato per un certo tipo di tumore, a causa dell'età o di altre condizioni, i medici sono tenuti a impiegare i metodi diagnostici raccomandati per individuare questi tumori o i loro precursori. In assenza di sintomi, la diagnosi precoce fa quindi parte della buona pratica medica. Per alcune malattie rappresenta inoltre una vera e propria attività di prevenzione. Tuttavia, le persone che si rivolgono al proprio medico per un Pap test o una mammografia sono generalmente quelle più attente al rischio di cancro e più consapevoli dell'importanza della diagnosi precoce. È quindi inevitabile che diversi gruppi di cittadini non traggano beneficio dall'opportunità di una diagnosi precoce per la prevenzione oncologica.

È stato dimostrato che si possono ottenere risultati più generalizzati grazie allo screening di popolazione, che è un intervento più attivo rispetto all'incontro tra il medico e il suo assistito, una dimensione dove prevalgono le decisioni individuali. Lo screening di popolazione è invece un programma con cui l'azienda sanitaria invita direttamente le persone, offrendo un percorso che prevede un primo test ed eventuali accertamenti diagnostici o trattamenti successivi.

Inoltre, è stato dimostrato che i programmi di screening per il cancro della cervice uterina, della mammella e del colon retto non solo salvano numerose vite umane, ma aumentano la sopravvivenza e la qualità della vita, con effetti positivi decisamente superiori a quelli negativi. I programmi di screening sono quindi una componente fondamentale della sanità pubblica.

L'esecuzione di programmi di screening richiede un'organizzazione molto ben regolata ed efficiente, messa a punto da pianificatori competenti e condotta grazie alla collaborazione di professionisti di diversi settori. Per decidere se convenga avviare un programma tanto impegnativo e costoso, bisogna tenere conto di diversi elementi: la frequenza e la gravità della malattia, l'esistenza di un trattamento capace di modificare la prognosi per coloro a cui fosse eventualmente diagnosticata, i danni per le persone allarmate da un'eventuale falsa positività al test.

Queste raccomandazioni sono state prodotte dai gruppi di lavoro nominati dal ministro della salute con il decreto del 18 ottobre 2005, nell'ambito dell'azione del ministero della Salute decisa dal Parlamento con la Legge 138 del 2004 (art. 2 bis), oltre che da Governo e Regioni, che d'intesa hanno dato vita al Piano nazionale della prevenzione. Si tratta di indicazioni per l'esecuzione di programmi di screening di popolazione e sono rivolte in particolare ai professionisti che devono pianificare e

organizzare gli screening e, in generale, a tutti i professionisti che partecipano a questi programmi. Le raccomandazioni sono un insieme di regole e comportamenti organizzativi che si sono dimostrati efficaci e che sono impiegati dai migliori programmi di screening, sia in Italia sia all'estero. L'obiettivo è costruire un sapere condiviso che favorisca la collaborazione tra i professionisti coinvolti. È importante sottolineare che le raccomandazioni sui test, le età e gli intervalli costituiscono indicazioni non prescrittive per i professionisti e i cittadini, per i quali è comunque importante sapere che cosa conviene fare per fare una diagnosi precoce, anche al di fuori dei programmi organizzati di screening.

Roma, ottobre 2006

INTRODUZIONE**1. Premessa**

In Italia i programmi di screening per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon retto si stanno estendendo in tutto il territorio nazionale. Questo documento fornisce indicazioni metodologiche e procedurali basate su evidenze scientifiche ai pianificatori regionali e delle aziende sanitarie (Asl), ma anche indicazioni ricavate dalle migliori esperienze effettuate sul campo per gli operatori coinvolti nei programmi di screening.

2. Riferimenti normativi

Negli ultimi dieci anni le istituzioni nazionali e internazionali hanno sostenuto l'attivazione di programmi di screening. Nel dicembre 2003, il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati membri l'attuazione dei programmi di screening per il cancro della mammella, della cervice uterina e del colon retto. Per quanto riguarda l'Italia:

- ❖ i Piani Sanitari 1998-2000 e 2003-2005 hanno posto particolare attenzione alla prevenzione dei tumori
- ❖ la Legge finanziaria 2001 ha previsto come esenti dal ticket le indagini di diagnosi precoce
- ❖ l'Intesa Stato-Regioni, contenente il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, ha individuato tra le aree di intervento anche gli screening raccomandati
- ❖ la Legge 138 del 2004 (art. 2 bis) ha impegnato il Paese a colmare gli squilibri dell'offerta degli screening tra le diverse Regioni e ad attivare lo screening per il cancro del colon retto
- ❖ l'Intesa Stato-Regioni del marzo del 2005 ha vincolato dei fondi per il potenziamento degli screening oncologici
- ❖ il Decreto ministeriale del 18 ottobre 2005 ha ricostituito i gruppi di lavoro sugli screening oncologici, con il compito di approntare le linee guida sugli screening, aggiornando il provvedimento della Conferenza Stato-Regioni dell'8 marzo 2001.

3. Criteri generali di un programma di screening

Lo screening è un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o di laboratorio per individuare una malattia in una fase preclinica o precursori della malattia nella popolazione generale o in un suo sottogruppo. Un programma di screening organizzato è un processo complesso, che agisce su una popolazione asintomatica invitata attivamente a sottoporsi al test. Per attuare un programma di screening è necessario che ne sia stata dimostrata l'efficacia in termini di riduzione dell'incidenza o della mortalità della patologia oggetto dell'intervento.

4. Obiettivi dello screening

Lo screening si propone quindi di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli per la diagnosi precoce di neoplasie o lesioni precancerose.

5. Requisiti di un programma di screening

In quanto intervento organizzato di sanità pubblica, lo screening ha caratteristiche peculiari. Si tratta di un processo, controllato nella qualità, che coinvolge più discipline e professioni. Deve inoltre garantire la massima equità e prevedere un bilancio tra effetti positivi e negativi e una stima dei costi. La realizzazione del programma di screening richiede anche un'adeguata informazione della popolazione, che deve essere coinvolta attivamente e informata sui benefici e i possibili rischi. Deve quindi essere effettuata una valutazione epidemiologica non solo della prestazione sanitaria, ma anche della partecipazione e dell'impatto su incidenza e mortalità. Anche l'attività di diagnosi precoce effettuata al di fuori di programmi organizzati di screening deve essere sottoposta a un controllo di qualità che consenta di valutarne adeguatezza e risultati.

6. Possibili effetti negativi dello screening

Come altri interventi, i programmi di screening possono avere effetti negativi: possono dare risultati falsi negativi, producendo falsa rassicurazione e successivo ritardo diagnostico, o falsi positivi, generando ansia e costi inutili. Altri possibili svantaggi sono un'eventuale sovradiagnosi, che può portare a terapie non giustificate, ma anche danni o fastidio per l'utente nel corso della somministrazione, oppure ansia in attesa dell'esito. Molti di questi non sono eliminabili completamente: per questo vanno chiariti all'utente insieme ai vantaggi. È comunque necessario mettere in atto tutti i controlli di qualità disponibili per ridurli al minimo.

7. Organizzazione dei programmi di screening oncologico

In uno screening si individuano le seguenti fasi fondamentali:

- ❖ informazione e reclutamento della popolazione
- ❖ esecuzione del test
- ❖ esecuzione degli approfondimenti diagnostici
- ❖ esecuzione dei trattamenti
- ❖ gestione dei flussi informativi verso la popolazione e degli operatori
- ❖ registrazione dei dati e valutazione.

Tra i compiti delle Asl ci sono:

- ❖ promuovere i programmi di screening
- ❖ assicurare le risorse necessarie per la loro attuazione
- ❖ assicurare il coinvolgimento dei medici di medicina generale
- ❖ assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione
- ❖ assicurare la gestione e la valutazione dei programmi
- ❖ programmare l'attività formativa degli operatori.

Le Regioni, a loro volta, devono:

- ❖ pianificare l'attivazione di programmi di screening di alta qualità sul territorio regionale
- ❖ valutare i programmi di screening sulla base delle informazioni epidemiologiche rilevate
- ❖ attuare programmi di formazione degli operatori, secondo i criteri stabiliti in sede nazionale e regionale
- ❖ fare controlli di qualità per le procedure a cui devono attenersi i programmi di screening
- ❖ definire le modalità di controllo (assicurazione di qualità)
- ❖ consultare i rappresentanti dei cittadini.

Prima dell'avvio di un programma va garantita la continuità del finanziamento necessario. Si raccomanda inoltre la realizzazione di sistema di monitoraggio dei costi per fase.

8. Informazione alla popolazione e adesione consapevole

La partecipazione agli screening è l'esercizio di un diritto che richiede piena consapevolezza: gli aspetti comunicativi sono quindi molto rilevanti. L'invito a sottoporsi al test deve quindi comprendere informazioni sui possibili rischi e benefici della partecipazione allo screening. In un programma di screening, la qualità comunicativa deve essere valutata attentamente tanto quanto la qualità tecnica e organizzativa.

9. Ruolo del medico di medicina generale

Il medico di medicina generale (Mmg) rappresenta il punto di riferimento per il cittadino per ottenere consigli sulla propria salute e sui programmi di prevenzione attivati a livello locale. Il Mmg può svolgere un ruolo fondamentale nei programmi di screening, in particolare nella selezione della popolazione da invitare, nell'informazione attiva nei confronti della popolazione, soprattutto quella che non aderisce all'invito, e nel counselling per le persone risultate positive al test.

10. Formazione e aggiornamento del personale

La formazione del personale è necessaria per garantire la qualità dell'intervento di screening e deve avere le seguenti caratteristiche:

- ❖ essere rivolta a tutti gli aspetti della qualità (organizzativa, tecnica e comunicativa)
- ❖ coinvolgere tutte le categorie e le discipline professionali
- ❖ privilegiare metodologie didattiche con modalità "esperienziale"
- ❖ individuare percorsi formativi specifici per i Mmg
- ❖ essere sottoposta a una valutazione di efficacia.

11. Riservatezza dei dati

Nel caso dei programmi organizzati, la legge consente alle Asl di predisporre gli elenchi delle persone da invitare sulla base di dati come età e sesso e di spedire gli inviti al domicilio degli utenti. I Mmg possono intervenire in questa selezione chiedendo ai propri assistiti di rilasciare un'autorizzazione a trattare i propri dati sensibili nel caso di programmi di screening di provata efficacia, oppure comunicando alla Asl i nominativi delle sole persone che possono essere direttamente interessate al programma, in quanto in buone condizioni di salute.

L'Asl può inviare per posta il risultato del test di screening, direttamente all'interessato o a un suo delegato, I partecipanti non possono essere contattati per telefono, mentre l'invio dei risultati per posta elettronica è lecito soltanto in presenza di misure di sicurezza idonee.

In caso di positività, il risultato può essere comunicato al Mmg solo in presenza di un consenso esplicito e certificabile, richiesto dalla maggior parte dei programmi di screening. In alternativa, il Mmg deve chiedere *una tantum* ai propri assistiti il consenso scritto a essere informato dei risultati di eventuali test di screening.

12. Sistema informativo per gli screening

Il sistema informativo (Si) è un complesso di attività indispensabili per valutare i risultati di un programma di screening e comprende produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle

informazioni sullo stato di salute della popolazione. Il Si deve consentire la valutazione di processo, di impatto e di costo, nonché il *fail safe* per il rilevamento di errori nella fase di approfondimento o terapia. Si raccomanda che il Si contenga dati individuali ed è auspicabile che il software gestionale sia in grado di automatizzare alcune fasi del programma di screening. È fortemente raccomandata una standardizzazione a livello nazionale mediante la condivisione di tracciati minimi standard prodotti da ogni sistema informativo.

SECONDA SEZIONE | **il documento** in sintesi

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

1. Introduzione

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente fra le donne, per incidenza e mortalità. Mentre la mortalità è in calo a partire dagli anni Novanta, l'incidenza è in lieve ma costante aumento, forse come conseguenza, in parte, del diffondersi della diagnosi precoce.

2. Obiettivi dello screening

L'obiettivo principale dei programmi di screening mammografico è ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici.

3. Evidenze scientifiche

Secondo stime recenti dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Iarc), partecipare allo screening organizzato su invito attivo (mammografia biennale nelle donne di 50-69 anni) riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella. È quindi necessario che i programmi di sanità pubblica assicurino almeno gli stessi livelli di qualità (se non superiori), grazie alla formazione degli operatori e allo sviluppo di un adeguato programma di assicurazione di qualità, come raccomandato dalle Linee guida europee (prima edizione).

4. Modalità organizzative di un programma di screening mammografico

Si raccomanda l'impiego della doppia lettura dell'esame mammografico, con eventuale discussione tra i radiologi o il giudizio da parte di un terzo radiologo nei casi discordanti.

I radiologi che operano nel programma di screening devono:

- ✦ essere dedicati all'attività senologica per almeno il 50% del loro tempo
- ✦ leggere almeno 5000 esami di screening ogni anno
- ✦ partecipare a riunioni periodiche multidisciplinari su casi clinici, insieme alle altre figure professionali coinvolte (patologi, chirurghi, oncologi, radioterapisti, personale tecnico e infermieristico)
- ✦ partecipare alla revisione periodica della propria attività.

Per ogni programma di screening va individuata un'unità di riabilitazione, dotata di un servizio di counselling psicologico. Ogni programma dovrebbe avere una o più unità chirurgiche di riferimento (almeno 100 casi di tumore mammario trattati ogni anno) a cui indirizzare i casi selezionati.

4.1. Possibili sviluppi di programmi organizzati di screening dei tumori della mammella

4.1.1. Fasce di età in cui lo screening è raccomandato

Viste le maggiori aspettative di vita delle donne anziane e della crescente disponibilità di trattamenti efficaci, si sta valutando se estendere i programmi di screening mammografico alla fascia di età compresa tra 70 e 74 anni. Inoltre, studi recenti suggeriscono un possibile beneficio dello screening anche per le donne tra i 40 e 49 anni.

La scelta di estendere le fasce di età per lo screening mammografico oltre i 70 anni e al di sotto dei 50 anni dovrebbe essere lasciata alla libera valutazione delle Regioni, in base alle risorse disponibili e a valutazioni di costo-efficacia. Nella fascia di età tra i 45 e i 49 anni, la legge finanziaria del 2001 garantisce l'esenzione dal pagamento. Il possibile inserimento di queste donne all'interno del programma di screening organizzato in atto va invece valutato dalle singole Regioni. In questo caso, come suggerito dalle raccomandazioni europee, bisogna assicurare una corretta informazione su vantaggi e limiti dello screening e controlli di qualità rigorosi. Inoltre, va utilizzata la mammografia con doppia proiezione e doppia lettura, con frequenza di 12-18 mesi.

4.1.2. Frequenza dello screening mammografico

In base a considerazioni di costo-efficacia, l'intervallo più indicato per le donne ultracinquantenni dovrebbe essere biennale. Per progetti pilota rivolti a donne nella fascia di età tra 45 e 49 anni, si dovrebbero adottare intervalli più brevi (12-18 mesi).

4.1.3. Integrazioni al test di screening mammografico

Per quanto riguarda l'impiego dell'ecografia, non ci sono evidenze definitive sull'entità del beneficio in termini di riduzione della mortalità, a fronte del conseguente incremento dei costi. In attesa di dati ulteriori dagli studi attualmente in corso, per ora non si ritiene necessario modificare l'attuale protocollo di screening all'interno dei programmi organizzati.

Nel caso di donne asintomatiche che accedano spontaneamente all'attività diagnostica, sarà facoltà del radiologo modulare la periodicità della mammografia e integrarla con l'esame clinico ed ecografico, a seconda dei casi.

4.2. Modelli alternativi di programmi organizzati per l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella

In Italia sono stati proposti dei modelli alternativi per favorire l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella, basati sulla partecipazione spontanea presso le unità di senologia diagnostica. Le esperienze nazionali ed europee indicano comunque che un programma organizzato di screening consente di raggiungere livelli di copertura più elevati, con costi di esercizio molto più contenuti. Modelli operativi diversi, messi in atto a livello regionale, dovrebbero quindi rispondere alle finalità di sanità pubblica richiamate dalla normativa vigente in materia di screening oncologici e, in particolare:

- ❖ assicurare l'accesso facile e omogeneo a tutta la popolazione femminile interessata
- ❖ raggiungere gli obiettivi di copertura del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007
- ❖ valutare il livello di copertura e partecipazione della popolazione bersaglio
- ❖ monitorare la qualità del test e dei trattamenti.

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA**1. Introduzione**

Negli ultimi vent'anni la mortalità per tumore dell'utero (corpo e collo) è diminuita di oltre il 50%, soprattutto per quanto riguarda il tumore della cervice uterina. Ogni anno in Italia si registrano circa 3500 nuovi casi e 1100 decessi per carcinoma della cervice.

2. Obiettivi dello screening

Dato che consente di identificare sia le lesioni tumorali molto precoci sia quelle preneoplastiche, lo screening cervicale può contribuire a ridurre non solo la mortalità per carcinoma, ma anche l'incidenza della neoplasia invasiva.

3. Evidenze scientifiche

L'efficacia dello screening cervicale è stata dimostrata sia dal confronto della riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina in aree geografiche in cui sono stati attuati screening di popolazione, sia da studi non randomizzati (caso-controllo).

4. Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori della cervice uterina**4.1. Lo screening cervico-vaginale in Italia: attuazione del programma**

In Italia l'attività organizzata di screening citologico non è distribuita uniformemente sul territorio, ma è concentrata soprattutto al Centro e al Nord. Al di fuori dei programmi organizzati, ci sono molte donne che eseguono il test spontaneamente, spesso con frequenza eccessiva, accanto a una fetta consistente della popolazione femminile che invece non lo ha mai fatto o lo esegue in modo irregolare. È quindi necessario attivare su tutto il territorio nazionale programmi di screening del carcinoma della cervice di alta qualità, in accordo con le European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening.

4.2. Test di screening

L'esame citologico cervico-vaginale, o Pap test, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina e può essere eseguito con striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile). La lettura può avvenire anche con sistemi di lettura automatici. L'utilizzo della citologia in fase liquida deve permettere successive indagini molecolari.

4.3. Programma di screening

Si raccomanda di attivare un programma che preveda l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella donne di età compresa tra 25 e 64 anni. È auspicabile che almeno l'85% di questa popolazione esegua almeno un Pap test ogni 3 anni. I Pap test effettuati senza seguire queste indicazioni sono sconsigliati, o comunque non devono superare il 10% del totale previsto dai programmi organizzati ed essere adeguatamente motivati.

4.4. Situazione attuale degli screening in corso e loro integrazione in un programma organizzato nel Ssn.

Si raccomanda di procedere a un'analisi delle strutture esistenti a livello locale, in termini di strumentazioni, personale, strutture di primo e secondo livello.

4.5. Bacino d'utenza

Il bacino d'utenza di un programma di screening cervicale dovrebbe comprendere almeno 250 mila abitanti, o comunque deve essere sufficientemente vasto da garantire l'efficienza del programma. In alternativa, vanno identificati centri di riferimento specifici esterni con cui stabilire rapporti di collaborazione, garantendo un adeguato controllo di qualità.

4.6. Valutazione e miglioramento di qualità

La promozione della qualità di un programma di screening deve riguardare la qualità tecnico-professionale, organizzativa e percepita. Questi i punti salienti:

- ❖ i campioni inadeguati a causa del prelievo non devono essere più del 5%
- ❖ almeno una volta all'anno va monitorata l'efficienza di ogni addetto al prelievo, prevedendo un aggiornamento periodico
- ❖ si devono adottare procedure di verifica e miglioramento della qualità nella lettura citologica, con controlli di qualità (Cdq) interni ed esterni
- ❖ il carico annuo di lavoro di un citologo esperto dedicato allo screening non dovrebbe superare i 7500 Pap test
- ❖ ogni laboratorio deve esaminare almeno 15 mila Pap test all'anno, anche attraverso il consorzio tra più laboratori
- ❖ l'intervallo tra l'esecuzione del test e la consegna del referto non dovrebbe superare le 6 settimane.

4.7. Refertazione, classificazione e archiviazione dei preparati citologici e istologici

Si raccomanda di adottare la revisione 2001 del Sistema di refertazione Bethesda (Tbs 2001) per la citologia e la classificazione Oms per l'istologia. Refertazione, registrazione e archiviazione dei preparati devono essere automatizzate. Per l'archiviazione, si consiglia di conservare i referti negativi per 5 anni, quelli non negativi per 20 anni e i preparati istologici per 20 anni.

4.8. Gestione delle donne in base al risultato citologico.

Ogni programma di screening dovrà adottare un protocollo per la gestione delle donne sulla base del risultato citologico. L'invio al secondo livello di screening è raccomandato per le alterazioni citologiche con accettabile valore predittivo positivo per istologia Cin2 o più severa. Si raccomanda l'invio in colposcopia in caso di citologia Hsil (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) o più grave e di citologia Asc-H.

Per le donne con citologia Asc-Us si raccomanda una delle seguenti opzioni:

- ❖ triage mediante test Hpv
- ❖ invio diretto in colposcopia
- ❖ ripetizione della citologia a sei mesi.

Per le donne con citologia Lsil (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) si raccomanda la

colposcopia, ma si può adottare anche un protocollo basato sul triage mediante test Hpv. L'esame colposcopico deve essere svolto in strutture accreditate da personale addestrato, aggiornato periodicamente e sottoposto al controllo di qualità. Si raccomanda inoltre di adottare l'attuale classificazione colposcopica internazionale. I test Hpv andrebbero eseguiti in laboratori qualificati che effettuino almeno 500 analisi biomolecolari all'anno.

Le informazioni sul risultato del test e sugli interventi consigliati vanno inviati direttamente per iscritto, entro tre mesi dall'esecuzione del test. Le donne che non rispondono all'invio al secondo livello vanno conteggiate e sollecitate.

4.9. Trattamento e follow-up dopo il trattamento.

Garanzia del trattamento.

Gli approfondimenti diagnostici e gli eventuali trattamenti vanno garantiti a tutte le donne. Il programma di screening deve prevedere protocolli di terapia e follow-up delle lesioni, preinvasive e invasive. Bisogna inoltre identificare presidi accreditati per il trattamento con un responsabile della procedura, garantire l'aggiornamento e il controllo di qualità degli operatori, verificare l'aderenza ai protocolli terapeutici e di follow-up.

I trattamenti devono offrire la procedura più conservativa possibile, limitando l'uso dell'isterectomia a casi eccezionali. La maggior parte delle lesioni Cin1 dovrebbe essere gestita tramite follow-up, senza trattamento. Un'elevatissima percentuale di lesioni preneoplastiche della cervice uterina può essere trattata in regime ambulatoriale e non di ricovero, in presidi con caratteristiche del day hospital, dotati di servizi di anestesiologia e sale operatorie di emergenza.

Il trattamento dovrebbe essere preceduto da un'adeguata informazione della paziente. Prima di qualsiasi trattamento ablativo e distruttivo va effettuata una verifica istologica. Al momento sono preferibili i trattamenti escissionali, mentre i casi con anomalie ghiandolari richiedono iter diagnostici e terapeutici specifici.

È necessario valutare la percentuale di donne che non rispondono al trattamento. Deve essere assicurato il follow-up, mediante citologia, associata o meno alla colposcopia e test per l'Hpv. Il protocollo di follow-up deve essere adeguato alla gravità della lesione e alla classe di rischio e consentire il ritorno allo screening di base nel minor tempo possibile.

4.10. Protocolli per il counselling e il supporto psicologico

È necessario predisporre strumenti per il counselling e il supporto psicologico delle donne richiamate alla ripetizione del test, al secondo livello o per la terapia.

4.11. Valutazione e sistema informativo

Le performance dei programmi di screening devono essere valutate tramite un sistema di indicatori, grazie a un sistema informativo adeguato, dotato di liste anagrafiche della popolazione bersaglio e di un sistema di registrazione dei risultati dei Pap test, delle colposcopie, dei referti istologici e delle terapie

Inoltre è necessario rilevare, anche tramite registri tumori o registri di patologia, i casi di carcinoma cervicale invasivo e i decessi nella popolazione bersaglio.

5. Nuove strategie

5.1 Papillomavirus umani (Hpv) e ipotesi di nuove strategie di screening

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo cruciale del Papillomavirus umano nella cancerogenesi cervicale, soprattutto di alcuni tipi "ad alto rischio" (Hr-Hpv). Sono quindi state ipotizzate tre possibili applicazioni del test Hr-Hpv:

- ❖ triage delle donne con citologia anormale di basso grado o *borderline*
- ❖ monitoraggio post trattamento
- ❖ screening primario.

Mentre c'è consenso sull'utilizzo di questi test nel triage e nel monitoraggio post trattamento, per l'impiego del test come screening primario bisogna attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso e se ne sconsiglia l'uso al di fuori di studi controllati. L'utilizzo di marcatori biologici è ancora in fase sperimentale.

5.2. Vaccini

Recentemente sono stati sviluppati due vaccini contro i due tipi di Hpv a maggior rischio oncogeno (16 e 18). Uno di questi è tetravalente, risulta cioè efficace anche per la prevenzione dell'infezione da parte dei tipi virali 6 e 11. Gli studi pubblicati finora dimostrano che il vaccino è efficace e privo di effetti collaterali, anche se non si conosce la durata della protezione.

In Italia il vaccino sarà messo in commercio entro un anno e sarà indicato per le adolescenti e le donne giovani. Per valutarne l'impatto sull'incidenza del carcinoma cervicale si dovranno però attendere molti anni: dovrà quindi persistere un programma di prevenzione secondaria efficace e capillare, secondo schemi di integrazione delle due azioni preventive.

QUARTA SEZIONE

il documento
in sintesi

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

1. Introduzione ed epidemiologia del cancro coloretale

Queste raccomandazioni sono in linea con l'aggiornamento attualmente in corso delle linee guida sulla prevenzione del cancro coloretale (Ccr), elaborate nell'ambito del Piano nazionale linee guida (Pnlg) dall'Agenzia regionale per i servizi sanitari.

In Italia i tumori del colon retto sono un rilevante problema sanitario e si collocano al terzo posto per incidenza tra gli uomini, al secondo tra le donne. In entrambi i sessi, l'incidenza è aumentata tra la metà degli anni Ottanta e gli anni Novanta, seguita da una lieve riduzione della mortalità. Riguardo alla sopravvivenza, l'Italia è in linea con la media europea: 49% per gli uomini e 51% per le donne.

2. Obiettivi dello screening

Lo screening del tumore coloretale mira a identificare precocemente le forme tumorali invasive, ma anche a individuare e rimuovere possibili precursori.

3. Evidenze scientifiche

3.1. Ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof)

La ricerca del sangue occulto fecale (Sof) con test al guaiaco è associata a una riduzione della mortalità per Ccr: questo effetto protettivo, già osservato in numerosi studi caso-controllo, è stato confermato in quattro trial randomizzati. Su 10 mila persone invitate a effettuare un Sof nell'ambito di un programma di screening, ci si attendono 8,5 morti da Ccr in meno nell'arco di 10 anni, se due terzi effettuano almeno un test. Esistono due tipi di test per la ricerca del Sof: quelli al guaiaco e quelli immunochimici.

- ❖ **Sof al guaiaco:** sfrutta l'attività perossidica dell'emoglobina, compresa quella di origine animale. Per aumentarne la sensibilità, viene svolto su tre campioni fecali. La reidratazione, pur migliorando notevolmente la sensibilità, peggiora la specificità. I risultati dei test al guaiaco possono essere falsati da alcuni alimenti, per cui si consiglia di effettuarli dopo una dieta specifica di almeno tre giorni. Le stime di sensibilità per Ccr negli studi di popolazione variano dal 22 al 60% (specificità 96-99%). Nello studio del Minnesota, la sensibilità per Ccr stimata su un follow-up annuale era del 92%, ma la reidratazione ha comportato una perdita consistente nella specificità del test, con un aumento dei casi di positività e dei falsi positivi.
- ❖ **Sof immunochimici:** sono specifici per l'emoglobina umana e non richiedono alcuna restrizione dietetica, a beneficio dell'accettabilità del test. Se utilizzati su un solo campionamento, presentano un migliore bilancio sensibilità-specificità e un miglior rapporto costo-benefici rispetto al test al guaiaco. Consentono procedure di sviluppo automatizzate, semplificate e rapide: favoriscono quindi la standardizzazione dei risultati e i controlli di qualità. Permettono inoltre di scegliere il cut-off di positività e hanno costi commerciali comparabili a quelli del Sof al guaiaco. In Italia, test immunochimici su un solo campione sono stati adottati in esperienze pilota di screening di popolazione e in programmi di screening attivati in molte Regioni.

Raccomandazione: i test immunochimici hanno un migliore rapporto costo-benefici e dovrebbero essere offerti come test di primo livello, ogni due anni, alla popolazione di entrambi i sessi di età compresa tra 50 e 70 o 74 anni.

3.2. Rettosigmoidoscopia (Rss)

Ci sono diverse evidenze scientifiche a favore dell'impiego della Rss come test di screening, anche se ancora non sono conclusi i trial in corso. La Rss, seguita da colonscopia totale (Ct) in caso si rilevino lesioni distali a rischio, permette di identificare circa il 70% delle lesioni avanzate prevalenti. Si stima inoltre che un'unica Rss effettuata tra i 55 e i 60 anni possa prevenire il 70% dei tumori distali in soggetti di 58-74 anni e il 50% in persone di 75-79 anni. A parità di partecipazione allo screening, una sola Rss tra 55 e 60 anni consente di identificare una quota di Ccr e di adenomi avanzati pari almeno al totale di quelli osservati dopo 5 (per il Ccr) e 8 (per gli adenomi avanzati) round di screening con Sof biennale. Nello studio di confronto italiano che ha utilizzato il Sof immunologico, le stime corrispondenti sono di 2-3 round per il Ccr e 4-5 round per gli adenomi avanzati.

Frequenza: non ci sono ancora dati definitivi sulla durata dell'effetto protettivo di una singola Rss. Al momento, i pianificatori dovrebbero lasciare aperta la possibilità di eseguirla ogni 10 anni, oppure una volta nella vita all'età di circa 60 anni.

Complicanze: sulla base degli studi europei, è accettabile offrire la Rss come test di screening. Le complicanze gravi associate sono relativamente rare: 1 perforazione su 13.377 esami nei trial italiani e su 40.332 esami in quello inglese, in accordo con ampie casistiche cliniche che riportano un rischio variabile tra 1 e 2 perforazioni su 20 mila esami. Poco frequenti anche le complicanze più lievi (2-5 casi su 1000).

Criteri di invio alla colonscopia: visto il maggior rischio per i pazienti legato all'aumento della proporzione di richiami in colonscopia, negli screening di popolazione conviene inviare in colonscopia i pazienti in cui l'Rss abbia riscontrato almeno un polipo maggiore o uguale a 10 mm, oppure uno o più adenomi avanzati inferiore a 10 mm, oppure almeno 3 adenomi.

Raccomandazione: si raccomanda di eseguire una Rss tra 58 e 60 anni. Al termine dei trial in corso, si potrà stimare meglio la durata dell'effetto protettivo e definire l'intervallo ottimale per un'eventuale ripetizione del test.

3.3. Colonscopia totale (Ct)

La colonscopia totale è il test di riferimento nella diagnosi delle lesioni del colon retto. Oltre che nella sorveglianza dei soggetti ad alto rischio, si applica come metodica diagnostica nei soggetti asintomatici (ogni 10 anni), negli accertamenti di secondo livello e come test di screening di primo livello in progetti pilota.

L'efficacia della Ct come test di screening di primo livello nella riduzione di mortalità per Ccr non è ancora stata dimostrata. In base a evidenze indirette, si stima che può ridurre del 76-90% l'incidenza di Ccr. Non è semplice realizzare un programma di screening basato sulla Ct, non solo per la scarsa disponibilità di risorse endoscopiche, ma anche per la ridotta compliance del test e per la non trascurabile frequenza di complicazioni gravi, soprattutto per esami ripetuti.

4. Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori del colon retto

4.1. Programma di screening con Sof

Invito e consegna del test: chi rientra nella fascia di età indicata va invitato personalmente con una lettera a ritirare il materiale per effettuare il campionamento fecale, presso distretti, ambulatori medici, farmacie o per posta. Chi non risponde viene richiamato entro sei mesi. L'invito, firmato dal medico di medicina generale, dovrebbe prefissare l'appuntamento. Per minimizzare il numero dei test inadeguati, le istruzioni per effettuare il test devono essere le più chiare possibile.

Riconsegna, trasporto e conservazione dei campioni: va effettuata con contenitori in sedi prescelte, non necessariamente con l'assistenza del personale, oppure presso sportelli di accettazione. I campioni fecali sono stabili a temperatura ambiente per un massimo di 4 giorni, in ambiente refrigerato (4 °C) per almeno 7 giorni. Si raccomanda un trasporto al laboratorio due o tre volte alla settimana, in contenitori refrigerati.

Per i criteri di esclusione e per il controllo di qualità in colonscopia si veda la parte sulla Rss.

Comunicazione dell'esito: in caso di esito negativo, si invia una lettera di risposta, consigliando di ripetere il test dopo due anni. I pazienti positivi devono invece essere contattati e informati della necessità di ulteriori approfondimenti (Ct e, in caso di mancato raggiungimento del cieco, un completamento con Rx colon d.c.). Al paziente va poi inviato un referto con le conclusioni diagnostiche, le eventuali terapie conservative effettuate e il consiglio per ulteriori controlli o terapie.

4.2. Programma di screening con Rss

Invito: le persone vengono invitate con una lettera di invito personale, contenente l'offerta di un appuntamento prefissato da confermare. È previsto anche il coinvolgimento del Mmg. Le persone che non rispondono sono sollecitate dopo 45 giorni. L'adesione può variare notevolmente, e può essere influenzata dal contesto in cui il test viene proposto, così come dalla cultura e dai valori dei soggetti coinvolti.

Preparazione: l'accettabilità delle diverse procedure di preparazione intestinale dipende da molti fattori. Nei programmi di screening con Rss, si raccomanda di usare un clistere singolo autosomministrato, entro due ore dall'esame. Nel caso la preparazione non sia adeguata (questi casi dovrebbero essere circa il 12%) potrebbe essere utile la soluzione di Peg da 2 litri.

Criteri di esclusione, comunemente adottati negli studi in corso e nei programmi di screening di popolazione:

- ❖ familiarità (indicata la colonscopia)
- ❖ precedente diagnosi di Ccr (indicata la colonscopia)
- ❖ anamnesi positiva per adenomi coloretali o malattie infiammatorie croniche (indicata in entrambi i casi la colonscopia)
- ❖ colonscopia o Rss negli ultimi 5 anni, se completa e pulita
- ❖ Sof negli ultimi 2 anni
- ❖ malattia invalidante grave o terminale
- ❖ sintomi psichiatrici gravi, o incapacità di esprimere consenso informato
- ❖ decesso o emigrazione.

L'uso di anticoagulanti e antiaggreganti non costituisce un criterio di esclusione. In caso di cardiopatia, non occorre la profilassi antibiotica nella Rss senza biopsie né polipectomie.

Requisiti dell'ambulatorio endoscopico: si raccomanda di effettuare le sedute di screening in ambienti e sessioni appositamente dedicati. Il personale adeguatamente formato deve essere in grado di svolgere procedure endoscopiche operative, garantire la disinfezione degli ambienti, di strumenti e accessori e la gestione delle complicanze. Il centro di endoscopia digestiva per lo screening deve essere dotato di strumentazione idonea e garantire il rispetto delle norme di sicurezza. Deve effettuare un numero adeguato (almeno 1000) di procedure oggetto dello screening per anno e assicurare una collaborazione multidisciplinare con gli anatomo-patologi e i chirurghi.

Esecuzione: la Rss di screening non dovrebbe prevedere sedazione e, per essere completa, dovrebbe raggiungere il passaggio tra colon discendente e sigma. L'asportazione dei polipi di

diametro inferiore ai 10 mm deve avvenire durante l'esame e i polipi inferiori a 6 mm devono essere asportati preferibilmente con ansa a freddo, i più grandi con ansa diatermica.

Comunicazione dell'esito: il referto istologico deve essere consegnato al paziente da un medico del centro, raccomandandogli di portarlo anche al proprio Mmg. Bisogna garantire la comunicazione dell'esito anche ai pazienti che non si presentino al ritiro. Se l'esito è negativo, viene consegnato un referto di negatività del test, con l'indicazione dell'estensione raggiunta dall'esame. In caso di esito non negativo, saranno seguite le seguenti procedure:

- ❖ preparazione inadeguata, assenza di polipi: assegnazione di un nuovo appuntamento
- ❖ preparazione inadeguata, presenza di polipi: assegnazione di un appuntamento per una colonscopia
- ❖ preparazione insufficiente, impossibilità di eseguire l'esame: assegnazione di un nuovo appuntamento
- ❖ asportazione di polipi: indicazioni per il ritiro del referto: in base dell'esito istologico, al momento del ritiro sarà fissato, se indicato dal protocollo, un appuntamento per la Ct
- ❖ indicazione immediata alla colonscopia: assegnazione di un appuntamento.

Dati registrati per ciascun esame: il referto dovrebbe includere le informazioni anagrafiche, la qualità della pulizia intestinale, la completezza del test, le lesioni individuate, le eventuali complicanze, eventuali indicazioni ad approfondimenti, gli operatori coinvolti.

Indicazioni alla colonscopia: adenoma villosa o tubulo-villosa, adenoma con displasia grave o lesione maligna, almeno 3 adenomi, adenoma di diametro superiore a 9 mm.

4.3 Effettuazione della colonscopia totale

Aspetti tecnici e organizzativi:

- ❖ si raccomanda di fissare un appuntamento al momento dell'indicazione all'esame, nonché sessioni dedicate
- ❖ ottenere il consenso informato dei pazienti
- ❖ i criteri istologici devono essere preventivamente concordati con il laboratorio di riferimento ed essere omogenei e coerenti con i protocolli internazionali
- ❖ l'eventualità della sedazione dovrebbe essere discussa con il paziente, prima di iniziare l'esame
- ❖ ogni programma deve prevedere una modalità standard di registrazione dei dati, che consenta di verificare il raggiungimento dei seguenti standard di qualità:
 - raggiungimento del cieco: 85% dei casi (accettabile), 90% dei casi (desiderabile)
 - in caso di Ct incompleta, vanno indicati i motivi e la sede raggiunta, e va consigliato un secondo approccio diagnostico
 - tempo di uscita dello strumento non inferiore a 6-10 minuti
 - se la preparazione intestinale risulta insufficiente, l'esame va ripetuto, personalizzando eventualmente la preparazione
 - positività per polipi in almeno il 15% tra i pazienti asintomatici
 - registrazione delle complicanze
 - misurazione del grado di soddisfazione dei pazienti

- ❑ definizione dei protocolli in caso di pazienti che necessitano di profilassi antibiotica o che effettuano terapia anticoagulante
- ❑ valutazione di quanti e quali polipi asportare subito (i polipi resecati devono essere recuperati per l'esame istologico in almeno il 95% dei casi)
- ❑ attenzione agli aspetti comunicativi
- ❑ il centro di endoscopia dovrebbe disporre di sale endoscopiche in grado di lavorare contemporaneamente, consentire di effettuare la sedazione cosciente o profonda e disporre, quando necessario, di un anestesista.

5. Follow-up delle neoplasie del colon retto

- ❖ 1 o 2 adenomi di diametro inferiore a 10 mm: controllo endoscopico non prima di 5-10 anni
- ❖ 3 o più adenomi, oppure almeno 1 di dimensioni superiori a 10mm, o con displasia severa o con componente villosa: controllo dopo 3 anni; se a 3 anni il controllo risulta negativo, quello successivo deve essere fatto dopo 5 anni
- ❖ polipo serrato: stesse modalità di controllo del precedente
- ❖ se le polipectomie non sono complete, a causa del numero elevato di polipi o dell'incompleta pulizia del colon, la colonscopia deve essere ripetuta entro un anno
- ❖ in caso di polipectomia incompleta di una singola lesione, l'intervallo va valutato caso per caso
- ❖ polipi iperplastici inferiori a 10 mm di diametro nessun controllo endoscopico
- ❖ polipo iperplastico di dimensioni superiori a 10 mm: controllo endoscopico a 5 anni
- ❖ il carcinoma intramucoso (che non supera cioè la *muscularis mucosae*) è privo di malignità biologica e non richiede ulteriori trattamenti, ma soltanto gli stessi controlli indicati per gli adenomi ad alto rischio. I termini "carcinoma intramucoso" e "carcinoma *in situ*" vanno abbandonati e sostituiti con "displasia ad alto grado"
- ❖ polipi cancerizzati: vanno trattati come gli adenomi, in presenza dei criteri di non invasività
- ❖ per i pazienti operati per Ccr: controllo a 6 mesi in caso di indagini preoperatorie incomplete, poi a 3 anni. Se l'esito è negativo, controllo successivo a 5 anni
- ❖ neoplasie del retto: primo controllo a un anno dall'intervento chirurgico, per il controllo dell'anastomosi.

La durata della sorveglianza endoscopica dipende anche dalle condizioni generali del paziente e dalle sue aspettative di vita. In ogni caso, la decisione di interrompere il follow up deve essere condivisa da medico e paziente.

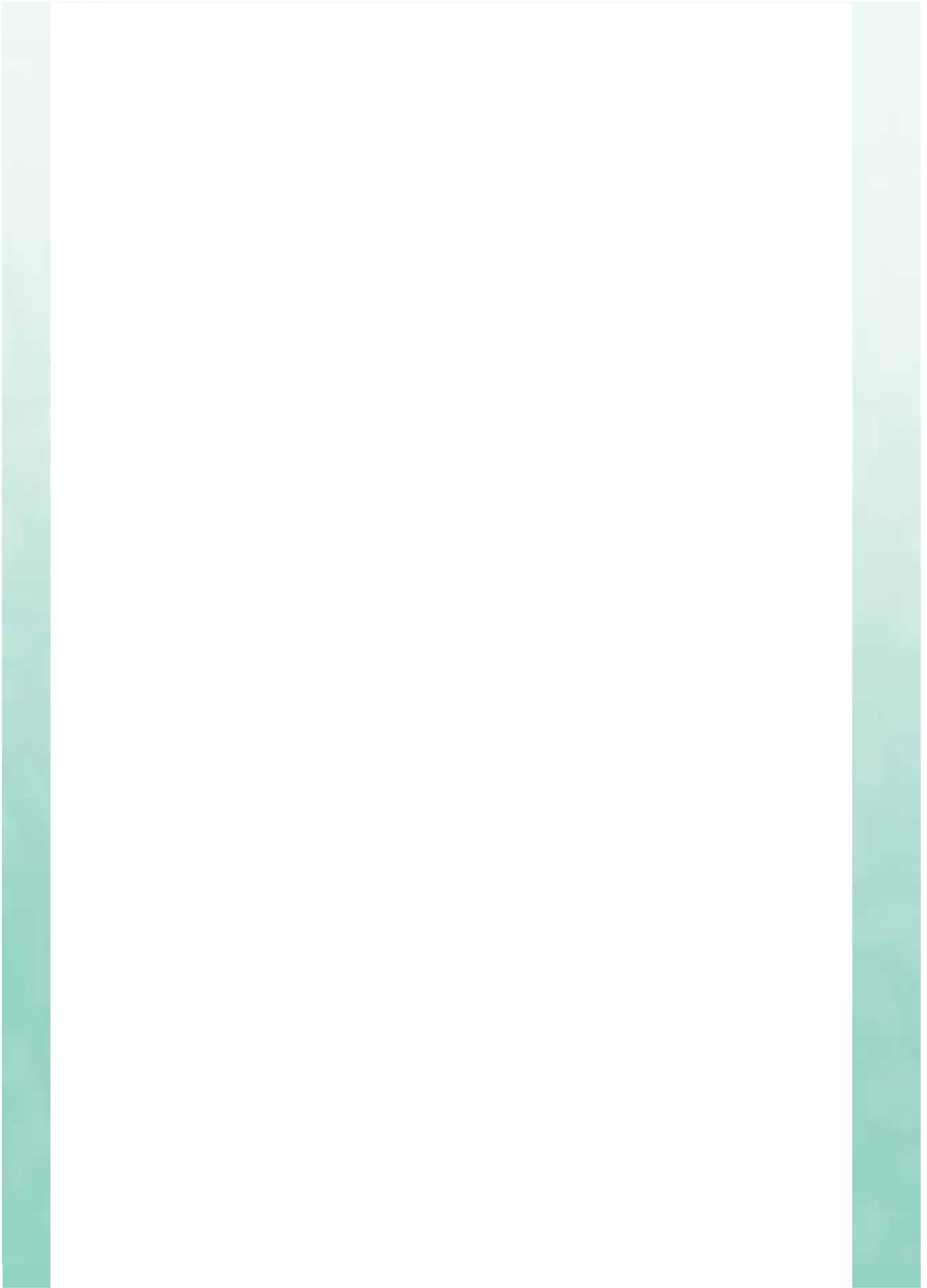
6. Nuove Strategie

Dna fecale: sono in corso studi promettenti sull'impiego di marcatori molecolari nelle feci, ma ancora preliminari. Sono necessari studi ulteriori per valutare l'eventuale utilizzo di biomarcatori come test di screening primario o di triage dopo test immunochimico (Sof) per l'invio al secondo livello.

Colonscopia virtuale (Cv): anche per questa metodica sono necessari ulteriori studi per valutare sensibilità e specificità della Cv rispetto alla colonscopia tradizionale nonché l'eventuale impatto sui costi individuali e sociali nell'ambito di un programma di screening.

TAVOLA SINOTTICA

	SCREENING MAMMELLA	SCREENING CERVICE	SCREENING COLON RETTO
A CHI SI RIVOLGE	<p>donne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ tra i 50 e i 69 anni 	<p>donne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ tra i 25 e i 64 anni 	<p>uomini e donne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Sof: tra i 50 e i 70 o tra i 50 e i 74 anni ▶ Rss: tra 58 e 60 anni
LA SITUAZIONE IN ITALIA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ tra i tumori, quello della mammella è il più frequente fra le donne ▶ mortalità in calo, incidenza in lieve ma costante aumento 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ mortalità per tumore dell'utero (corpo e collo) diminuita di oltre il 50% negli ultimi vent'anni 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ terzo posto per incidenza tra gli uomini, secondo tra le donne ▶ tra la metà degli anni Ottanta e gli anni Novanta: incidenza aumentata, lieve riduzione della mortalità
ESAME CLINICO DELLO SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> ▶ mammografia 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pap test 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof, test al guaiaco o immunochimici) ▶ rettosigmoidoscopia (Rss)
FREQUENZA DELL'ESAME	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ogni 2 anni 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ogni 3 anni 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sof: ogni 2 anni ▶ Rss: una volta tra 58 e 60 anni
EFFICACIA DELLO SCREENING	<ul style="list-style-type: none"> ▶ riduzione del 35% del rischio di morte per cancro della mammella 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ riduzione significativa di incidenza del carcinoma della cervice nei Paesi con alta diffusione del Pap test (studi caso controllo) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sof: riduzione del rischio di morte per Ccr di circa il 20% ▶ Rss: se tra i 55 e i 60 anni tutti facessero una Rss si potrebbero prevenire il 70% dei tumori distali in persone di 58-74 anni
SVILUPPI FUTURI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ si sta valutando l'ecografia come eventuale integrazione alla mammografia 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ dibattito sul vaccino contro l'Hpv 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dna fecale: in fase di studio ▶ Colonscopia virtuale: in fase di studio
CONTROLLO DI QUALITÀ	<ul style="list-style-type: none"> ▶ operatore: almeno 5000 mammografie all'anno 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ operatore: non più di 7500 Pap test all'anno ▶ centro: almeno 15.000 Pap test all'anno 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ centro Rss: almeno 1000 ogni anno ▶ controlli di qualità interni e in fase di valutazione quelli esterni



INTRODUZIONE E GENERALITÀ SUGLI SCREENING ONCOLOGICI

- ❖ Questo documento fornisce indicazioni di metodo per i pianificatori regionali e delle Asl, ma anche indicazioni pratiche per gli operatori coinvolti nei programmi di screening.
- ❖ Negli ultimi dieci anni, l'attivazione di programmi di screening è stata ampiamente sollecitata a livello internazionale e nazionale.
- ❖ In sanità pubblica lo screening è un esame sistematico della popolazione per individuare le persone affette da una malattia in fase preclinica o precoce.
- ❖ Obiettivo degli screening oncologici è ridurre la mortalità, o talvolta l'incidenza, specifica nella popolazione che si sottopone a controlli diagnostici regolari.
- ❖ Uno dei requisiti principali di un programma di screening è il coinvolgimento attivo di tutta la popolazione, che deve essere adeguatamente informata sui benefici e i possibili rischi. La partecipazione agli screening è infatti l'esercizio di un diritto e richiede piena consapevolezza.
- ❖ Accanto ai vantaggi per la salute, lo screening presenta alcuni rischi: i risultati falsi negativi, che producono anche false rassicurazioni e successivi ritardi diagnostici, o i falsi positivi, associati ad ansia e costi inutili.
- ❖ Altri possibili svantaggi sono l'eventuale sovradiagnosi, fastidio (talvolta danni) per l'utente nel corso della somministrazione del test o degli approfondimenti, ansia in attesa dell'esito.
- ❖ La ricerca scientifica fa quindi un attento bilancio tra rischi e benefici, per decidere quali screening raccomandare, specificando anche per quali gruppi della popolazione il bilancio è più favorevole.
- ❖ Il medico di medicina generale (Mmg) può avere un ruolo fondamentale nei programmi di screening, in particolare nella selezione della popolazione da invitare, nell'informazione attiva, soprattutto di chi non aderisce all'invito, e nel counselling per le persone risultate positive al test.
- ❖ La riservatezza dei dati è un punto molto delicato nei programmi di screening, soprattutto per quanto riguarda la selezione dei partecipanti e la comunicazione dei risultati.

1. **Premessa**

In Italia i programmi di screening si stanno estendendo in tutto il territorio nazionale. Secondo i dati dell'ultimo censimento relativo al 2004, quasi il 70% della popolazione femminile italiana tra i 50 e i 69 anni risiede in un'area dove è attivo un programma di screening mammografico. Anche per lo screening citologico si registra la stessa diffusione geografica, che ha raggiunto nel 2004 il 63% delle donne fra i 25 e i 64 anni. A questo grande sforzo organizzativo e di risorse si aggiunge la crescita dell'estensione dello screening del carcinoma del colon retto. Complessivamente, nel corso del 2004 sono stati spediti 5 milioni di inviti a un test di screening, a cui hanno fatto seguito più di 2 milioni e 300 mila test. Restano ancora delle differenze significative nell'offerta di screening tra il Centro-Nord e il Sud del Paese, anche se si sta assistendo a buoni progressi nell'espansione territoriale dei programmi di screening nel Meridione. Si tratta quindi di un considerevole impegno che le strutture sanitarie di tutte le Regioni italiane stanno portando avanti per aumentare la salute dei propri cittadini.

L'obiettivo di questo documento è fornire indicazioni metodologiche e procedurali basate su evidenze scientifiche alle persone che devono organizzare o pianificare o gli screening, sia nelle Regioni sia nelle aziende sanitarie. Queste linee guida rappresentano inoltre un riferimento per tutti gli operatori che partecipano ai programmi di screening, in quanto forniscono indicazioni ricavate dalle migliori esperienze effettuate sul campo.

Il documento ha l'obiettivo di essere il più possibile completo, ma anche agile nella consultazione. La prima parte offre un inquadramento sui recenti sviluppi normativi del settore e alcune considerazioni sulle basi generali dello screening e sui principi etici che lo ispirano. Le tre parti successive, più specifiche, illustrano le evidenze scientifiche, gli aspetti organizzativi e il monitoraggio della qualità dei programmi di screening rispettivamente per il carcinoma mammario, della cervice uterina e del colon retto.

2. **Riferimenti normativi, atti programmatici e attività del ministero della Salute**

Negli ultimi dieci anni, grazie a un corpus coerente e crescente di decisioni, le istituzioni nazionali e internazionali hanno sostenuto la prevenzione oncologica basata sulla diagnosi precoce e, in particolare, l'attivazione di programmi di screening. Si tratta sia di documenti strategici, come i piani sanitari, sia di indicazioni organizzative e pratiche che nell'insieme rendono conto di una volontà condivisa e di un'aspirazione che attraversa tutta la comunità nazionale.

Il Piano sanitario nazionale (Psn) per il triennio 1998-2000 ha individuato, tra le azioni da compiere nell'ambito del quinto obiettivo "Contrastare le principali patologie" e più specificamente in ambito oncologico, alcuni interventi, inclusi quelli di diagnosi precoce. Inoltre, ha esteso a tutto il territorio nazionale gli screening che si sono dimostrati efficaci nel modificare la storia naturale di una malattia.

Anche in considerazione di quanto previsto dal Psn 1998-2000, l'8 marzo 2001 è stato stipulato un Accordo Stato-Regioni sulle linee guida riguardanti la prevenzione, la diagnosi e l'assistenza in oncologia. Questo documento contiene molte indicazioni per l'esecuzione degli screening di popolazione.

D'altro canto, la legge finanziaria 2001 (art. 85) definisce come esenti da ticket la mammografia (ogni due anni, per le donne tra 45 e 69 anni), l'esame citologico cervico-vaginale (ogni tre anni, per le donne tra 25 e 65 anni) e la colonscopia (ogni cinque anni, per la popolazione di età supe-

riore a 45 anni e per la popolazione a rischio, individuata secondo i criteri determinati da un decreto del ministero della Sanità).

Nell'ambito del capitolo relativo alla promozione della salute, il Piano sanitario nazionale 2003-2005 ha dedicato particolare attenzione al problema dei tumori, prevedendo che alle persone sane venissero proposti esami di screening di provata efficacia come il Pap-test, la mammografia e la ricerca del sangue occulto nelle feci.

Il 2 dicembre 2003, il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati membri l'attuazione dei programmi di screening per il cancro della mammella, della cervice uterina e del colon retto. Il 29 luglio 2004 è stata siglata un'Intesa Stato-Regioni contenente il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, che individua tra le aree di intervento anche gli screening raccomandati. Infine, la Legge 138 del 2004 (art. 2 bis) impegna il Paese a colmare gli squilibri dell'offerta degli screening tra le diverse Regioni e ad attivare lo screening per il cancro del colon retto, destinando ulteriori 52 milioni di euro a questi obiettivi. Con il Decreto ministeriale del 3 novembre 2004 sono stati istituiti tre gruppi di lavoro per il Piano screening, che individua obiettivi, fasi operative, monitoraggio e risorse per l'applicazione della Legge 138.

Il Piano screening, approvato d'intesa con le Regioni con il Decreto ministeriale del 2 dicembre 2004, individua anche i criteri della ripartizione del finanziamento alle Regioni, che possono così attrezzare o migliorare la dotazione infrastrutturale dei programmi di screening, che include la capacità e lo staff per la pianificazione, la formazione, i sistemi informativi e la comunicazione alla popolazione. Per accedere a queste risorse, Regioni e Province autonome devono presentare dei progetti di attuazione.

Il 23 marzo 2005 è stata stipulata un'Intesa Stato-Regioni che include il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, cui sono vincolati fondi per 440 milioni di euro all'anno e che prevede, tra gli altri obiettivi generali, il potenziamento degli screening oncologici.

Con il Decreto ministeriale del 18 ottobre 2005 sono stati ricostituiti i gruppi di lavoro sugli screening oncologici, con il compito, tra l'altro, di approntare le linee guida sugli screening, aggiornando il provvedimento della Conferenza Stato-Regioni dell'8 marzo 2001.

3. **Criteri generali di un programma di screening**

Lo screening è un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o di laboratorio, della popolazione generale o di un suo sottogruppo, per individuare una malattia in una fase preclinica oppure precursori o indicatori della malattia.

Lo screening è un processo complesso, che di solito prevede un test che suddivide i soggetti esaminati in positivi e negativi e una serie di esami successivi di approfondimento per chi è risultato positivo.

Un programma di screening organizzato è fondamentalmente diverso dagli interventi di diagnosi precoce individuali, che avvengono su presentazione spontanea (*case finding*). Nel programma di screening si agisce su una popolazione che non presenta sintomi e che viene invitata attivamente a sottoporsi al test di screening, mentre nella diagnosi precoce si agisce sul singolo individuo asintomatico che si sottopone a un esame preventivo. Il programma di screening deve quindi prevedere un'organizzazione dotata di regole e comportamenti standardizzati.

La ricerca scientifica si sforza di valutare se uno screening è efficace, cioè se l'intervento è capace di migliorare la storia naturale di una malattia. L'efficacia si misura in termini di riduzione dell'incidenza della patologia oggetto dell'intervento, oppure della riduzione della mortalità o degli

effetti morbosi associati. La valutazione si effettua confrontando le differenze, in termini di incidenza di cancro o mortalità, tra gruppi sottoposti allo screening e gruppi di controllo, non sottoposti allo screening. Il confronto si può fare con metodi sperimentali, oppure osservazionali.

Il metodo sperimentale consiste in uno studio clinico randomizzato e controllato, in cui si mettono a confronto due popolazioni, una sottoposta a un intervento di screening e l'altra utilizzata come controllo. Caratteristica di questo studio è che l'assegnazione delle persone a uno dei due gruppi è del tutto casuale: questo rende le conclusioni più affidabili in quanto, a parte lo screening, i due gruppi possono essere considerati virtualmente uguali. È perciò verosimile ritenere che le differenze di incidenza o mortalità eventualmente riscontrate dipendano dallo screening. Negli studi osservazionali, invece, si confrontano una popolazione sottoposta a screening con una popolazione non sottoposta a screening, senza però l'assegnazione casuale.

Gli studi di questo tipo sono più deboli, perché sono sensibili a fattori confondenti che potrebbero spiegare le differenze osservate, come per esempio una diversa composizione per età dei due gruppi a confronto. La ricerca scientifica utilizza entrambi i tipi di studio, soppesando con cura la forza delle singole prove, ma anche l'insieme dei dati raccolti, coerenti o contrastanti tra loro. Raggiungere conclusioni affidabili è un processo lungo, costoso e non privo di controversie.

4. **Obiettivi dello screening**

Lo screening si propone di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli per la diagnosi precoce di neoplasie o lesioni precancerose.

L'intervento di screening può agire prevalentemente attraverso l'identificazione di carcinomi in fase precoce oppure dei suoi precursori. L'efficacia dello screening deve essere bilanciata con i possibili effetti negativi, che derivano dalla inevitabile presenza di falsi positivi e che si traducono in successivi accertamenti diagnostici per persone che non ne avrebbero avuto bisogno.

5. **Requisiti di un programma di screening**

In quanto intervento organizzato di sanità pubblica, lo screening ha le seguenti caratteristiche:

- ❖ costituisce un processo complesso organizzato in varie fasi
- ❖ ciascuna fase è soggetta a controllo di qualità
- ❖ coinvolge più discipline e professioni
- ❖ prevede un bilancio tra effetti positivi e negativi
- ❖ deve valutare i costi, per poi tenerne conto
- ❖ deve garantire la massima equità, offrendo la possibilità di un guadagno di salute a tutti i cittadini, indipendentemente dal livello socioculturale e dalle disponibilità economiche
- ❖ implica importanti aspetti etici.

Inoltre, lo screening è rivolto a persone che si sentono bene, del tutto asintomatiche, ed è la struttura sanitaria che agisce per prima, tramite una lettera di invito. Per questo motivo, la decisione di attivare un programma di screening è presa quando sono soddisfatte alcune condizioni:

- ❖ per la sua frequenza, il tumore è di grande impatto sociale

- ❖ il tumore ha una lunga fase asintomatica
- ❖ esiste un test capace di cogliere il tumore in quella fase
- ❖ esiste un trattamento specifico che, se applicato nella fase precoce del tumore, può migliorare la prognosi della malattia
- ❖ l'insieme dei benefici prodotti dallo screening supera gli effetti negativi.

Nelle diverse fasi, dall'invito all'esecuzione del test, fino al follow-up della popolazione target, l'esecuzione del programma deve adeguarsi a standard di qualità definiti:

- ❖ la realizzazione del programma di screening deve accompagnarsi a un'adeguata informazione della popolazione, che deve essere coinvolta attivamente e informata sui benefici e i possibili rischi del programma di screening
- ❖ il servizio di screening deve garantire un'adeguata informazione sui risultati
- ❖ devono essere disponibili sistemi di sorveglianza epidemiologica per valutare non soltanto la prestazione sanitaria, ma anche la partecipazione e l'impatto su incidenza e mortalità.

Anche l'attività di diagnosi precoce effettuata al di fuori di programmi organizzati di screening va sottoposta a un controllo di qualità che consenta di valutarne l'adeguatezza e i risultati.

6. Possibili effetti negativi dello screening

Al pari di altri interventi sanitari, anche i programmi di screening possono avere degli effetti negativi. Come ogni esame diagnostico, i test di screening possono dare risultati falsi negativi in soggetti che invece sono affetti dalla malattia che si vuole diagnosticare precocemente. In questo caso l'utente verrebbe danneggiato non solo perché riceverebbe una rassicurazione ingiustificata riguardo al proprio stato di salute, ma anche perché il referto negativo potrebbe ritardare la diagnosi effettiva di malattia.

Inoltre, lo screening determina una diagnosi anticipata di malattia in una fase asintomatica: per alcuni soggetti, questo può tradursi in un prolungamento della fase clinica della malattia senza che vi corrispondano cambiamenti significativi della sua storia naturale. In altre parole, si prolunga soltanto la consapevolezza della malattia, senza alcun beneficio in termini di vita guadagnata.

D'altra parte, i test di screening possono portare anche a risultati falsi positivi, che determinano interventi non necessari e, quindi, anche preoccupazioni e costi inutili, sia individuali sia sociali. Inoltre, in ogni processo di diagnosi precoce è insito il rischio di individuare e trattare lesioni che non si sarebbero mai manifestate clinicamente, determinando sovradiagnosi e sovratrattamento.

La somministrazione del test di screening o degli approfondimenti successivi può risultare fastidiosa o addirittura dolorosa per chi vi si sottopone, e comportare anche dei rischi.

A volte i tempi di attesa dello screening sono lunghi e si traducono in un carico di ansia significativo per le persone.

Molti dei possibili effetti negativi dello screening non sono eliminabili completamente e devono essere chiariti all'utente insieme ai vantaggi. È necessario mettere in atto tutti i controlli di qualità disponibili per ridurre al minimo questi effetti indesiderati.

7. Generalità sull'organizzazione dei programmi di screening oncologico

In uno screening si individuano le seguenti fasi fondamentali:

- ❖ informazione e reclutamento della popolazione
- ❖ esecuzione del test
- ❖ esecuzione degli approfondimenti diagnostici, quando necessari
- ❖ esecuzione dei trattamenti, quando necessari
- ❖ gestione dei flussi informativi verso la popolazione e degli operatori coinvolti nelle varie fasi
- ❖ registrazione dei dati e valutazione.

7.1. Struttura e gestione dei programmi di screening

Alla programmazione e all'attuazione degli screening oncologici partecipano le Asl e le strutture sanitarie identificate, secondo le competenze specifiche. In particolare, Asl o raggruppamenti di Asl, a cui compete di garantire i livelli di assistenza definiti dalla programmazione sanitaria nazionale e regionale, hanno i seguenti compiti:

- ❖ nel territorio di competenza, promuovere i programmi di screening, coerenti con il contesto epidemiologico e scientifico e le linee di indirizzo regionali, nazionali e internazionali
- ❖ assicurare le risorse necessarie per la loro attuazione
- ❖ assicurare il coinvolgimento dei medici di medicina generale
- ❖ assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione
- ❖ assicurare la gestione e la valutazione dei programmi garantendo il sistema informativo e il coordinamento operativo dei professionisti e delle strutture coinvolte
- ❖ programmare l'attività formativa degli operatori coinvolti nel programma.

A livello regionale va garantito il coordinamento per la pianificazione e la valutazione delle attività di screening, con i seguenti compiti:

- ❖ pianificare sul territorio regionale l'attivazione di programmi di screening di alta qualità
- ❖ valutare i programmi di screening sulla base delle informazioni epidemiologiche rilevate secondo un progetto ben definito
- ❖ attuare programmi di formazione degli operatori, secondo i criteri stabiliti in sede nazionale e regionale
- ❖ effettuare controlli di qualità per le varie procedure organizzative, diagnostiche e terapeutiche a cui dovranno attenersi i programmi di screening
- ❖ definire le modalità di controllo, in modo che i livelli di qualità siano mantenuti per tutto il corso dell'attività (assicurazione di qualità)
- ❖ consultare i rappresentanti dei cittadini.

7.2. Risorse

Prima di avviare il programma va garantito la continuità del finanziamento per la conduzione e per le spese di investimento e di gestione. Si raccomanda di realizzare un sistema di monitoraggio per documentare i costi di ogni fase. Per migliorare l'organizzazione e pianificare la strategia di intervento vanno definiti parametri di riferimento, come il costo per persona sottoposta a screening o per test effettuato.

8. **Informazione alla popolazione e adesione consapevole**

Gli aspetti comunicativi sono molto rilevanti nell'ambito degli screening. L'obiettivo dello screening è favorire negli individui la comprensione di elementi utili per decidere il proprio comportamento: il successo di un programma di screening è quindi legato alla comunicazione e al consenso informato. Bassi tassi di adesione possono infatti influenzare in modo negativo l'efficacia complessiva in termini di riduzione della mortalità. In particolare, l'informazione deve raggiungere soprattutto quelle persone che, pur rientrando nelle fasce target, non si sono mai sottoposte a un test di screening

La partecipazione agli screening è l'esercizio di un diritto che richiede però la piena consapevolezza. L'invito a sottoporsi al test di screening deve perciò essere accompagnato da un'adeguata informazione, non solo in termini di veridicità, ma anche di completezza e comprensibilità. L'informazione deve chiarire sia i benefici che ognuno si può attendere, sia i possibili svantaggi associati al test, secondo le caratteristiche conosciute di ogni tipo di screening. Gli utenti devono essere pienamente consapevoli della possibilità di essere richiamati per ulteriori accertamenti (a volte anche invasivi), della possibile comparsa di tumori tra due test successivi di screening (casi di intervallo) e della conseguente necessità di prestare attenzione a eventuali disturbi, onde evitare false rassicurazioni

Inoltre, in ogni processo di diagnosi precoce è insito il rischio di individuare e di trattare lesioni che avrebbero potuto non manifestarsi clinicamente. Gli utenti devono essere quindi informati della possibilità che in alcune situazioni lo screening può determinare una sovradiagnosi o un sovratrattamento, con tutti i rischi e i disagi che questo può comportare.

La valutazione della qualità comunicativa di un programma di screening deve essere considerato un elemento fondante, alla stessa stregua della valutazione della qualità tecnica e organizzativa. È auspicabile, inoltre, che il programma di screening assicuri la partecipazione di membri della comunità nella progettazione, nella realizzazione e nella valutazione.

Nell'ultimo decennio, sono state sviluppate le linee guida italiane¹ ed europee² sulla comunicazione sullo screening dei tumori femminili, che hanno identificato gli elementi da tenere in considerazione nella progettazione della comunicazione nelle varie fasi del processo di screening, dall'avvio del programma fino agli approfondimenti diagnostici, terapia, follow-up e valutazione. In ognuna di queste fasi, gli aspetti comunicativi sono decisivi per la salvaguardia della salute delle partecipanti. Più recentemente, il Documento di Bertinoro³ ha focalizzato l'attenzione su aspetti importanti dell'etica e della comunicazione negli screening. Come allegato 1 viene invece riportato il documento "Il processo comunicativo" elaborato dalla Commissione oncologica nazionale nell'ambito del Piano oncologico nazionale.

9. **Ruolo del medico di medicina generale**

Il medico di medicina generale (Mmg) rappresenta il punto di riferimento per il cittadino per ottenere informazioni, chiarimenti e consigli sulla propria salute e sui programmi di prevenzione attivati a livello locale. Fondamentale è l'opportunità di stabilire un continuo rapporto di fiducia con i propri pazienti.

Il programma "Europa contro il cancro" ha ripetutamente raccomandato il coinvolgimento dei Mmg nell'ambito dei programmi di screening di popolazione.

L'esperienza dei Paesi nordeuropei insegna che molte donne decidono se aderire al programma e se seguire l'iter diagnostico suggerito dopo aver sentito il parere del proprio medico curante.

In Italia la convenzione con la medicina generale prevede la partecipazione dei Mmg ai programmi di screening. Per garantire un'ampia partecipazione, i Mmg devono essere coinvolti sin dalle fasi iniziali della programmazione degli interventi a livello locale, anche attraverso una formazione adeguata. Il ruolo dei Mmg può essere riassunto come segue:

- ❖ correzione delle liste anagrafiche in base a criteri di eleggibilità
- ❖ informazione attiva nei confronti della popolazione target, anche attraverso la diffusione di materiale informativo adeguato
- ❖ informazione mirata per i *non responders*, soprattutto se richiamati per un approfondimento
- ❖ counselling e supporto psicologico in tutte le fasi del programma, in particolare per le persone risultate positive al test.

10. **Formazione e aggiornamento del personale**

Per raggiungere risultati soddisfacenti in termini di standard qualitativi ed efficienza dello screening, il personale sanitario, tecnico e amministrativo coinvolto deve possedere una formazione di alto livello, partecipare regolarmente a programmi di controllo di qualità e ad attività di aggiornamento. È opportuno sottolineare che:

- ❖ la formazione degli operatori coinvolti nei programmi di screening deve mirare al raggiungimento e al mantenimento di tutti gli aspetti della qualità (organizzativa, tecnica e comunicativa)
- ❖ il percorso formativo deve coinvolgere tutte le categorie professionali e le discipline che operano nei programmi di screening
- ❖ la formazione è uno strumento prezioso per il raggiungimento di un'integrazione multi-professionale e multidisciplinare degli operatori dello screening
- ❖ le metodologie didattiche utilizzate devono essere improntate il più possibile verso una modalità "esperienziale". In particolare, per la formazione tecnica si devono privilegiare metodologie pratiche di insegnamento (tirocini), che prevedano l'affiancamento di un collega tutor e, quando possibile, l'esecuzione diretta di tecniche diagnostiche
- ❖ grande importanza deve essere data agli aspetti della formazione in ambito relazionale
- ❖ si devono individuare percorsi formativi specifici per i Mmg, in accordo con i piani di formazione della medicina generale
- ❖ si devono individuare indicatori di efficacia degli interventi formativi.

11. **Riservatezza dei dati**

Una delle questioni più delicate durante l'organizzazione di un programma di screening è la gestione dei dati personali degli utenti che dovranno costituire la popolazione target.

Età, sesso e recapiti domiciliari sono dati riservati che una Asl può utilizzare unicamente se esiste una norma che la autorizza. Nel caso dei programmi organizzati di screening, la normativa nazionale è coerente e consente alle Asl di predisporre gli elenchi sulla base di dati come età e sesso e di inviare gli inviti al domicilio degli utenti, preferibilmente in busta chiusa.

In alcune situazioni, i Mmg o, in generale, il personale sanitario, possono essere in possesso di informazioni cliniche molto utili per verificare e perfezionare l'elenco delle persone che devono

essere invitate a sottoporsi allo screening. Per esempio, permetterebbero di evitare di spedire gli inviti al Pap test alle pazienti precedentemente sottoposte a isterectomia totale.

Mmg e tutti coloro che esercitano le professioni sanitarie possono trattare i dati sensibili dei pazienti soltanto con il consenso scritto dell'interessato e previa autorizzazione del garante (Decreto legislativo n. 196 del 2003). Esistono tuttavia due casi specifici che fanno eccezione:

- ❖ quando un trattamento è finalizzato alla tutela dell'incolumità fisica e della salute dell'interessato, medici e sanitari possono trattare dati relativi allo stato di salute con il consenso scritto dell'interessato, anche senza l'autorizzazione del garante
- ❖ quando devono essere tutelate altre persone o la collettività medici e sanitari possono trattare dati relativi allo stato di salute con l'autorizzazione del garante, anche senza il consenso dell'interessato (nel caso di tutela della collettività, vanno rispettate le prescrizioni dell'autorizzazione del garante n. 2 del 1998 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 1 febbraio 1998).

Tenendo conto dell'utilità sociale del programma di screening, il Garante della privacy ha consigliato⁴ ai Mmg di chiedere ai propri assistiti di rilasciare *una tantum* un'autorizzazione a trattare i propri dati sensibili nel caso di programmi di screening di provata efficacia. In alternativa, i Mmg possono comunicare alla Asl i nominativi delle sole persone che possono essere direttamente interessate al programma di prevenzione in quanto in buone condizioni di salute.

L'Azienda sanitaria può inviare per posta il risultato del test di screening, perché in generale i servizi diagnostici sono tenuti a comunicare i risultati del test a chi vi si è sottoposto. L'autorizzazione n. 2 del 2004 stabilisce che, di regola, i dati vengano comunicati direttamente all'interessato o a un suo delegato, in busta chiusa o tramite qualsiasi altro mezzo idoneo a mantenere la riservatezza nei confronti di soggetti non autorizzati.

Le persone selezionate per costituire la popolazione target non possono essere contattate attraverso il telefono o la posta elettronica, perché questi strumenti potrebbero non essere conformi alla disciplina del Codice. Se utilizzati senza le dovute misure di sicurezza, infatti, questi strumenti non possono garantire che ai dati abbiano accesso soltanto i soggetti autorizzati. L'invio dei risultati per posta elettronica è lecito soltanto quando siano state approntate idonee misure di sicurezza che garantiscano che il documento sia letto soltanto dal diretto interessato.

In caso di positività a un test, il servizio di screening può comunicare il risultato al Mmg del paziente soltanto in presenza di un consenso esplicito e certificabile, in quanto si tratta di dati sensibili. Attualmente, la prassi più diffusa è quella di richiedere al cittadino che si sottopone all'indagine di screening il consenso alla comunicazione del risultato del test al medico curante. In alternativa, il medico di famiglia deve chiedere *una tantum* ai propri assistiti il consenso scritto a essere informato dei risultati di eventuali test di screening.

12. Sistema informativo per gli screening

Il sistema informativo (Si) è costituito da un complesso di attività che comprendono produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle informazioni sullo stato di salute della popolazione. Per fare in modo che queste informazioni siano rilevanti, bisogna assicurare completezza e omogeneità dei dati.

Il Si è quindi uno strumento indispensabile per la raccolta dei dati necessari per valutare il raggiun-

gimento degli obiettivi e degli standard prefissati di un programma di screening. I dati raccolti permettono infatti la costruzione degli indicatori di processo e degli indicatori intermedi di risultato dei programmi in atto, ma anche la verifica della rispondenza agli standard prefissati. Considerando l'autonomia gestionale delle aziende sanitarie, è fondamentale assicurarsi che i dati siano confrontabili: le varie Regioni devono quindi garantire l'adozione di procedure uniformi. È inoltre opportuno garantire la confrontabilità dei diversi programmi di screening regionali. I vari archivi (liste anagrafiche, Pap-test, colposcopie, istologici, trattamenti) devono essere collegabili tra loro mediante un codice identificativo personale univoco, in modo da poter individuare gli eventi relativi allo stesso paziente e ricostruire la storia di screening.

12.1. Criteri di buona qualità

Il Si deve consentire:

- ❖ la valutazione di processo, mediante il calcolo degli indicatori specifici
- ❖ la valutazione di impatto, tramite la raccolta dei dati sulle neoplasie oggetto di screening
- ❖ la valutazione dei costi, in termini di numero e tipo di procedure eseguite
- ❖ il *fail safe* per il rilevamento di errori o omissioni nella gestione degli approfondimenti o del trattamento.

È raccomandabile che il Si contenga dati individuali sulla popolazione target, gli inviti, i test di primo livello eseguiti e il loro risultato, i test di approfondimento eseguiti e il loro risultato, i trattamenti e le neoplasie oggetto di screening. Questi dati dovrebbero essere nominativi e collegabili individualmente tra loro. È desiderabile, anche se non necessario, che il software gestionale sia in grado di automatizzare alcune fasi del programma di screening, come già accade, per esempio, per lo screening coloretale (accettazione e lettura test, registrazione del risultato del test, ecc). È fortemente raccomandata una standardizzazione a livello nazionale mediante la condivisione di tracciati minimi standard prodotti da ogni sistema informativo, come indicato dal "Progetto Mattoni"⁵.

13. Riferimenti

¹ Regione Emilia-Romagna, "Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di Linee guida" *Dossier 33*, febbraio 1997.

² Europe against Cancer Programme - The Euref project, *European Guidelines for quality assurance of breast cancer screening and diagnosis*. Quarta edizione, 2006. Un estratto del documento è disponibile al seguente indirizzo: http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf

³ Osservatorio nazionale per la prevenzione dei tumori femminili, secondo rapporto "La Comunicazione negli screening: Documento di Bertinoro". Pag. 93, 2003. Il documento è disponibile al seguente indirizzo: http://www.osservatorionazionale screening.it/osservatorio/pubblicazioni/rapporti/documento_bertinoro.pdf

⁴ Garante per la protezione dei dati personali, comunicato stampa dell'8 marzo 1999. Bollettino n. 8 del marzo 1999, pag. 65: <http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=485>

⁵ Ministero della Salute, Progetto Mattoni: <http://www.ministerosalute.it/programmazione/normativa/sezNormativa.jsp?label=matt>

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

- ✦ Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente fra le donne: mentre la mortalità è in calo, l'incidenza è in lieve ma costante aumento, forse anche per la maggiore diffusione della diagnosi precoce.
- ✦ I programmi di screening mammografico mirano a ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici.
- ✦ Effettuando la mammografia ogni due anni, le donne di età compresa fra 50 e 69 anni possono ridurre del 35% il proprio rischio di morire per cancro della mammella.
- ✦ Un punto controverso è l'eventuale estensione del programma di screening mammografico con chiamata attiva anche alle donne di 70-74 anni e 40-49 anni (la Legge finanziaria del 2001 garantisce l'esenzione dal pagamento della mammografia alle donne tra i 45 e i 49 anni), per le quali il bilancio tra vantaggi e svantaggi è meno marcato. I programmi regionali dovranno valutare questa possibilità sulla base delle risorse disponibili e a valutazioni di costo-efficacia.
- ✦ In base al rapporto costo-efficacia, le donne ultracinquantenni dovrebbero fare la mammografia ogni due anni, mentre nelle donne di 45-49 anni l'intervallo dovrebbe essere di 12-18 mesi.
- ✦ I radiologi che operano nei programmi di screening devono dedicarsi all'attività senologica per almeno il 50% del proprio tempo, leggere almeno 5000 esami di screening ogni anno, partecipare a riunioni periodiche multidisciplinari su casi clinici e alla revisione periodica della propria attività.
- ✦ Per favorire l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella sono stati proposti dei modelli alternativi basati sulla partecipazione spontanea. I programmi organizzati di screening restano comunque quelli con il miglior rapporto costo-efficacia.

1. Introduzione

Il carcinoma della mammella rappresenta ancora oggi il tumore più frequente nella popolazione femminile, sia per incidenza sia per mortalità. La probabilità di ammalarsi aumenta progressivamente con l'età: dato il continuo invecchiamento della popolazione residente in Italia, i casi di questa malattia sono aumentati.

Negli anni Novanta, i tassi di mortalità in Italia per tumore della mammella aggiustati per età (quindi corretti tenendo conto dell'incremento di donne che si ammalano in accordo con l'invecchiamento della popolazione) sono diminuiti di circa il 20%. Lo stesso vale per gli Stati Uniti, la Gran Bretagna e alcuni altri Paesi del mondo occidentale.

Questa diminuzione della mortalità, accanto a un lieve ma costante incremento dell'incidenza, dipende probabilmente dal miglioramento delle possibilità di cura, soprattutto per le lesioni diagnosticate precocemente. Un studio recente¹ ha stimato che circa il 45% della riduzione della mortalità osservata negli ultimi 10-20 anni nei principali Paesi occidentali, Italia compresa, possa essere associato all'effetto dello screening mammografico, inteso in senso lato (sia come programmi organizzati che come controlli mammografici periodici effettuati su base spontanea). Il restante 55% sembrerebbe invece dipendere dagli effetti delle terapie adiuvanti (chemioterapia e ormonoterapia).

2. Obiettivi dello screening

L'obiettivo principale dei programmi di screening mammografico e di tutti i programmi organizzati di diagnosi precoce dei tumori della mammella è diminuire la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici. Grazie all'anticipazione diagnostica non solo si possono ridurre i tassi di malattia diagnosticata in stadio avanzato, ma si può decisamente migliorare la qualità di vita delle pazienti, favorendo la diffusione di trattamenti di tipo conservativo.

L'offerta della mammografia attraverso un programma organizzato rivolto in modo attivo a tutta la popolazione favorisce l'equità di accesso anche per le donne più svantaggiate o meno consapevoli dell'importanza della prevenzione secondaria.

3. Evidenze scientifiche

Per valutare l'efficacia dello screening mammografico nel ridurre la mortalità per cancro della mammella sono stati condotti ben 8 studi randomizzati, tra la metà degli anni Sessanta e gli anni Novanta, con oltre 650 mila donne arruolate.

Questi studi presentano caratteristiche differenti in termini di test di screening offerto (mammografia in una o due proiezioni, singola o doppia lettura, qualità del test, associazione dell'esame clinico), fasce di età coinvolte e frequenza dell'intervallo di screening.

Recentemente, a seguito di una metanalisi² che metteva in discussione l'efficacia dello screening, l'Agenzia internazionale contro il cancro (IARC) di Lione ha deciso di riunire un gruppo di lavoro per valutare nuovamente le evidenze scientifiche disponibili riguardo all'efficacia dello screening mammografico. Secondo le stime conclusive³, partecipare allo screening organizzato su invito attivo, secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali (50-69 anni con mammografia biennale), riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella.

Oltre a confermare la necessità di assicurare alla popolazione femminile di questa fascia di età

l'attivazione di screening di popolazione secondo i protocolli indicati, il gruppo di lavoro IARC ha ribadito che il trasferimento dei risultati ottenuti negli studi controllati al servizio sanitario e ai programmi di sanità pubblica conseguenti richiede che siano assicurati almeno gli stessi livelli qualitativi (se non superiori). Per raggiungere questo obiettivo occorre non solo una buona formazione degli operatori, ma anche lo sviluppo di un adeguato programma di assicurazione di qualità, come raccomandato dalle Linee guida europee (prima edizione)⁴.

4. **Modalità organizzative di un programma di screening mammografico**

Per definizione, il programma di screening mammografico è un percorso, non una prestazione. In altre parole, si rivolge a donne sane e prive di sintomi, a cui si deve garantire il percorso diagnostico necessario e il trattamento dei casi di tumore identificati mediante screening, ma anche i reinviti periodici a cadenza biennale alla restante popolazione sana.

Per quanto riguarda le modalità organizzative di un programma di screening mammografico si rinvia a quanto già stabilito nell'Accordo tra il ministro della sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia⁵, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale il 2 maggio 2001 (n. 100, S.O.), di cui si riporta l'estratto relativo allo screening mammografico nell'allegato 2.

A questo documento si aggiungono le indicazioni relative alle procedure cliniche e alla valutazione della qualità del trattamento, emerse da studi più recenti:

- ❖ è necessario prevedere una corretta informazione alla donna sui vantaggi e limiti dello screening
- ❖ è indicata la doppia lettura dell'esame mammografico, con eventuale discussione tra i radiologi o il giudizio da parte di un terzo radiologo nei casi discordanti, per incrementare il tasso diagnostico e ridurre quello dei richiami.

I radiologi che operano nel programma di screening devono:

- ❖ essere dedicati all'attività senologica per almeno il 50% della loro attività
- ❖ leggere almeno 5000 esami di screening ogni anno
- ❖ partecipare all'approfondimento delle lesioni identificate mediante screening e alla discussione dei casi clinici nelle periodiche riunioni multidisciplinari
- ❖ partecipare alla revisione periodica della propria performance (tasso diagnostico, tasso di richiami, revisione cancri di intervallo).

Gli approfondimenti diagnostici dei casi richiamati dallo screening devono essere effettuati dai medici radiologi che effettuano la lettura di screening. È fortemente raccomandato che radiologi, patologi, chirurghi, oncologi e radioterapisti di riferimento del programma di screening e personale tecnico e infermieristico partecipino periodicamente a una riunione per discutere i casi clinici. Nella riunione si dovrà verificare la completezza della diagnosi preoperatoria e concordare il trattamento più adeguato da offrire. Ogni programma di screening dovrebbe avere una o più unità chirurgiche di riferimento, dove vengano trattati almeno 100 casi di tumore mammario per anno, a cui indirizzare i casi selezionati. Dopo l'intervento, il programma dovrebbe individuare un'unità di riabilitazione dove indirizzare le pazienti che ne abbiano bisogno e uno psicologo di riferimen-

to per il supporto delle donne operate, con l'attivazione di counselling psicologico, individuale e di gruppo. Per valutare la qualità del trattamento chirurgico nelle lesioni diagnosticate attraverso lo screening, si dovrebbero adottare i seguenti indicatori e livelli di qualità:

INDICATORE	ACCETTABILE	OTTIMALE
intervento chirurgico entro 30 giorni dalla consegna del referto diagnostico	≥90%	
diagnosi preoperatoria positiva (B5-C5)	≥70%	≥90%
corretto effettuare la biopsia escissionale nei casi in cui non sia stata possibile una diagnosi preoperatoria definitiva al primo intervento	≥95%	
unico intervento sul tumore dopo la diagnosi preoperatoria positiva	≥90%	
marginari negativi ≥1mm	≥95%	
no all'esame istologico intraoperatorio, se micro o opacità ≤1cm	≥95%	
numero di linfonodi rimossi (per dissezione ascellare) > 9	≥95%	
conservativa in T1	≥85%	
conservativa in Dcis ≤20mm	≥85%	
Dcis senza dissezione ascellare	≥95%	

4.1. Possibili sviluppi di programmi organizzati di screening dei tumori della mammella

4.1.1. Fasce di età in cui lo screening è raccomandato

Attualmente si sta valutando la possibilità di estendere i programmi di screening mammografico alla fascia di età compresa tra 70 e 74 anni, viste le maggiori aspettative di vita delle donne anziane e della crescente disponibilità di trattamenti efficaci. A questa età, infatti, la mammografia ha una migliore sensibilità e la durata della fase preclinica è maggiore, fatto che aumenta la possibilità di diagnosi anticipata. Per esempio, oggi una donna di 70 anni ha un'aspettativa di vita di circa 15 anni: tenendo conto che i primi benefici dello screening si evidenziano dopo 4-5 anni, è opportuno che non interrompa i controlli mammografici.

È auspicabile, inoltre, l'avvio di stime del rapporto costo-efficacia, basate su modelli di simulazione matematica, per determinare il costo aggiuntivo per ogni anno di vita salvato dovuto all'innalzamento della fascia di età all'invito (costo marginale). In particolare, le donne che rispondono all'invito di screening sono probabilmente in buona salute e potrebbero beneficiare della diagnosi anticipata anche dopo i 70 anni. Appare quindi razionale estendere l'invito allo screening mammografico fino a 74 anni, almeno per le donne che già partecipano al programma (rispondenti).

Resta invece come problema ancora aperto la valutazione del rapporto costo-benefici dello screening mammografico in età premenopausale. Recenti evidenze, in particolare quelle emerse da uno studio randomizzato condotto a Göteborg⁶, suggeriscono che, con una mammografia di buona qualità e un intervallo più ravvicinato, il beneficio in termini di riduzione percentuale della mortalità, nelle donne che al momento dell'invito hanno un'età compresa tra 40 e 49

anni, potrebbe essere equivalente a quello ottenibile nelle donne oltre i 50 anni.

È riportato, anche se non è ancora ben definito, che l'esame clinico e l'esame ecografico possono apportare ulteriori benefici nell'ambito di un programma di screening di popolazione organizzato, in particolare nei casi di mammelle a maggiore densità radiologica.

In conclusione, la scelta di estendere le fasce di età per lo screening mammografico oltre i 70 anni e al di sotto dei 50 anni dovrebbe essere lasciata alla libera valutazione dei programmi regionali, in base alle risorse disponibili e a valutazioni di costo-efficacia.

Valgono per tutti alcune raccomandazioni generali. In via prioritaria, va garantita un'adeguata copertura della popolazione femminile dai 50 ai 69 anni, mediante programmi di screening organizzato con mammografia biennale⁷.

In base alle risorse regionali disponibili, si deve poi verificare la possibilità di inserire nel programma di screening le donne tra i 70 e i 74 anni. In una prima fase, questa estensione potrebbe iniziare continuando a invitare ai controlli periodici le donne che hanno partecipato allo screening fino ai 69 anni. In ogni caso, per le donne in questa fascia di età è raccomandato fornire indicazioni sull'utilità di proseguire i controlli.

Nella fascia di età tra i 45 e i 49 anni, la Legge finanziaria del 2001 garantisce l'esenzione dal pagamento e dovrebbe favorire così l'accesso spontaneo. Il possibile inserimento delle donne tra i 45 e i 49 anni all'interno del programma di screening organizzato in atto va valutato dalle singole Regioni. In questo caso, come suggerito dalle raccomandazioni europee⁸, lo screening deve essere accompagnato da:

- ❖ una corretta informazione alla donna su vantaggi e limiti dello screening
- ❖ l'utilizzo, come test di screening, della mammografia con doppia proiezione, doppia lettura, con frequenza di 12-18 mesi
- ❖ rigorosi controlli di qualità.

Anche al di fuori dei programmi di screening, dovrebbero comunque essere garantiti controlli di qualità rigorosi così da poter minimizzare effetti negativi come approfondimenti non necessari e sovradiagnosi.

4.1.2. Frequenza dello screening mammografico

La maggior parte degli studi controllati e dei programmi nazionali utilizzano un controllo biennale o triennale (UK) nelle donne al di sopra dei 50 anni. Secondo uno studio controllato inglese (Ukccr)⁹ e altre stime basate su modelli di simulazione, il controllo annuale nelle donne oltre i 50 anni non avrebbe un effetto significativo sulla riduzione della mortalità. Peraltro, altri modelli analoghi¹⁰ predicono che tra i 40 e i 49 anni, a causa della maggiore velocità di progressione dei tumori della mammella in premenopausa, diventa di particolare importanza abbreviare l'intervallo dello screening, portandolo a 12-18 mesi.

Di conseguenza, per considerazioni di costo-efficacia, l'intervallo più indicato per le donne oltre i 50 anni dovrebbe essere biennale.

Per progetti pilota rivolti a donne nella fascia di età tra 45 e 49 anni, si dovrebbero adottare intervalli più brevi, per esempio di 12-18 mesi.

4.1.3. Integrazioni al test di screening mammografico

Per le donne giovani con mammelle radiologicamente più dense spesso può essere opportuno

integrare l'esame mammografico effettuato a scopo preventivo con l'esame clinico o l'ecografia. Ci sono sufficienti evidenze cliniche di neoplasie in fase iniziale diagnosticate grazie all'esame ecografico, in donne asintomatiche con mammografia risultata negativa. Tuttavia, non ci sono evidenze definitive sull'entità del beneficio in termini di riduzione della mortalità, a fronte del conseguente incremento dei costi. Studi attualmente in corso potranno fornire ulteriori dati. Nel frattempo, si ritiene necessario non raccomandare una modifica dell'attuale protocollo di screening all'interno dei programmi organizzati, i cui protocolli prevedono approfondimenti diagnostici solo in presenza di sintomi riferiti dalla donna, oppure di anomalie evidenziate alla mammografia. Nell'attività delle unità diagnostiche con accesso spontaneo di donne asintomatiche sarà facoltà del radiologo modulare la periodicità dell'esame mammografico e integrarlo con l'esame clinico ed ecografico, sulla base delle caratteristiche individuali delle donne (livello di rischio, uso di terapia ormonale sostitutiva, pregresso carcinoma mammario, ecc).

4.2. Modelli alternativi di programmi organizzati per l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella

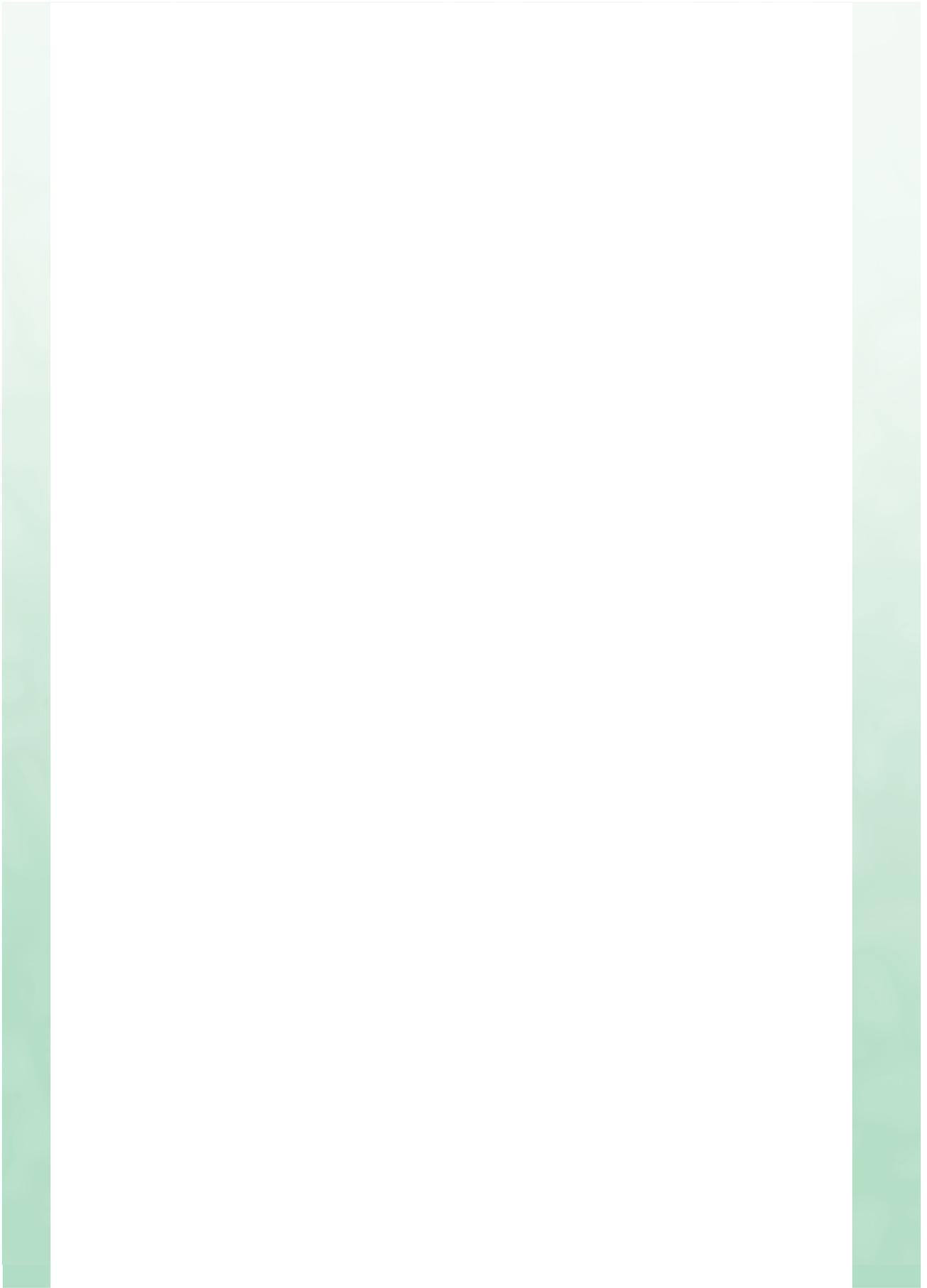
In Italia, sono stati proposti modelli alternativi per l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella, basati sulla promozione della partecipazione spontanea alle unità di senologia diagnostica, opportunamente messe in rete anche nell'ottica di un monitoraggio accurato della qualità delle prestazioni erogate.

Questi modelli vengono proposti con l'intenzione di valorizzare e qualificare le risorse diagnostiche già operative sul territorio, di personalizzare il protocollo clinico e diagnostico, anche alla luce del rischio e delle condizioni cliniche individuali della donna, e in situazioni organizzative in cui risulta difficile adottare le modalità classiche del programma di screening con invito individuale. Al riguardo, numerose esperienze nazionali ed europee indicano che l'invito programmato consente di raggiungere più rapidamente elevati livelli di copertura e che i programmi organizzati hanno costi di esercizio molto più contenuti^{11, 12, 13, 14}. Tuttavia, qualora una Regione ritenesse di adottare modelli operativi differenti, sulla base di specifiche valutazioni condotte nel proprio territorio, l'intervento dovrebbe comunque rispondere alle finalità di sanità pubblica richiamate dalla vigente normativa in materia di screening oncologici¹⁵ e, in particolare:

- ❖ assicurare un accesso facile e omogeneo a tutta la popolazione femminile interessata ai controlli diagnostici
- ❖ nel periodo di vigenza del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, raggiungere gli obiettivi di copertura del Piano, cioè almeno il 50% della popolazione target per le Regioni e Asl che non hanno un'offerta di screening mammografico e almeno il 90% della popolazione target per le Regioni e Asl che hanno un'offerta di screening mammografico
- ❖ per mezzo di indicatori e attraverso la partecipazione al sistema informativo, dimostrare il livello di copertura e partecipazione della popolazione bersaglio
- ❖ monitorare i livelli di qualità relativi sia ai test diagnostici sia ai trattamenti effettuati nelle donne risultate positive.

5. Riferimenti

- ¹ Berry D. et al, "Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (Cisnet) Collaborators: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer". *New England Journal of Medicine*, 2005; 27; 353(17):1784-92.
- ² Olsen O., Gotzsche P., "Screening for breast cancer with mammography". *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2001;(4) CD001877.
- ³ *Iarc Handbooks of Cancer Prevention*. Volume 7, "Breast Cancer Screening". Iarc Press, Lyon, 2002.
- ⁴ Perry N. et al, "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening". *European Communities Publications*, ISBN 92-894-1145-7. Luxembourg, 2001.
- ⁵ "Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnosi e l'assistenza in oncologia, contenute nell'accordo tra ministero della Sanità e le Regioni e Province autonome". Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 100 del 2 maggio 2001.
- ⁶ Bjurstam N. et al, "The Gothenburg Breast Screening Trial. First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomisation". *Cancer*, 2003; 80: 2091-2099.
- ⁷ Osservatorio nazionale per la prevenzione dei tumori femminili, Lega italiana per la lotta contro i tumori. *IV Rapporto*. Roma, 2004.
- ⁸ Advisory Committee on Cancer Prevention, "Recommendations on cancer screening in the European Union". *European Journal of Cancer*, 2000; 36: 1473-78.
- ⁹ Breast Screening Frequency Trial Group, "The frequency of breast cancer screening. Results from the Ukccr Randomised Trial". *European Journal of Cancer*, 2002; 38: 1458-1464.
- ¹⁰ Duffy S. et al, "Markov models of breast tumors progression. Some age-specific results". *National Cancer Institute Monographs*, 1997; 22: 93-97.
- ¹¹ Beemsterboer P. et al, "Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany". *International Journal of Cancer*, 1994; 58(5): 623-8.
- ¹² De Koning H., "Breast cancer screening: cost-effective in practice?". *European Journal of Radiology*, 2000; 33: 32-37.
- ¹³ Hakama M. et al, "Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study". *British Medical Journal*, 1997; 314 (7084): 864-7.
- ¹⁴ Hakama M. et al, "Implementation of screening as a public health policy: issues in design and evaluation". *Journal of Medical Screening*, 1999; 6(4): 209-16.
- ¹⁵ Linee guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127, 1 giugno 1996.



terza sezione

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA

- ❖ Ogni anno in Italia si registrano circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice e 1100 decessi.
- ❖ Negli ultimi vent'anni la mortalità per tumore dell'utero (corpo e collo) è diminuita di oltre il 50%, soprattutto per quanto riguarda il tumore della cervice uterina.
- ❖ Esiste uno stretto legame tra il cancro della cervice e l'infezione da parte di alcuni ceppi di papilloma virus umano (Hpv).
- ❖ Lo screening cervicale contribuisce a ridurre non solo la mortalità, ma anche l'incidenza della neoplasia invasiva.
- ❖ Il test di screening per il carcinoma della cervice uterina è il Pap test.
- ❖ Ogni programma di screening cervicale dovrebbe prevedere l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nelle donne di età compresa tra 25 e 64 anni.
- ❖ L'obiettivo di un programma di screening cervicale è far eseguire uno o più Pap test ogni 3 anni ad almeno l'85% della popolazione bersaglio.
- ❖ In Italia l'attività organizzata di screening citologico non è distribuita uniformemente sul territorio, ma è concentrata soprattutto al Centro e al Nord.
- ❖ Un altro problema è che al di fuori dei programmi organizzati, molte donne eseguono il test spontaneamente, a volte anche troppo spesso, altre invece non lo fanno mai o lo eseguono in modo irregolare.
- ❖ Ogni programma di screening va sottoposto a un rigoroso controllo di qualità che assicuri, tra l'altro, che il carico annuo di lavoro di un citologo dedicato allo screening non superi i 7500 Pap test, che ogni laboratorio esamini almeno 15 mila Pap test all'anno o che il referto venga consegnato non oltre le 6 settimane dall'esecuzione del test.
- ❖ Le donne risultate positive al test citologico devono essere indirizzate ad accertamenti diagnostici di secondo livello, i cui risultati vanno inviati per iscritto entro tre mesi dall'esecuzione del test.
- ❖ Gli approfondimenti diagnostici e gli eventuali trattamenti vanno garantiti a tutte le donne.
- ❖ Alle donne richiamate alla ripetizione del test, ad accertamenti di secondo livello o alla terapia vanno garantiti counselling e supporto psicologico.
- ❖ Recentemente sono stati sviluppati due vaccini efficaci e sicuri contro i due ceppi di Hpv a maggior rischio oncogeno (16 e 18): finora si sono dimostrati efficaci e privi di effetti collaterali. Anche se non si conosce la durata della protezione, è prevedibile che nel prossimo futuro questi vaccini contribuiranno notevolmente alla prevenzione del cancro della cervice uterina.

1. **Introduzione**

Negli ultimi vent'anni, la mortalità per tumore dell'utero è diminuita di oltre il 50%, passando da 8,6 casi ogni 100 mila donne nel 1980 a 3,7 casi ogni 100 mila donne nel 2002 (tassi standardizzati sulla popolazione mondiale). In base ai dati Istat, però, non è possibile discriminare la causa precisa di morte: carcinoma della cervice uterina o del corpo dell'utero. Tuttavia, grazie ad analisi di popolazione effettuate tenendo conto delle coorti di nascita, è possibile fare una distinzione almeno approssimativa, in quanto il tumore della cervice uterina ha un'insorgenza più precoce rispetto al tumore dell'endometrio. La riduzione della mortalità è stata osservata soprattutto nelle coorti più giovani, suggerendo indirettamente che buona parte di essa sia da attribuire alla diminuita mortalità per tumore della cervice uterina.

Attualmente si stima che ogni anno in Italia siano diagnosticati circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice e che si registrino circa 1100 morti per questo tipo di tumore.

2. **Obiettivi dello screening**

Il razionale per l'introduzione dello screening di popolazione per il carcinoma della cervice si basa sulla possibilità di individuare la malattia in fase asintomatica, quando è più probabile che questa sia in fase preinvasiva o all'inizio della fase invasiva. Lo screening cervicale consente di identificare non solo le lesioni tumorali molto precoci, ma anche quelle preneoplastiche. Si tratta quindi di uno strumento in grado di ridurre sia la mortalità per carcinoma, favorendone la diagnosi in una fase in cui il trattamento può essere efficace, sia l'incidenza della neoplasia invasiva, attraverso il trattamento delle forme preneoplastiche.

3. **Evidenze scientifiche**

Ci sono diverse evidenze scientifiche dell'efficacia dello screening tramite Pap test: da una parte la riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina osservata in aree geografiche in cui siano stati attuati interventi attivi su fasce di popolazione più o meno ampie, dall'altra parte studi non randomizzati che hanno messo in luce riduzioni significative dell'incidenza di tumori invasivi nelle donne sottoposte a Pap test.

4. **Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori della cervice uterina**

4.1. **Lo screening cervico-vaginale in Italia: attuazione del programma**

In Italia l'attività organizzata di screening citologico per il carcinoma della cervice non è distribuita uniformemente sul territorio nazionale. Nel 1997 solo il 13,5% delle donne italiane tra i 25 e i 64 anni erano inserite in un programma organizzato di screening cervicale, con una concentrazione dei programmi organizzati al Centro e al Nord. Nel 2004 il 64% delle donne italiane della stessa fascia di età risultava inserito in un programma organizzato di screening cervicale (rispettivamente, il 66% al Nord, l'83% al Centro e il 49% al Sud e nelle Isole)¹.

Al di fuori dei programmi organizzati di screening cervicale è presente una rilevante attività spontanea. È stato stimato che ogni anno in Italia si eseguano circa 6 milioni di Pap test, in strutture sia pubbliche (consultori, ambulatori, ospedali) sia private (convenzionate e non convenzio-

nate). Questo dato è da valutare considerando un fabbisogno inferiore a 5,5 milioni annui per garantire un intervallo triennale di re-screening nella fascia di età soggetta a screening. In realtà, la quota di donne che esegue il Pap test regolarmente è ben più limitata. Inoltre, questo gruppo fa spesso un uso eccessivo del test, che a volte viene eseguito annualmente o anche con maggiore frequenza. Esiste poi una fetta consistente della popolazione femminile che non ha mai eseguito il test o che lo esegue in modo irregolare. È proprio su questa fascia di popolazione che si deve concentrare un programma di screening attivo, perché proprio per il fatto di non fare il Pap-test è più a rischio di avere una diagnosi di carcinoma della cervice uterina. Di conseguenza, bisogna attivare su tutto il territorio nazionale programmi di screening del carcinoma della cervice di alta qualità, completando il processo attualmente in atto. Per farlo, occorre verificare l'esistenza di personale e strutture e promuovere le condizioni di fattibilità, efficienza e qualità, secondo le conoscenze disponibili. Nell'attuare il programma di screening vanno adottati i criteri illustrati nelle seguenti proposte operative, formulate sulla base delle European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening².

4.2. Test di screening

L'esame citologico cervico-vaginale, o Pap test, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina. L'esame può essere eseguito con striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile). La lettura può avvenire anche con l'ausilio di sistemi di lettura automatici.

In base ai dati disponibili, è stato recentemente valutato che l'efficacia di uno screening fondato sull'uso di queste metodiche è simile a quella di uno screening basato sulla citologia convenzionale³. Entrambe le tecniche consentono una riduzione dei tempi di lettura. I dati disponibili dimostrano inoltre una riduzione della percentuale di test inadeguati con la citologia in fase liquida. L'utilizzo della citologia in fase liquida deve permettere successive indagini molecolari, garantendo la conservazione e stabilità del Dna a temperatura ambiente per un tempo opportuno per l'esecuzione della ricerca del Dna virale. L'introduzione di queste metodiche può essere fatta sulla base di valutazioni locali, basate sull'analisi dei costi, del gradimento da parte degli operatori e della funzionalità e della disponibilità del personale di lettura. Per queste tecnologie alcune fasi, come per esempio la preparazione dei vetrini, vanno centralizzate, per favorire economie di scala.

4.3. Programma di screening

Si raccomanda di attivare un programma che preveda l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella popolazione femminile di età compresa tra 25 e 64 anni. È auspicabile che almeno l'85% di questa popolazione esegua almeno un Pap test ogni 3 anni. I Pap test effettuati senza seguire queste indicazioni sono sconsigliati. A ogni modo, questi non devono superare il 10% del totale previsto dai programmi organizzati e devono essere adeguatamente motivati.

4.4. Situazione attuale degli screening in corso e loro integrazione in un programma organizzato nel Ssn.

Prima di realizzare un programma di screening organizzato, si raccomanda di procedere a un'analisi delle strutture esistenti a livello locale. È necessario conoscere a priori la disponibilità di:

- ❖ ambulatori o consultori dei distretti, presso cui effettuare il prelievo cervico-vaginale

- ❖ personale per l'esecuzione dei prelievi
- ❖ laboratori di citologia, istologia e patologia per la lettura dei preparati citologici e istologici
- ❖ strutture di secondo livello presso cui eseguire indagini colposcopiche, follow-up e, quando possibile, trattamento adeguato
- ❖ strutture assistenziali in grado di eseguire un trattamento adeguato alla patologia diagnosticata
- ❖ canali di raccordo tra queste strutture.

4.5. Bacino di utenza

Normalmente il bacino di utenza di un programma di screening cervicale dovrebbe comprendere non meno di 250 mila abitanti.

È necessario comunque che il bacino di utenza del programma sia sufficientemente vasto da garantire l'efficienza del programma e le risorse necessarie per tutte le fasi, tra cui la lettura dei preparati, gli esami di approfondimento per le utenti risultate positive al test, il follow-up dei casi con alterazioni e la valutazione dei risultati. In alternativa, occorre identificare centri di riferimento specifici collocati al di fuori dell'area con cui stabilire rapporti di collaborazione, garantendo sempre un adeguato controllo di qualità del loro operato.

4.6. Valutazione e miglioramento di qualità

Alla base della promozione della qualità di un programma di screening cervicale^{4,5} ci deve essere la consapevolezza che si tratta di processi organizzativi complessi (profili di assistenza) e che pertanto deve riguardare la qualità tecnico-professionale, organizzativa e percepita. La promozione deve concretizzarsi nell'uso di tutti gli strumenti disponibili (formazione, *re-training*, audit per l'analisi dei processi e dell'organizzazione, *risk management*, valutazione della percezione della qualità) applicate all'intero percorso del programma di screening e alle sue specifiche fasi. La percentuale di campioni inadeguati a causa del prelievo non deve superare il 5%. A questo scopo, la percentuale di campioni inadeguati va monitorata almeno una volta all'anno per ogni prelevatore e va predisposto l'aggiornamento per chi non rientri nello standard.

È importante che il personale addetto al prelievo sia aggiornato periodicamente sull'andamento del programma, con particolare riferimento agli esiti qualitativi del proprio operato.

In particolare, vanno adottate opportune procedure di verifica e miglioramento della qualità nella lettura citologica, che deve essere in grado di monitorare e migliorare la riproducibilità e il livello di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo. È essenziale adottare controlli di qualità (Cdq) interni basati sul monitoraggio delle diagnosi, sulla predittività delle classi diagnostiche e sulla revisione dei falsi negativi. Ulteriori controlli complementari possono essere previsti sulla base del volume di attività e delle caratteristiche organizzative del laboratorio. Questi controlli di qualità vanno previsti anche per eventuali strutture convenzionate che partecipino allo screening.

Si raccomanda l'adozione di Cdq esterni basati sulla circolazione periodica di set di vetrini, immagini digitali o telepatologia, sia di casi complessi sia di casi rappresentativi dell'attività routinaria quotidiana, raccolti dalle singole realtà dei laboratori.

Il carico di lavoro annuo di un citologo esperto dedicato allo screening non dovrebbe superare i 7500 Pap test e dovrebbe comprendere anche il carico di lavoro legato alle procedure di controllo di qualità, in modo da permettere un'attenzione costante nella lettura di screening. Per mantenere un'adeguata qualità e garantire che ogni citologo veda un numero sufficiente di pre-

parati positivi, un laboratorio deve esaminare almeno 15 mila Pap test ogni anno. Questa quota può essere raggiunta anche attraverso il consorzio di diversi laboratori, a condizione che si garantisca la circolazione di tutti gli strisci positivi, frequenti sessioni di revisione comune di preparati e la gestione in comune delle attività di valutazione e miglioramento di qualità. In ogni caso, laboratori di grandi dimensioni permettono di ridurre i costi. Tutte le procedure di controllo di qualità devono essere documentate e conservate per i tempi previsti dall'attuale normativa (un anno per i Cdq interni e 3 anni per i Cdq esterni).

Un parametro importante della qualità del test è il tempo di risposta, che deve essere sufficientemente tempestiva anche se il risultato è negativo. Si raccomanda di mantenere entro un massimo di 6 settimane l'intervallo tra l'esecuzione del test e la consegna del referto.

4.7. Refertazione, classificazione e archiviazione dei preparati citologici e istologici

Si raccomanda di classificare i preparati citologici secondo sistemi confrontabili e, in particolare, di adottare la revisione 2001 del Sistema di refertazione Bethesda (Tbs 2001) per la citologia e della classificazione Oms per l'istologia.

Refertazione, registrazione e archiviazione dei preparati devono essere automatizzate, utilizzando software e classificazioni compatibili e interfacciabili con i dati delle anagrafi dei Comuni e con le anagrafi sanitarie. In particolare, devono essere in grado di alimentare il sistema informativo complessivo del programma di screening (vedi par. 4.12).

Per quanto riguarda l'archiviazione, è consigliabile conservare i referti negativi per 5 anni e quelli non negativi per 20 anni. È consigliabile conservare i preparati istologici per 20 anni.

4.8. Gestione delle donne in base al risultato citologico.

Ogni programma di screening (oppure ogni Regione per tutti i propri programmi di screening) dovrà adottare un protocollo esplicito per la gestione delle donne in base al risultato citologico. L'avvio al secondo livello di screening è raccomandato per le alterazioni citologiche che siano associate a un accettabile valore predittivo positivo per istologia Cin2 o più severa.

Si raccomanda l'invio in colposcopia di tutte le donne con citologia Hsil (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) o più grave, nonché delle donne con citologia Asc-H.

Per le donne con citologia Asc-Us valgono le seguenti opzioni:

- ❖ ricerca dei tipi di Hpv ad alto rischio e invio in colposcopia soltanto delle donne positive a questo test (trriage mediante test Hpv)
- ❖ invio diretto in colposcopia
- ❖ ripetizione della citologia a sei mesi.

Il triage con Hpv si è dimostrato più accurato rispetto alla ripetizione della citologia ed è particolarmente indicato nelle realtà che utilizzano la citologia in fase liquida, in quanto non richiede la ripetizione dell'esame. Si raccomanda di non utilizzare la ricerca di tipi di Hpv a basso rischio.

Di regola, alle donne con citologia Lsil dovrebbe essere raccomandata la colposcopia. Tuttavia, sulla base della frequenza locale di infezione da tipi di Hpv ad alto rischio in questa classe diagnostica, si può adottare un protocollo basato sul triage mediante test Hpv.

Si raccomanda che l'esame colposcopico avvenga in strutture accreditate in cui lavori personale opportunamente addestrato, che organizzi iniziative regionali di formazione permanente e audit

di casi controversi e che sia sottoposto periodicamente al controllo di qualità. Si raccomanda di adottare l'attuale classificazione colposcopica internazionale.

I test Hpv dovrebbero essere eseguiti in laboratori qualificati con esperienza di analisi biomolecolari, con requisiti strutturali che diano ampie garanzie rispetto al rischio di contaminazione e che eseguano almeno 500 test ogni anno. È indispensabile, come già avviene per tutte le procedure del percorso di screening, partecipare a controlli di qualità interlaboratorio.

Inoltre, le pazienti devono ricevere le informazioni sul risultato del test e sugli interventi da intraprendere direttamente, attraverso una comunicazione scritta. Bisogna cercare di mantenere entro i tre mesi l'intervallo tra la comunicazione del risultato e l'esecuzione degli esami colposcopici necessari. Le donne che non rispondono agli esami di approfondimento di secondo livello (colposcopia) vanno conteggiate e sollecitate.

4.9. **Trattamento e follow-up dopo il trattamento.**

Garanzia del trattamento

È indispensabile instaurare un sistema che eviti errori e omissioni (*fail safe mechanism*, o "sistema di sicurezza intrinseca"), per garantire gli approfondimenti diagnostici a tutte le donne e il trattamento a qualsiasi paziente che necessiti di un intervento terapeutico.

Il programma di screening deve includere protocolli dettagliati di trattamento delle lesioni preinvasive e invasive della cervice uterina, condivisi a livello locale o regionale. Questi protocolli devono recepire le indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali basate sulle evidenze cliniche scientifiche disponibili. Per questo va fatta una revisione periodica basata sull'evoluzione delle conoscenze scientifiche e sull'audit dei risultati ottenuti. Le linee guida devono garantire che il trattamento sia offerto a tutte le donne che ne abbiano bisogno.

Per un'adeguata valutazione del risultato occorre programmare anche dei protocolli espliciti di follow-up successivi al trattamento, con indicazioni precise su tempi e modi di esecuzione, nonché sulle indicazioni di rinvio della donna allo screening di base.

Il programma di screening, localmente o a livello di coordinamento regionale, deve identificare presidi accreditati per il trattamento con un responsabile della procedura, garantire l'aggiornamento e il controllo di qualità degli operatori coinvolti, verificare l'aderenza dei trattamenti attuati con i protocolli terapeutici stabiliti e l'aderenza ai programmi di follow-up.

I protocolli di trattamento devono offrire la procedura più conservativa possibile, in base all'entità della lesione, in accordo con le evidenze scientifiche disponibili e a parità di risultati a distanza. Nel trattamento delle lesioni intraepiteliali, l'uso dell'isterectomia dovrebbe essere del tutto eccezionale. La maggior parte delle lesioni Cin1 dovrebbe essere gestita tramite follow-up, senza trattamento.

I centri di approfondimento diagnostico e quelli di trattamento possono coincidere, se esiste una struttura accreditata e con le caratteristiche di tecnologia, assistenza, ed expertise professionale adeguate.

Un'elevatissima percentuale di lesioni preneoplastiche della cervice uterina può essere trattata in regime ambulatoriale e non di ricovero. Questo comporta non solo un minor disagio per le pazienti, ma anche un grosso contenimento della spesa sanitaria. A questo scopo è necessario allestire ambulatori dedicati con strumentazione adeguata e con personale di supporto addestrato, nonché capacità professionali degli operatori coinvolti adeguate anche alla gestione delle complicanze. Questi presidi devono avere le caratteristiche del day hospital ed essere perciò situati nell'ambito di strutture sanitarie adeguate, con servizi di anesthesiologia e sale operatorie di emergenza.

Si raccomanda che il trattamento sia preceduto da un'adeguata informazione della paziente sulla tipologia della lesione diagnosticata, sulla modalità del trattamento, sulle possibili complicanze, sulle alternative terapeutiche e su possibili esiti a distanza.

Come in ogni atto medico, l'informazione, il consenso e le raccomandazioni da seguire dopo il trattamento dovrebbero essere chiaramente esplicitate anche tramite una modulistica adeguata.

Prima di qualsiasi trattamento ablativo e distruttivo va effettuata una verifica istologica: non si dovrebbe mai eseguire un trattamento distruttivo senza una preliminare documentazione istologica. Un trattamento ablativo con ansa a radiofrequenza in prima istanza (non preceduto da biopsia mirata) è accettabile solo se a posteriori si ha la conferma istologica della presenza di lesioni intraepiteliali (>90%). Le direttive devono garantire che il trattamento offerto sia il più conservativo possibile, in misura accettabile dal punto di vista professionale e a parità di risultati terapeutici.

Non esiste al momento una tecnica conservativa sicuramente superiore nel trattare ed eradicare una lesione preinvasiva cervicale. Tuttavia, i trattamenti escissionali sono preferibili, perché offrono un appropriato approfondimento anatomopatologico.

I trattamenti escissionali richiedono operatori particolarmente addestrati in colposcopia. Bisogna fare il possibile per rimuovere la lesione in un unico frammento. A questo proposito è necessaria una stretta collaborazione con il servizio di anatomia patologica e la predisposizione di una modulistica adeguata, con revisione periodica dei risultati.

I casi con anomalie ghiandolari richiedono iter diagnostici e terapeutici specifici, programmati in base alla tipologia della lesione e all'età della donna.

È necessario valutare la percentuale di donne non rispondenti al trattamento, per sollecitarle o avere notizie di eventuali trattamenti eseguiti in altra sede.

Dopo il trattamento delle lesioni preinvasive si deve assicurare il follow-up, la cui intensità deve essere adeguata alla gravità della lesione, alla classe di rischio e comportare il ritorno allo screening di base nel periodo più breve possibile. Le metodiche di follow-up prevedono l'impiego della citologia associata o meno alla colposcopia e l'applicazione del test per l'Hpv.

4.10. **Protocolli per il counselling e il supporto psicologico**

È necessario predisporre e mettere a punto strumenti per il counselling e il supporto psicologico delle donne che sono richiamate per la ripetizione del test, per accertamenti diagnostici di secondo livello o per essere indirizzate alla terapia.

4.11. **Valutazione e sistema informativo**

Tramite un sistema di indicatori, vanno valutate le performance dei programmi di screening, producendo le tabelle di dati aggregati e gli indicatori riportati dalle European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, di cui è riportata la traduzione italiana nell'allegato 3. L'Osservatorio nazionale screening, dopo aver consultato il Gruppo italiano screening cervicale (Gisci), provvederà a indicare il set minimo di indicatori che è indispensabile produrre e gli standard di riferimento.

Per svolgere queste attività e per un'adeguata gestione del programma di screening sono necessari dei sistemi informativi appropriati, che consentano il calcolo degli indicatori sopra citati. Questi sistemi devono avere alcuni elementi indispensabili:

- ❖ liste anagrafiche complete e aggiornate della popolazione bersaglio

- ❖ sistema di registrazione dei risultati dei Pap test, delle colposcopie, dei referti istologici relativi alle biopsie e alle lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche individuate, dei trattamenti effettuati.

Per valutare i risultati del programma è necessario rilevare, anche tramite registri tumori o registri di patologia, i casi di carcinoma cervicale invasivo che si verificano nell'intera popolazione bersaglio e i decessi per carcinoma cervicale.

5. Nuove strategie

5.1 Papillomavirus umani (Hpv) e ipotesi di nuove strategie di screening

Sono numerosi gli studi che hanno dimostrato il ruolo cruciale del Papillomavirus umano nella cancerogenesi cervicale, soprattutto di alcuni tipi definiti per questo "ad alto rischio" (Hr-Hpv). Di fatto quasi tutti i tumori cervicali contengono Dna di Hpv.

Sulla base di queste evidenze scientifiche^{6, 7, 8} si possono costruire dei test molecolari per la ricerca di Hr-Hpv nell'ambito di programmi di screening, come per esempio:

- ❖ triage delle donne con citologia anormale di basso grado o borderline
- ❖ monitoraggio dopo il trattamento
- ❖ screening primario.

Dati in letteratura, gruppi e società scientifiche concordano nell'utilizzo di questi test nel triage e nel monitoraggio dopo trattamento. Le relative indicazioni sono riportate in questo documento. Per una decisione sull'introduzione del test quale screening primario sarà necessario attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso. Uno di questi, lo studio Ntcc, è in corso in Italia, finanziato dal ministero della Salute e dalle Regioni coinvolte.

Nel frattempo il test per l'Hpv non è consigliato al di fuori di studi che includano una rigorosa valutazione. Peraltro, è necessario avviare attività di formazione dei professionisti e di educazione del pubblico in proposito.

Infine, l'utilizzo di marcatori biologici che possano aumentare la specificità del test per l'Hpv è tuttora un obiettivo di ricerca. Prima che l'utilizzo di marcatori biologici possa entrare a far parte di protocolli routinari, sarà necessaria una solida validazione basata su studi scientifici.

5.2 Vaccini

Recentemente sono stati sviluppati due vaccini contro l'Hpv per la prevenzione primaria del carcinoma cervicale, rivolti contro i tipi virali a elevato rischio oncogeno, Hpv 16 e Hpv 18. Uno di questi vaccini è tetravalente, vale cioè anche per la prevenzione dell'infezione sessualmente trasmessa dai tipi virali 6 e 11, che provocano condilomi genitali. Dagli studi pubblicati finora è emerso che il vaccino non solo è molto efficace nel prevenire le infezioni persistenti e le displasie tipo-specifiche a distanza di alcuni anni dall'inoculazione, rispetto alla popolazione non vaccinata, ma è anche privo di effetti collaterali.

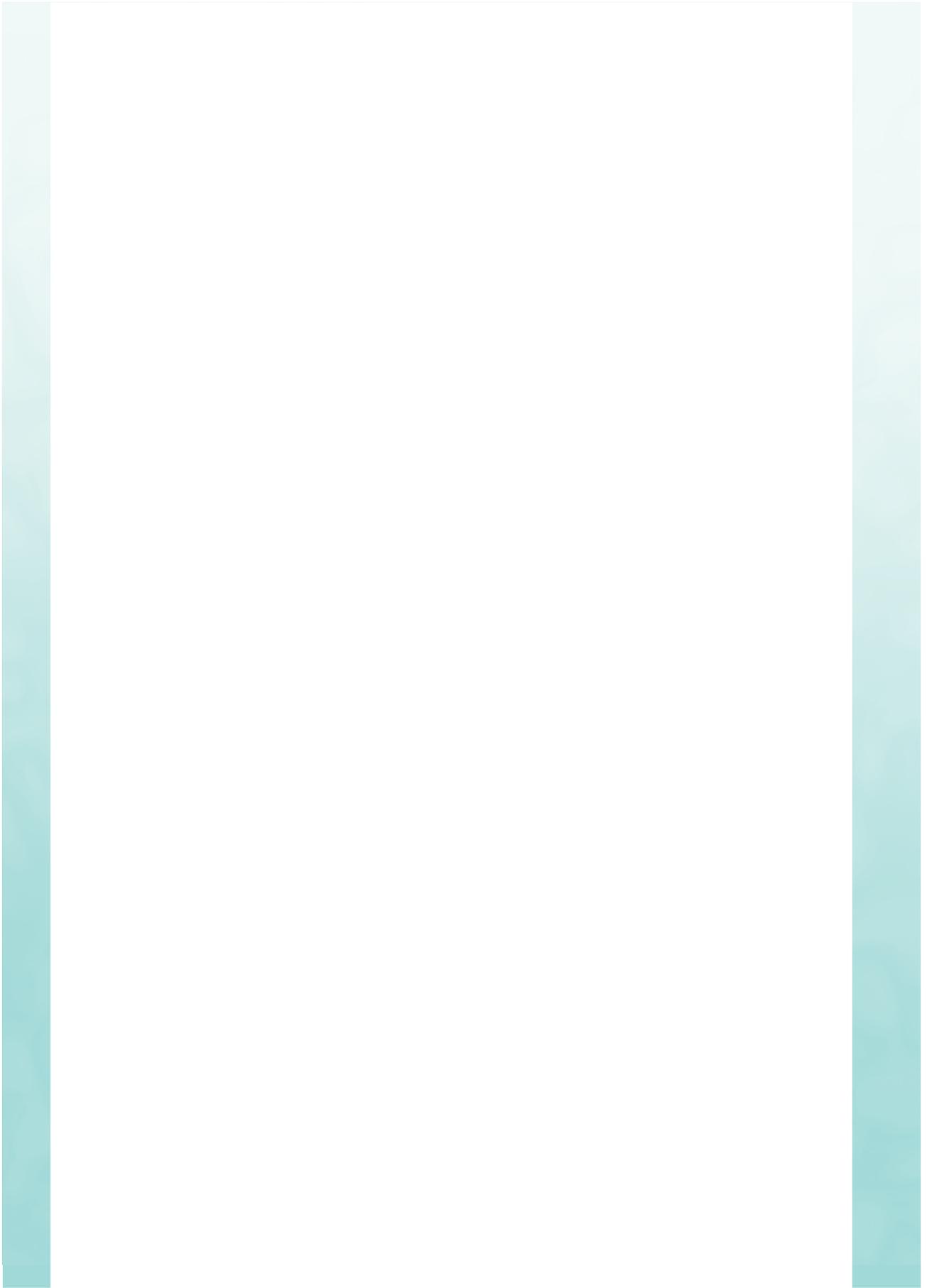
Al momento non si può ancora prevedere la durata della protezione offerta dal vaccino ed è evidente che la protezione interessa per ora solo due tipi di Hpv a rischio elevato (responsabili di

circa il 70-80% dei carcinomi cervicali del nostro Paese). Tuttavia è indubbio che si sia aperta una importantissima strada innovativa, che potrebbe portare verso l'eliminazione o addirittura l'eradicazione della malattia.

Nel nostro Paese si prevede che il vaccino potrà essere messo in commercio nel giro di un anno e che sarà indicato per una popolazione in età adolescenziale (10-15 anni) o giovane (16-25 anni). Per valutarne l'impatto sull'incidenza del carcinoma cervicale si dovranno però attendere molti anni. Pertanto, dovrà persistere un programma di prevenzione secondaria efficace e capillare, seguendo schemi di integrazione delle due azioni preventive. L'offerta della vaccinazione alla popolazione non potrà presumibilmente sostituire l'esigenza di un'adeguata offerta del test di screening.

6. Riferimenti

- ¹ Ronco G. et al, "Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening cervicale in Italia". Osservatorio nazionale dei tumori femminili, Secondo Rapporto, 2003; 36-51.
- ² Coleman D. et al, "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening". *European Journal of Cancer*, 1993; 29A, Suppl 4: 1-38.
- ³ *Cervix Cancer Screening*. Iarc Handbooks on Cancer Prevention, vol.10, 20.
- ⁴ Ronco G. et al, "Effect of circulation and discussion of cervical smears on agreement between laboratories". *Cytopathology* 2003; 14: 115-20.
- ⁵ Confortini M. et al, "Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale". *Epidemiologia & Prevenzione*, 2004; 28(1) suppl: 1-16.
- ⁶ Carozzi M. et al, "Triage with Human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopic assessment". *Cancer*, 2004; 105(1): 2-7.
- ⁷ Dalla Palma P. et al, "HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme". *Cytopathology*, 2004; 15: 1-5.
- ⁸ Arbyn M. et al, "Triage of Women With Equivocal Pap Smears: A Meta-analysis of the Accuracy To Detect High-Grade Intraepithelial Neoplasia". *Journal of the National Cancer Institute*, 2004; 96 (4): 280-293.



RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

- ❖ In Italia i tumori del colon retto sono al terzo posto per incidenza tra gli uomini, al secondo tra le donne.
- ❖ In entrambi i sessi, l'incidenza è aumentata tra la metà degli anni Ottanta e gli anni Novanta, seguita da una lieve riduzione della mortalità.
- ❖ In termini di sopravvivenza, l'Italia è in linea con la media europea: 49% per gli uomini e 51% per le donne.
- ❖ Lo screening dei carcinomi coloretali (Ccr) mira a identificare precocemente le forme tumorali invasive, ma anche a individuare e rimuovere possibili precursori.
- ❖ Oggi, i metodi scelti come test di screening di primo livello del Ccr sono la ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof, al guaiaco e immunochimici) e la rettosigmoidoscopia (Rss).
- ❖ Su 10 mila persone invitate a effettuare un Sof in un programma di screening, ci si attendono 8,5 morti da Ccr in meno nell'arco di 10 anni, se due terzi effettuano almeno un test.
- ❖ I test immunochimici hanno un migliore rapporto costo-benefici rispetto ai test al guaiaco e andrebbero offerti come test di primo livello, ogni due anni, alla popolazione di entrambi i sessi di età compresa tra 50 e 70 o 74 anni.
- ❖ Alcuni studi hanno stimato che se tutte le persone tra i 55 e i 60 anni effettuassero un'unica Rss si potrebbero prevenire il 70% dei tumori distali in soggetti di 58-74 anni e il 50% in persone di 75-79 anni.
- ❖ Non ci sono dati definitivi sulla durata dell'effetto protettivo di una singola Rss: per il momento si raccomanda di eseguirne una tra 58 e 60 anni, in entrambi i sessi.
- ❖ La colonscopia totale (Ct) non è un test di screening primario, ma:
 - ❑ un esame diagnostico di secondo livello nei soggetti risultati positivi al test di primo livello
 - ❑ un esame per la diagnosi precoce del Ccr nell'ambito del rapporto individuale paziente-medico
 - ❑ una procedura diagnostica nella sorveglianza dei soggetti ad alto rischio.
- ❖ L'uso della Ct come test di primo livello va riservato solo ad ambiti valutativi e studi pilota.
- ❖ In caso di Ct, va sempre resa disponibile la possibilità di effettuare una sedazione.
- ❖ Sono in corso diversi studi per mettere a punto nuove strategie diagnostiche, come la ricerca di marcatori molecolari (in particolare Dna) nelle feci e la colonscopia virtuale.

1. Introduzione

Nell'ambito del Piano nazionale linee guida, l'Agenzia regionale per i servizi sanitari ha prodotto delle linee guida sulla prevenzione del cancro coloretale (Ccr), attualmente in corso di aggiornamento. Le raccomandazioni riportate di seguito sono coerenti con questo aggiornamento, a cui si potrà fare riferimento per una discussione approfondita.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi metodi per effettuare lo screening del Ccr, ognuno con vantaggi e svantaggi specifici.

Queste raccomandazioni sono state preparate nel contesto di un'iniziativa del Governo per lo screening di popolazione per la prevenzione del cancro del colon retto: sono quindi limitate ai metodi di screening più sperimentati, il test del sangue occulto fecale (Sof) e la rettosigmoidoscopia (Rss). Inoltre, sono fornite raccomandazioni per la colonscopia totale (Ct), essenziale per la diagnosi precoce del Ccr, con tre distinte funzioni:

- ❖ sorveglianza dei soggetti ad alto rischio
- ❖ metodo frequentemente utilizzato nel soggetto asintomatico nell'ambito del rapporto medico paziente
- ❖ accertamento di secondo livello nei casi positivi al test di screening.

Attualmente, in Italia gran parte dei programmi di screening di popolazione si basano sull'esame del Sof, altri sulla Rss. La Ct viene impiegata come esame di secondo livello in caso di positività. Poiché non esistono elementi sufficienti per fornire indicazioni univoche a favore dell'uno o dell'altro metodo, verranno presentati entrambi.

Nell'ambito di programmi di screening di popolazione si potrebbe considerare anche la Ct fra i test di primo livello. Tuttavia, dopo un'attenta valutazione delle risorse endoscopiche disponibili e dell'accettabilità da parte della popolazione target, questo documento non fornisce raccomandazioni per screening di popolazione basati sulla colonscopia come test di primo livello.

1.1. Epidemiologia del cancro coloretale

In Italia, così come in molti Paesi occidentali, i tumori del colon retto (ovvero le neoplasie che insorgono dal cieco fino all'ano, identificate dai codici C18-C21 nella decima versione della classificazione internazionale delle malattie) rappresentano un rilevante problema sanitario¹.

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro dell'Oms (Iarc) ha stimato che nel 2002 siano stati diagnosticati in tutto il mondo 550.465 casi fra gli uomini e 472.687 fra le donne, con tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione mondiale pari rispettivamente a 20,1 e 14,6 per 100 mila². Per quanto riguarda l'Italia, le stime della Iarc indicano che il numero annuo di nuovi casi è stato di 20.457 fra gli uomini e di 17.276 fra le donne, con tassi di incidenza rispettivamente di 39,3 e 26,6 per 100 mila. Inoltre, fra gli uomini, i tumori del colon retto risultano al terzo posto per incidenza, dopo quelli del polmone e della prostata, e rappresentano il 12,6% di tutti i tumori diagnosticati (esclusi i tumori cutanei non melanomatosi). Tra le donne si collocano addirittura al secondo posto, dopo il cancro della mammella, e rappresentano il 13,4% del totale dei tumori. In Italia, la mortalità per Ccr stimata per il 2002 è di 9061 decessi fra gli uomini e 7909 fra le donne (con tassi di mortalità standardizzati rispettivamente di 16,5 e 10,9 per 100 mila).

Oltre ai nuovi casi e ai decessi, la Iarc ha stimato anche i casi prevalenti: nel nostro Paese sono complessivamente 111.340 le persone che si sono ammalate di tumore del colon retto negli ultimi 5 anni e che sono ancora vive (59.513 maschi e 51.827 femmine).

Per quanto riguarda l'andamento temporale dell'incidenza e della mortalità per tumore del colon retto in Italia, un recente studio dell'Associazione italiana registri tumori (Airt)^a ha mostrato in entrambi i sessi una significativa tendenza all'aumento dell'incidenza dalla metà degli anni Ottanta alla fine degli anni Novanta, a cui ha corrisposto una lieve ma significativa riduzione della mortalità in entrambi i sessi^{3,4}.

Per quanto riguarda la sopravvivenza, i dati relativi all'Europa prodotti nell'ambito di Eurocare⁵ (studio che raccoglie informazioni da registri tumori nazionali e locali in numerosi Paesi europei) indicano che la sopravvivenza relativa a 5 anni è del 48% fra gli uomini e del 51% fra le donne, con valori più elevati per i Paesi dell'Europa settentrionale e sensibilmente più bassi per quelli dell'Europa orientale. In questo scenario, l'Italia si colloca a livelli uguali o leggermente superiori alla media europea: 49% per gli uomini e 51% fra le donne. In Italia, inoltre, è stata rilevata una tendenza al miglioramento in tutte le aree, sia per il colon sia per il retto⁶.

In conclusione, in Italia, così come in gran parte dei Paesi occidentali, l'epidemiologia descrittiva dei tumori coloretali è caratterizzata da una tendenza alla riduzione o alla stabilizzazione della mortalità, dall'aumento delle nuove diagnosi (incidenza) e dal miglioramento della sopravvivenza.

Un fenomeno complesso nella sua interpretazione, che deriva almeno in parte dal miglioramento delle tecniche diagnostiche negli ultimi decenni, dopo la diffusione e il potenziamento dei servizi di diagnostica endoscopica, ma anche dalla sempre maggiore diffusione della diagnosi precoce e degli screening basati sulla ricerca del Sof, sebbene in proporzione difficilmente valutabile.

2. Obiettivi dello screening

Lo screening del tumore coloretale ha due possibili obiettivi:

- ✦ identificazione in fase precoce delle forme neoplastiche invasive
- ✦ rimozione terapeutica dei polipi adenomatosi, un intervento capace di interrompere la storia naturale della malattia, impedendo la possibile progressione da adenoma a cancro.

Lo screening basato sulla ricerca del Sof ha lo scopo di identificare prevalentemente, anche se non esclusivamente, i tumori invasivi, mirando quindi a ridurre la mortalità per neoplasia coloretale. Lo screening mediante test endoscopici ha invece l'obiettivo di identificare, e successivamente trattare, gli adenomi colici, mirando a ridurre l'incidenza di cancro e, di conseguenza, anche la mortalità.

3. Evidenze scientifiche

3.1. Ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof)

Quattro trial randomizzati e controllati⁷⁻¹⁴, condotti in Paesi differenti (Usa, Danimarca, Regno Unito e Francia), hanno mostrato una riduzione della mortalità per neoplasia coloretale in soggetti sottoposti alla ricerca del Sof con test al guaiaco, da un minimo del 15% a un massimo del 33%. In base ad alcune differenze tra i vari studi, si può dedurre che la riduzione è maggiore quando il test è effettuato con cadenza annuale, rispetto al test reidratato con cadenza biennale. I tassi

a) L'Associazione italiana registri tumori (Airt) raccoglie dati dalla rete di registri, che nel nostro Paese copre circa un quarto della popolazione residente, prevalentemente nel Centro-Nord.

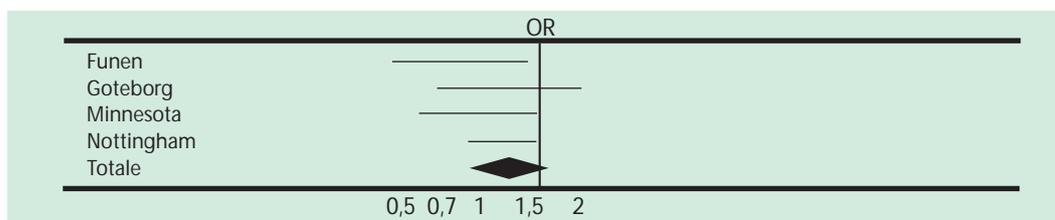
di positività variavano dal 2%-2,5% per i test non reidratati e arrivavano fino al 9,8% per i test reidratati: questa informazione è importante per i pianificatori, perché consente di stimare la necessità di Ct. I risultati dei trial confermano l'effetto protettivo della ricerca del Sof, già osservato in numerosi studi caso-controllo condotti nell'ambito di programmi che utilizzavano test al guaiaco o i più recenti test immunologici¹⁵⁻²².

La riduzione di mortalità è simile nei diversi studi, ma può variare in base a fattori come la frequenza di ripetizione del test (annuale o biennale) e la reidratazione delle slide, entrambi legati alla sensibilità del test. Anche l'età dei soggetti arruolati nello screening può influenzare l'impatto dell'intervento: dato che la prevalenza delle lesioni neoplastiche cresce all'aumentare dell'età, il numero di vite salvate sarebbe maggiore iniziando lo screening in età più avanzata. Un fattore critico che può influenzare l'efficacia dell'intervento di screening per la prevenzione del Ccr è la partecipazione della popolazione invitata. La partecipazione, che nei diversi studi variava dal 58% fino al 90%, sembra decrescere nei richiami successivi, quando può addirittura dimezzarsi.

Una metanalisi del 2000, pubblicata dalla Cochrane Library, ha utilizzato i dati provenienti da quattro studi randomizzati controllati (tabella 1)²³: lo screening mediante test per la ricerca del Sof si è dimostrato associato a una riduzione significativa del 16% della mortalità per Ccr (Rr: 0,84, Lc 95%: 0,77-0,83), che sale al 23% quando aggiustata per la compliance. Complessivamente, se 10 mila persone sono invitate a effettuare un Sof nell'ambito di un programma di screening e due terzi di queste effettuano almeno un test, ci si attendono 8,5 morti da Ccr in meno nell'arco di 10 anni. Inoltre, tutti questi studi hanno mostrato una modificazione favorevole dello stadio della neoplasia, che si traduce in un miglioramento della prognosi. Nello studio di Nottingham, il 90% dei soggetti del gruppo sottoposto a ricerca del Sof presentava tumori in stadio Dukes A e B, contro il 40% del gruppo di controllo. Risultati simili sono stati ottenuti anche negli altri studi sopracitati.

STUDIO	GRUPPO STUDIO n/N	CONTROLLO n/N	Or	Ic 95%
Funen	205/30.967	249/30.966	0,82	0,66-0,99
Goteborg	121/34.144	138/34.164	0,88	0,69-1,12
Minnesota	199/31.157	121/15.394	0,81	0,64-1,02
Nottingham	360/76.466	420/76.384	0,86	0,74-0,99
Totale	885/172.734	928/156.908	0,84	0,77-0,92

Tabella 1. Metanalisi dei risultati di 4 trial sullo screening del cancro coloretale mediante test del Sof (confronto: tutti i programmi di screening con test al guaiaco vs controllo; endpoint: mortalità per Ccr)²³.



3.1.1. Diverse opzioni per i test del sangue occulto fecale

Sof al guaiaco

Il test al guaiaco sfrutta l'attività perossidasi di vari tipi di emoglobina, compresa quella di origine animale. Solitamente viene effettuato su tre campioni fecali, per incrementare la sensibilità. La reidratazione, che consiste nell'aggiunta di una goccia di acqua distillata prima dello sviluppo, incrementa notevolmente la sensibilità del test, ma con una caduta significativa della specificità. Il test al guaiaco, noto commercialmente come Hemoccult II, è stato utilizzato nella maggior parte degli studi di popolazione. Una versione recente del test, leggermente modificata, è l'Hemoccult II Sensa, che consente un'interpretazione più chiara della positività.

I Sof basati sul guaiaco pongono problemi di risultati falsi positivi e falsi negativi legati alla dieta. Per questo vengono di solito effettuati in regime di restrizione dietetica, per periodi di tempo di tre o più giorni. Le emoglobine animali derivanti dalla carne, così come altri componenti della dieta con attività perossidasi (per esempio gli spinaci), possono infatti produrre risultati falsi positivi, mentre un eccesso di vitamina C può dare falsi negativi.

Le stime di sensibilità del test al guaiaco per Ccr, basate sul follow-up a due anni dei soggetti con test negativo negli studi di popolazione inglese, danese e svedese, sono rispettivamente del 60%, 48% e 22%. In questi stessi studi la specificità stimata varia tra il 96% e il 99%. Nello studio del Minnesota, la sensibilità per Ccr stimata su un follow-up annuale era del 92%, ma la reidratazione del test ha comportato una consistente perdita di specificità, con un aumento della proporzione di casi positivi (9,8%) e del numero di falsi positivi.

Sof immunochimici

I test di questo tipo sono specifici per l'emoglobina umana e non richiedono quindi alcuna restrizione dietetica, con considerevoli vantaggi per quanto riguarda l'accettabilità e la facilità di esecuzione. I test immunochimici hanno un migliore bilancio sensibilità-specificità e un miglior rapporto costo-benefici rispetto al tradizionale test al guaiaco²⁴⁻²⁹. Negli studi di popolazione che hanno confrontato l'accuratezza dei due tipi di test sugli stessi pazienti, il test immunologico ha mostrato una maggiore accuratezza, con sensibilità per lesioni avanzate superiore al test chimico e specificità e predittività comparabili, se utilizzato su un solo campionamento.

Un ampio studio recente svolto su circa 21.800 soggetti asintomatici sottoposti a ricerca del Sof "1-day" di tipo immunologico (Magstream 1000/Hem Sp) e Ct³⁰ ha mostrato una sensibilità del test del 65,8% per il cancro e del 27,1% per l'adenoma avanzato.

Mentre per i test al guaiaco non ci sono alternative allo sviluppo manuale, con tutti gli elementi di soggettività correlati, per i test immunochimici sono ormai disponibili nuove formulazioni tecniche che consentono l'automazione totale. La procedura di sviluppo è semplificata e più rapida, con vantaggi per la standardizzazione dei risultati e la compliance dello staff del laboratorio. Inoltre, consente l'istituzione di controlli di qualità e la possibilità di scegliere il cut-off di positività, con costi commerciali comparabili a quelli dell'Hemoccult II.

Concludendo, i test immunologici hanno un miglior rapporto sensibilità-specificità rispetto al test al guaiaco. Per impiegarli è necessario allestire un laboratorio centralizzato per la lettura, che offre però maggiori garanzie di standardizzazione e di qualità della procedura di sviluppo e lettura. In Italia, le esperienze pilota di screening di popolazione³¹⁻³⁵ e i programmi di screening in fase di attivazione in molte Regioni hanno adottato test immunochimici, su un solo campione³⁶. Se si usano test al guaiaco, questi devono avere intervallo annuale ed essere eseguiti su tre campioni fecali successivi.

3.1.2. Fasce di età in cui lo screening con Sof è raccomandato

Per quanto riguarda la fascia di età che dovrebbe essere oggetto dello screening, nei trial effettuati sinora i soggetti arruolati avevano un'età variabile tra i 45 e gli 80 anni. Dato che l'incidenza del Ccr aumenta in maniera significativa a partire dai 50 anni, la maggior parte delle raccomandazioni esistenti indicano questa come età di inizio dello screening. Non esistono invece evidenze dirette per quanto riguarda l'età in cui cessare lo screening. Per stabilire un limite di età oltre il quale interrompere l'intervento di screening, bisogna considerare numerosi fattori, tra cui l'aspettativa di vita, la minore tollerabilità di soggetti più anziani a eventuali procedure diagnostiche invasive, la storia naturale dei precursori adenomatosi (che impiegano in media 10 anni a percorrere le tappe della trasformazione maligna) e, infine, le risorse stanziare per il programma di screening. Nella maggior parte delle esperienze italiane e internazionali, lo screening è proposto a soggetti di età compresa tra i 50 e i 70 o 74 anni.

3.1.3. Raccomandazione conclusiva

Alla luce delle attuali conoscenze, ci sono forti evidenze dell'efficacia e della fattibilità della diagnosi precoce del Ccr mediante Sof nell'ambito di un programma di screening organizzato. In particolare, i test immunochimici hanno mostrato un migliore rapporto costo-benefici rispetto al tradizionale test al guaiaco. Questi test dovrebbero essere offerti come test di primo livello, con periodicità biennale, alla popolazione di entrambi i sessi di età compresa tra 50 e 70 o 74 anni.

3.2. Rettosigmoidoscopia (Rss)

Sono disponibili i risultati positivi di trial clinici e di vari studi che mettono a confronto la Rss con la ricerca del Sof. Tuttavia, la maggior parte di questi è ancora in corso.

3.2.1 Efficacia

Ci sono diverse evidenze scientifiche a favore dell'impiego della Rss come test di screening:

- ❖ la maggior parte dei cancro o polipi è localizzata nel retto-sigma rispetto agli altri settori colici. I dati dei registri tumori di popolazione indicano che, in età di screening, circa il 65-70% dei cancro sono localizzati nel retto-sigma
- ❖ la presenza di un cancro o di un polipo nel retto-sigma aumenta la probabilità di cancro o polipi anche nel colon destro, rilevabili successivamente tramite Ct³⁷
- ❖ una forte riduzione dell'incidenza³⁸⁻⁴⁰ e della mortalità^{41, 42} per Ccr, variabile tra il 60% e l'80%, è stata osservata in vari studi caso-controllo e di coorte, condotti su soggetti a rischio intermedio per Ccr e sottoposti a Rss. Questo effetto protettivo era specificamente osservabile per i tumori insorti nei segmenti intestinali esaminati⁴².

In un piccolo studio randomizzato⁴³ norvegese, dopo 13 anni di follow-up è stata osservata una riduzione dell'incidenza di Ccr dell'80% nel gruppo sottoposto a screening (Rr: 0,20; Ic 95%: 0,03-0,95). Sono in corso alcuni trial controllati che a breve potrebbero portare risultati conclusivi, ma che hanno prodotto dati parziali positivi⁴⁴⁻⁴⁷.

Sebbene l'esatta quantificazione di quanto sopra riportato non sia univoca in letteratura e vari in base all'età e alle diverse popolazioni, le stime basate sui dati disponibili concordano nell'indicare che una Rss, seguita da Ct in caso di riscontro di lesioni distali a rischio, permetterebbe di identificare circa il 70% delle lesioni avanzate prevalenti⁴⁸. Per lesioni distali a rischio si intendono gli

adenomi multipli, la presenza di almeno un adenoma con displasia di alto grado o componente villosa maggiore del 20%, oppure almeno un polipo di diametro uguale o maggiore a 10 mm. La prevalenza degli adenomi distali aumenta con l'età e raggiunge un plateau intorno ai 60 anni. La distribuzione per sede dei tumori sembra coincidere con quella degli adenomi. Pertanto si ritiene che lo screening con una singola sigmoidoscopia nella vita all'età di 55-60 anni possa prevenire il 70% dei tumori distali in soggetti di 58-74 anni e il 50% in persone di 75-79 anni⁴⁹. Tre studi sperimentali europei hanno confrontato l'accuratezza della sigmoidoscopia flessibile (Fs) associata al test al guaiaco⁵⁰⁻⁵². Il tasso di identificazione diagnostica osservato nel braccio sottoposto a entrambi i test (Fs e Sof) è risultato 5 volte più elevato per gli adenomi avanzati e 2 volte più elevato per il Ccr rispetto al gruppo che aveva effettuato soltanto il Sof. È stato stimato che, a parità di partecipazione, una sola Rss tra 55 e 60 anni permette di identificare una quota di Ccr e di adenomi avanzati quanto meno pari alla proporzione cumulativa osservata rispettivamente dopo 5 (per il Ccr) e 8 (per gli adenomi avanzati) round di screening con Sof biennale. Nello studio di confronto italiano che ha utilizzato il Sof immunologico, le stime corrispondenti sono di 2-3 round per il Ccr e 4-5 round per gli adenomi avanzati⁵⁴.

3.2.2. Frequenza dello screening

Per quanto riguarda la durata dell'effetto protettivo di una singola sigmoidoscopia, mancano ancora informazioni accurate. Non è del tutto chiaro quindi se sia opportuno ripetere il test a intervalli regolari e, di conseguenza, quale sia l'intervallo ottimale tra i test. La durata dell'effetto protettivo osservata negli studi caso-controllo era di almeno 10 anni per la mortalità⁵⁵ e fino a 16 anni per l'incidenza⁴⁰.

I tre studi di valutazione di efficacia della Rss, in corso in Inghilterra, in Italia e negli Usa, permetteranno di ottenere dati più precisi in proposito entro 4-5 anni.

Al momento, i pianificatori che si occupano di screening con Rss dovrebbero lasciare aperta la possibilità di eseguirla ogni 10 anni, in attesa dei risultati di questi studi. In alternativa, si può adottare l'indicazione di eseguirla una volta nella vita all'età di circa 60 anni.

3.2.3. Complicanze

In base ai dati relativi alla fase di reclutamento degli studi europei^{44-46, 54}, si può concludere che il test offerto alla popolazione generale a rischio intermedio è accettabile. La proporzione di persone esaminate che riferisce che il dolore associato all'esecuzione del test è trascurabile o inferiore all'atteso varia tra l'80% e l'84%, mentre il 95% dei soggetti riferisce di non aver provato disagio o imbarazzo^{44, 45, 54}. Nell'80% dei casi, l'esame richiede meno di 10 minuti^{44, 45}.

Le complicanze gravi associate all'esecuzione di una Rss di screening sono relativamente rare: una sola perforazione su 13.377 esami nei trial italiani e su 40.332 esami in quello inglese. A questa vanno aggiunte una sindrome simil-peritonitica e una reazione vago-vagale severa negli studi italiani e un infarto miocardico acuto (Ima) non fatale e 12 sanguinamenti che hanno richiesto il ricovero del paziente nello studio inglese^{44, 45, 54}. Nessuna complicanza grave è stata registrata nel trial norvegese su 12.960 esami⁴⁶.

Questi risultati sono in accordo con quelli di ampie casistiche cliniche, che riportano un rischio variabile tra 1 e 2 perforazioni su 20 mila esami^{55, 56}. Complicanze più lievi (piccoli sanguinamenti autolimitati, lievi reazioni vago-vagali, dolori addominali transitori) sono state riportate da 5 pazienti su 1000 nei trial italiani, da 3 pazienti su 1000 in quello inglese e da 2 pazienti su 1000 nel trial norvegese^{44-46, 54}.

3.2.4. Criteri di invio alla colonscopia

La maggior parte degli autori ha ritenuto opportuno sottoporre a colonscopia solo le persone in cui era stato riscontrato almeno un adenoma avanzato o 3 adenomi a sinistra. Altri hanno riscontrato un rischio analogo di lesioni avanzate a destra, sia per lesioni avanzate e per adenomi di diametro inferiore a 10 mm a sinistra.

Negli screening di popolazione, considerando l'aumento del rischio per i pazienti legato all'aumento della proporzione di richiami in colonscopia, è giustificabile adottare un approccio più restrittivo, come quello adottato nel trial inglese di valutazione della sigmoidoscopia⁴⁴ e negli studi italiani⁵⁴ di confronto tra diverse strategie di screening (invio in colonscopia di pazienti con riscontro, alla Rss, di almeno un polipo maggiore o uguale a 10 mm, o di almeno un adenoma avanzato inferiore a 10 mm, o adenomi in numero uguale o superiore a 3). Questo approccio è giustificato anche dal riscontro, fra i soggetti nella fascia di età bersaglio dei programmi di screening (55-64 anni), di una prevalenza di lesioni avanzate prossimali nei soggetti con polipi a basso rischio sovrapponibile a quella osservabile nei soggetti con reperto distale negativo^{37, 46, 57, 58}.

3.2.5. Conclusioni sulla fattibilità dello screening con Rss

Sono diversi gli elementi a sostegno dell'efficacia della Rss quale test di screening nella popolazione generale:

- ❖ plausibilità biologica, relazione osservata tra estensione dell'effetto protettivo ed estensione dell'esame
- ❖ riproducibilità dei risultati in termini di riduzione di incidenza e mortalità rilevata in studi osservazionali indipendenti
- ❖ migliore capacità di identificare le lesioni invasive e preinvasive asintomatiche rispetto al Sof.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, si può programmare l'esecuzione di un test tra 58 e 60 anni. Dai risultati dei trial in corso sarà possibile stimare in modo più preciso la durata dell'effetto protettivo e quindi definire l'intervallo ottimale per un'eventuale ripetizione del test.

3.3. Colonscopia totale (Ct)

La colonscopia totale è il test più accurato per individuare adenomi e Ccr, tanto da essere considerata il gold standard di riferimento per tutte le altre metodiche. Per questo motivo, la Ct è essenziale per la diagnosi precoce del Ccr, con tre distinte funzioni:

- ❖ come test da utilizzare per la sorveglianza dei soggetti ad alto rischio
- ❖ come metodo frequentemente utilizzato nella diagnosi nel soggetto asintomatico, in base alla decisione presa nell'ambito del rapporto medico-paziente
- ❖ come accertamento di secondo livello nei casi positivi al test di screening.

3.3.1 Efficacia clinica

Non sono stati pubblicati studi che abbiano valutato l'efficacia della colonscopia come test di screening di primo livello nel ridurre la mortalità per Ccr. In base a evidenze indirette si stima che questa strategia possa ridurre dal 76 al 90% l'incidenza per Ccr^{59, 60}. Tuttavia, in nessun Paese sono stati avviati screening di popolazione di questo tipo, a parte esperienze limitate, come è avvenuto nella Provincia di Bolzano. Infatti è molto difficile realizzare un programma di screening basato sulla Ct:

- ❖ fattibilità: uno screening di questo tipo richiederebbe una dotazione sufficiente di strutture di endoscopia, inclusa la possibilità di effettuare la sedazione⁶¹
- ❖ accettabilità: i dati sulla compliance alla colonscopia di screening nella popolazione senza rischi specifici sono scarsi
- ❖ la frequenza di complicazioni severe^{62, 63}: la tabella 2 mostra il rischio cumulativo di complicazioni gravi e di morte per le persone fra i 50 e gli 80 anni sottoposte a esami ripetuti, che aumenta al crescere del numero di esami⁶⁴.

NUMERO DI COLONSCOPIE, ETÀ 50 -80 ANNI (INTERVALLO)	RISCHIO CUMULATIVO	
	COMPLICAZIONI GRAVI	MORTE
3 (ogni 10 anni)	1%	0.1%
6 (ogni 5 anni)	2%	0.2%
10 (ogni 3 anni)	3%	0.3%

Tabella 2. Stima del tasso cumulativo di complicazioni gravi e di morte per colonscopie ripetute eseguite fra i 50 e gli 80 anni⁶⁴

Infine, il fatto che la Ct sia il test più accurato non comporta che sia il più efficace nel ridurre la mortalità per Ccr, in un programma rivolto alla popolazione che prevede esami ripetuti nel tempo. Un test meno sensibile, come il Sof, effettuato a intervalli più ravvicinati, può avere più probabilità di diagnosticare una lesione a rapido accrescimento, non identificata al primo esame, che si sarebbe persa a causa della minore frequenza del test. Peraltro, aumentando la frequenza delle colonscopie, si avrebbe inevitabilmente un maggior numero di complicazioni.

3.3.2. Raccomandazioni

La Ct è una componente essenziale della diagnosi precoce del Ccr con tre distinte funzioni:

- ❖ come test da utilizzare per la sorveglianza dei soggetti ad alto rischio
- ❖ come metodo utilizzabile nella diagnosi dei soggetti asintomatici, a rischio generico, in base alla decisione presa nell'ambito del rapporto medico paziente. Dato che la colonscopia permette la visualizzazione dell'intero colon, l'evidenziazione e la rimozione dei polipi e la biopsia di lesioni tumorali sospette, questa metodica può essere proposta per la prevenzione secondaria degli individui a rischio generico nell'ambito di un rapporto diretto medico-paziente in cui le varie opzioni disponibili vengono discusse e analizzate. In questo caso, un intervallo di dieci anni potrebbe costituire un buon compromesso, tenendo conto dei benefici dell'esame, dell'aumento della frequenza di complicanze legato alla quantità di esami ripetuti e della velocità di accrescimento delle lesioni^b

b) Stime indirette tratte dal National Polyp Study⁵⁹, così come stime effettuate in base a casistiche anatomo-patologiche, indicano che in questo intervallo di tempo pochissimi polipi aumentano di dimensione e subiscono una trasformazione maligna in pazienti che non presentano altri fattori di rischio. Un recente studio supporta ulteriormente questa evidenza⁶⁵.

- ❖ come accertamento di secondo livello nei casi positivi al test screening, basato sulla ricerca del Sof o sulla Rss
- ❖ infine la Ct può essere applicata come test di screening di primo livello in studi dimostrativi e progetti pilota che mirino a verificare l'accettabilità e la fattibilità di un intervento di questo tipo.

4. **Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori del colon-retto**

4.1. **Programma di screening con Sof**

Vedere anche l'allegato 4, "La compliance nello screening del carcinoma coloretale".

4.1.1. **Invito e consegna del test**

Le persone che rientrano nella fascia di età indicata vengono invitate con una lettera personale a ritirare il materiale necessario per effettuare il campionamento fecale.

Le persone che non rispondono all'invito vengono invitate nuovamente entro un massimo di sei mesi. Per i criteri di esclusione, vedere il paragrafo 4.2.3, "Criteri di esclusione".

Quando la consegna dei kit viene svolta presso i distretti sanitari, si effettua solitamente un appuntamento prefissato, che sembra la modalità organizzativa più premiante in termini di adesione, sulla base delle evidenze emerse in studi randomizzati⁶⁶ in altri programmi di screening (mammografico e citologico).

Le lettere di invito andrebbero firmate dal medico di medicina generale. Molti dati indicano infatti che il coinvolgimento del medico di medicina generale ha un effetto positivo sull'adesione all'invito⁶⁷⁻⁶⁹. La consegna del kit agli utenti può essere svolta:

- ❖ presso i distretti sanitari
- ❖ dal medico di medicina generale nel suo ambulatorio
- ❖ presso le farmacie
- ❖ con invio postale del kit (nel trial Score2 questa modalità non sembra aver avuto un effetto significativo sull'adesione; tuttavia può rispondere a esigenze organizzative locali)⁵⁴.

Gli operatori addetti alla consegna dei kit devono porre particolare attenzione alla chiarezza delle istruzioni per il campionamento da parte dell'utente, per ridurre al minimo il numero dei test inadeguati.

4.1.2. **Riconsegna, trasporto e conservazione dei campioni**

La riconsegna dei campioni fecali può essere svolta predisponendo appositi contenitori in sedi prescelte da cui i campioni devono essere periodicamente trasportati al laboratorio, oppure stoccati temporaneamente in ambiente refrigerato (4 °C) in attesa dell'invio al laboratorio. In questo caso, la riconsegna non richiede necessariamente l'assistenza del personale. In alternativa, l'accettazione dei campioni fecali riconsegnati dagli utenti viene svolta da operatori dedicati, in orari indicati al momento della consegna.

I campioni fecali sono stabili a temperatura ambiente per un massimo di 4 giorni, mentre in ambiente refrigerato (4 °C) il periodo di stabilità è di almeno 7 giorni. Si raccomanda un traspor-

to al laboratorio ogni due-tre volte alla settimana, in contenitori refrigerati.

4.1.3. Aspetti di laboratorio

Si raccomanda di utilizzare test immunochimici validati in ambito di screening, per il miglior rapporto sensibilità-specificità rispetto al tradizionale test al guaiaco (vedi paragrafo 3.1.1). Per gli aspetti tecnici relativi alla metodica, si veda l'allegato 5, "Dettagli tecnici del test di agglutinazione al lattice per la determinazione del Sof".

4.1.4. Consenso informato

Si rimanda alla sezione generale relativa alla comunicazione (sezione prima, par. 8), con i soggetti invitati allo screening per quanto riguarda gli argomenti da trattare, che devono prevedere una discussione non solo dei vantaggi, ma anche dei possibili rischi e dei limiti della procedura di screening proposta.

4.1.5. Comunicazione dell'esito

Alle persone con esito negativo al Sof viene inviata per posta una lettera di risposta, con il consiglio di ripetere il test ogni due anni.

Se l'esito è positivo, si raccomanda di effettuare una Ct e, in caso di mancato completamento dell'indagine colonscopica, di visualizzare la parte restante del viscere mediante radiografia a doppio contrasto del colon. I pazienti positivi al Sof devono essere contattati, per telefono o per lettera, e informati della necessità di ulteriori approfondimenti. Particolare attenzione dovrà essere posta agli aspetti comunicativi di questa fase, per contenere l'ansia indotta dal richiamo. Al termine del percorso diagnostico, il paziente riceverà un referto contenente le conclusioni diagnostiche, le eventuali terapie conservative effettuate e il consiglio per ulteriori controlli o terapie. Va raccomandato al paziente di portare il referto al proprio medico di medicina generale, per concordare eventuali passaggi successivi.

4.1.6. Requisiti di qualità della colonscopia

Si veda quanto segue al paragrafo 4.2, "Programma di screening con Rss".

4.1.7. Indicatori per il monitoraggio di programmi di screening con Sof

Nell'ambito del Gruppo italiano screening tumori coloretali (Giscor) è in corso la valutazione di una proposta di indicatori e relativi standard per lo screening sia con Sof sia con Rss. Attualmente alcune Regioni, come il Piemonte e la Toscana, hanno adottato una serie di indicatori e standard (vedere l'allegato 6, "Indicatori di qualità e relativi standard adottati in alcune Regione italiane").

4.2. Programma di screening con Rss

4.2.1. Invito (vedere anche l'allegato 4, "La compliance nello screening del carcinoma coloretale")

Nei trial europei^{44, 45, 54, 70} le persone vengono invitate con una lettera di invito personale, contenente l'offerta di un appuntamento prefissato da confermare. È previsto anche il coinvolgimento del medico di famiglia. Anche se non ci sono evidenze dirette dell'efficacia di questa modalità di invito per lo screening sigmoidoscopico, esiste per altri programmi di screening

(mammografico e citologico). Alle persone che non rispondono al primo invito viene inviato un reinviato dopo 45 giorni.

I risultati dello studio Score2⁵⁴ indicano che in Italia la partecipazione a un programma di screening sigmoidoscopico non sarebbe sostanzialmente inferiore a quella ottenibile proponendo il Sof, almeno nelle aree interessate dallo studio (Centro-Nord).

Inoltre, l'accettabilità dei test è influenzata anche dal contesto in cui viene proposto, così come dalla cultura e dai valori delle popolazioni interessate. Nello studio condotto in un ambulatorio di medicina generale inglese⁷¹, il fatto che fosse il medico stesso a eseguire la Fs spiega probabilmente la maggiore adesione all'invito (46.6%) rispetto al Sof (31.6%). In uno studio australiano, la compliance registrata allo screening con Rss è stata del 12%⁷². Uno studio svedese ha registrato un 10% di adesione in più allo screening con Sof rispetto a quello con Rss⁵¹, mentre in un altro studio di confronto condotto in Danimarca la rispondenza era superiore del 25% nel braccio in cui veniva proposto il solo Sof, rispetto a quello in cui il Sof veniva proposto insieme alla Rss⁵³. In un trial randomizzato italiano condotto su una popolazione di 3000 soggetti sono stati registrati tassi di adesione piuttosto bassi sia alla Rss sia al Sof, rispettivamente del 7% e del 17,2%⁷³.

4.2.2. Preparazione

Nello studio inglese di confronto tra la combinazione di Rss e Sof con il solo Sof⁵⁰ e nei trial europei in corso^{44-46, 54}, la preparazione utilizzata consiste in un singolo clistere autosomministrato una o due ore prima del test, oppure effettuato presso il centro di gastroenterologia in cui viene effettuato l'esame.

In studi di grosse dimensioni, la preparazione orale associata a un clistere un'ora prima dell'esame⁷⁴, la somministrazione di due clisteri⁷⁵ o la sola preparazione orale⁷⁶ non si sono rivelati più efficaci o più accettabili per i pazienti, rispetto al clistere singolo, nel favorire un'adeguata preparazione intestinale. Certamente, l'accettabilità delle diverse procedure di preparazione intestinale dipende anche da fattori culturali: la scelta va fatta quindi anche tenendo conto del possibile impatto sull'adesione dei pazienti invitati.

I risultati degli studi randomizzati condotti nell'ambito del trial inglese e di quello italiano forniscono buone evidenze a favore della raccomandazione di utilizzare, nell'ambito di un programma di screening con Rss, un clistere singolo autosomministrato, entro due ore dall'ora prevista per l'esame.

La percentuale attesa di soggetti con preparazione non adeguata dovrebbe aggirarsi attorno al 12%. In questi casi potrebbe essere utile la soluzione di Peg da 2 litri.

4.2.3. Criteri di esclusione

I criteri di esclusione comunemente adottati negli studi in corso e nei programmi di screening di popolazione comprendono:

- ❖ familiarità di grado maggiore (due parenti consanguinei di primo grado con neoplasia intestinale oppure uno di età inferiore a 60 anni). In questo caso è indicata la colonscopia
- ❖ precedente diagnosi di Ccr. In questo caso è indicata la colonscopia
- ❖ anamnesi positiva per adenomi o polipi coloretali e malattia infiammatoria cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa). In questo caso è indicata la colonscopia
- ❖ colonscopia o Rss effettuata nel corso degli ultimi 5 anni, se completa e pulita
- ❖ test per la ricerca del Sof effettuato negli ultimi 2 anni

- ❖ malattia gravemente invalidante o terminale
- ❖ sintomi psichiatrici gravi, o comunque incapacità di esprimere un consenso informato
- ❖ decesso o emigrazione.

L'uso di anticoagulanti e antiaggreganti non costituisce un criterio di esclusione. In questi casi, non solo non vanno sospesi i trattamenti, ma non vanno neanche fatte biopsie o polipectomie. Se si riscontrano dei polipi, è indicata la colonscopia. In questo caso vanno sospesi, ed eventualmente sostituiti, gli anticoagulanti e gli antiaggreganti (per le indicazioni specifiche, si veda l'allegato 7, "Gestione della terapia con anticoagulanti orali (Tao) nei pazienti che devono eseguire colonscopia ed eventuale polipectomia").

Nella Rss senza biopsie né polipectomie non è necessaria la profilassi antibiotica nel caso di cardiopatia.

4.2.4. Informazioni per l'utente e consenso informato

Si rimanda alla sezione generale relativa alla comunicazione (sezione prima, par. 8) con i soggetti invitati allo screening per quanto riguarda gli argomenti da trattare, che devono prevedere una discussione non solo dei vantaggi, ma anche dei possibili rischi e dei limiti della procedura di screening proposta.

4.2.5. Requisiti dell'ambulatorio endoscopico

Si raccomanda di effettuare le sedute di screening in ambienti e sessioni appositamente dedicati, con i seguenti requisiti:

- ❖ numero di infermieri professionali di endoscopia digestiva sufficiente per poter far fronte alle necessità di procedure endoscopiche operative
- ❖ protocolli e personale per la decontaminazione, pulizia e disinfezione di ambienti, strumenti e accessori, con modalità definite di monitoraggio delle contaminazioni degli strumenti e di controllo delle procedure. Inoltre, il personale addetto a queste funzioni deve essere specificamente formato in proposito
- ❖ protocolli per lo stoccaggio di strumenti e accessori
- ❖ procedure di collegamento funzionale con una struttura idonea per una gestione efficace di eventuali complicanze, situata a una distanza compatibile.

Inoltre, devono essere predisposti protocolli relativi a:

- ❖ modalità di acquisizione del consenso informato
- ❖ modalità di compilazione del referto endoscopico
- ❖ modalità di esecuzione delle eventuali procedure operative
- ❖ modalità di registrazione delle complicanze
- ❖ modalità di interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria delle attrezzature e degli impianti
- ❖ modalità di accesso a esami di approfondimento
- ❖ modalità di follow-up nei pazienti con patologia del colon.

Per quanta riguarda le strutture e attrezzature necessarie per eseguire la sigmoidoscopia, ogni

laboratorio deve disporre dei seguenti strumenti:

- ❖ colonscopi o sigmoidoscopi, video o fibro (a questo proposito si raccomanda che i centri di riferimento per la formazione degli operatori siano dotati di apparecchiature di videoendoscopia moderne e abbiano la strumentazione necessaria a registrare gli esami, a fini di valutazione)
- ❖ fonti di luce
- ❖ aspiratori
- ❖ elettrobisturi
- ❖ lavaendoscopi
- ❖ carrello per emergenze (farmaci, ecg, defibrillatore, Ambu, cannule laringee, ecc)
- ❖ adeguata dotazione di accessori endoscopici.

Ogni anno il centro deve effettuare un numero adeguato (almeno 1000) di procedure oggetto dello screening e deve garantire una collaborazione multidisciplinare con gli anatomopatologi e i chirurghi.

Il centro di endoscopia digestiva per lo screening deve inoltre garantire il rispetto delle norme di sicurezza, secondo la normativa vigente^C.

4.2.6. Esecuzione della rettosigmoidoscopia

Di norma, la Rss non prevede sedazione. In un percorso di screening è necessario porre molta attenzione alla qualità delle prestazioni fornite in ogni loro aspetto. Si è cercato di definire alcuni dei principali momenti della procedura endoscopica:

- ❖ prima di procedere con l'esame, si deve essere ottenuto il consenso informato
- ❖ per garantire la qualità dell'indagine, bisogna garantirne anche la completezza, ovvero bisogna raggiungere almeno il passaggio dal colon discendente al sigma. In caso di mancato completamento, vanno indicate le motivazioni e il punto raggiunto
- ❖ se tecnicamente possibile e in assenza di controindicazioni, l'asportazione dei polipi deve essere eseguita, per le lesioni di dimensioni inferiori a 10 mm, durante l'indagine che li ha diagnosticati, senza determinare preventivamente i parametri emocoagulativi
- ❖ l'asportazione di polipi di diametro uguale o superiore a 1 cm viene generalmente rimandata alla colonscopia
- ❖ per l'asportazione di polipi inferiori a 6 mm è preferibile il metodo con ansa a freddo, mentre per polipi di dimensioni maggiori o uguali a 6 mm è preferibile l'ansa diatermica.

c) Gli impianti elettrici devono sottostare alla norma CEI 64-4 ("Impianti elettrici in locali adibiti a uso medico") e alla norma CEI 64-13 ("Guida alla norma CEI 64-4: Impianti elettrici in locali adibiti a uso medico"), ovvero devono possedere i seguenti requisiti:

- presenza di una cappa aspirante nella sala adibita alla pulizia e disinfezione degli strumenti e allo smaltimento dei materiali
- conformità alle norme vigenti per il materiale elettromedicale
- precauzioni antistatiche adeguate nei locali in cui si fa uso contemporaneo di apparecchiature elettromedicali, bisturi elettrici e gas infiammabili
- adeguate misure di protezione e abbigliamento protettivo in presenza di vapori, rischi biologici e apparecchi radiologici.

4.2.7. Comunicazione dell'esito

Al termine dell'esame, gli assistiti con esito negativo riceveranno una lettera di risposta in cui sarà indicata l'estensione raggiunta dall'esame e la negatività del test per la presenza di lesioni neoplastiche o preneoplastiche. In caso di esito non negativo, a seconda della motivazione, saranno seguite le seguenti procedure:

- ❖ preparazione inadeguata, assenza di polipi: assegnazione di un nuovo appuntamento, con indicazione delle procedure da seguire e consegna del materiale per la preparazione (clisma o altro prodotto, quando indicato dal centro di endoscopia). In questi casi, la scelta di ripetere l'esame può essere valutata con il paziente, in relazione all'estensione dell'esame e all'effettiva possibilità di valutare la presenza di lesioni. Il giudizio sulla preparazione potrebbe essere reso più dettagliato in questi casi prevedendo di esplicitare, sia sulla scheda sia al paziente, l'estensione dell'esame (come già avviene) oppure le dimensioni massime di eventuali lesioni che potrebbero non essere state viste
- ❖ preparazione inadeguata, presenza di polipi: assegnazione di un appuntamento per una colonscopia, con indicazione delle procedure da seguire e consegna del materiale per la preparazione
- ❖ preparazione insufficiente, impossibilità di eseguire l'esame: assegnazione di un nuovo appuntamento, con indicazione delle procedure da seguire e consegna del materiale per la preparazione (clisma o altro prodotto, quando indicato dal centro di endoscopia)
- ❖ asportazione di polipi: indicazioni per il ritiro del referto. Nel caso di Rss in cui vi sia indicazione a una colonscopia sulla base dell'esito istologico, al momento del ritiro sarà fissato un appuntamento per la Ct, con indicazione delle procedure da seguire e consegna del materiale per la preparazione
- ❖ indicazione immediata alla colonscopia: assegnazione di un appuntamento, consegna del materiale per la preparazione.

4.2.8. Dati registrati per ciascun esame

Il referto dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- ❖ dati anagrafici completi
- ❖ qualità della pulizia intestinale (buona o ottimale, sufficiente o meno che ottimale, insufficiente o inadeguata, visione impossibile)^d
- ❖ raggiungimento del passaggio tra sigma e colon discendente. In caso di esame incompleto, indicare il punto raggiunto e il motivo dell'interruzione
- ❖ lesioni individuate: descrizione, dimensioni e sede
- ❖ manovre eseguite con indicazione degli accessori utilizzati

d) La descrizione della preparazione deve essere rigorosa:

- ottimale: la superficie della mucosa è completamente visibile
- meno che ottimale: permangono residui fecali, ma è possibile visualizzare la superficie della mucosa (eventuali residui fecali possono essere completamente aspirati o spostati, consentendo la visione in ogni segmento)
- inadeguata: la porzione di mucosa visualizzabile è inferiore al 20% della superficie dei segmenti esaminati (l'esame va ripetuto)
- impossibile: è impossibile effettuare l'esame, data la scarsa igiene personale del paziente.

- ❖ eventuali complicanze^e
- ❖ eventuali indicazioni ad approfondimenti (se impossibili nell'immediato, specificarli alla consegna del referto istologico)
- ❖ operatori.

Tutte queste informazioni, registrate su un modello standardizzato, sono contenute nel referto completo dell'esame, archiviato presso il centro di screening e consegnato in copia ai pazienti che eventualmente lo richiedano.

4.2.9. Indicazioni alla colonscopia

Sono da inviare alla Ct tutti i pazienti per i quali si verifichi almeno una delle seguenti condizioni (per i criteri restrittivi, vedere indicazioni altro paragrafo):

- ❖ tipo villosa o tubulo-villosa
- ❖ displasia grave o lesione maligna
- ❖ almeno 3 adenomi
- ❖ adenoma di diametro superiore a 9 mm.

Il referto istologico verrà consegnato al paziente da un medico del centro, che fornirà anche indicazioni per eventuali approfondimenti. Sarà istituito un registro di consegna degli esiti, da far firmare ai pazienti al ritiro del referto.

In caso di mancato ritiro, dopo ripetuti tentativi di fissare un incontro, una copia del referto e dell'esito istologico verranno comunque inviati sia all'unità di coordinamento, sia al domicilio del paziente, per posta. In questo modo, si garantisce che l'esito dell'esame venga comunicato anche a quei pazienti che non si presentano a ritirarlo. Inoltre, va raccomandato al paziente di portare il referto al proprio medico di medicina generale, per concordare eventuali passaggi successivi.

4.2.10. Indicatori per il monitoraggio di programmi di screening con Rss

Il Gruppo italiano screening tumori coloretali (Giscor) sta valutando una proposta di indicatori e relativi standard per lo screening sia con Sof sia con Rss. Attualmente, alcune Regioni, come il Piemonte e la Toscana, hanno adottato una serie di indicatori e standard (vedere anche l'allegato 6, "Indicatori di qualità e relativi standard adottati in alcune Regione italiane").

4.3. Effettuazione della colonscopia totale

Di seguito vengono descritti alcuni aspetti tecnici e organizzativi ritenuti strategici per ottimizzare la compliance e l'efficacia della colonscopia nella diagnosi precoce individuale, nella sorveglianza di soggetti ad alto rischio e come test di approfondimento nell'ambito di programmi di screening.

^e) Gli effetti collaterali immediati e le complicanze immediate andranno riportati nelle schede di refertazione endoscopica. A tutte le persone che si sottopongono a Rss, sarà richiesto, con un documento allegato al referto, di riferire eventuali effetti collaterali o complicanze comparse nei giorni successivi allo screening.

4.3.1. Appuntamenti

Il contatto con la struttura endoscopica deve essere facile. In un contesto di screening, si raccomanda di fissare un appuntamento al momento dell'indicazione all'esame. Il candidato all'esame deve disporre del numero di telefono diretto del servizio presso cui eseguirà l'esame e deve avere la possibilità di fare eventuali colloqui preliminari con i medici del centro di screening. Si raccomanda inoltre di prevedere sessioni dedicate.

4.3.2. Consenso informato

Si rimanda alla sezione generale relativa alla comunicazione con i soggetti invitati allo screening (sezione prima, par. 8) per quanto riguarda gli argomenti da trattare, che devono prevedere una discussione non solo dei vantaggi, ma anche dei possibili rischi e limiti della procedura proposta.

4.3.3. Criteri istologici

I criteri istologici devono essere preventivamente concordati con il laboratorio di riferimento ed essere omogenei e coerenti con i protocolli internazionali.

4.3.4. Raccolta dei dati

Ogni programma deve prevedere una modalità standard di registrazione dei dati, che consenta di verificare il raggiungimento degli standard di qualità elencati al punto seguente.

4.3.5. Standard di qualità

- ❖ Raggiungimento del cieco almeno nell'85% dei casi (accettabile) e, meglio, al di sopra del 90% dei casi (desiderabile).
- ❖ In caso di mancato completamento, vanno indicati i motivi e il punto raggiunto, e va consigliato un secondo approccio diagnostico, endoscopico o radiologico.
- ❖ Il tempo di uscita dello strumento deve essere almeno di 6-10 minuti.
- ❖ Il paziente va sollecitato a fare un'accurata preparazione intestinale. In caso di preparazione insufficiente, l'esame va ripetuto, personalizzando eventualmente la preparazione.
- ❖ Positività per polipi in almeno il 15% tra i pazienti asintomatici.
- ❖ Registrare eventuali complicanze (almeno la perforazione e l'emorragia), comprese quelle legate alla sedazione.
- ❖ Tramite appositi questionari, si dovrebbe misurare il grado di soddisfazione dei pazienti, che dovrebbero avere anche la possibilità di effettuare segnalazioni e reclami.
- ❖ Valutazione della classe Asa: vanno definiti dei protocolli di comportamento da applicare in caso di pazienti che abbiano bisogno della profilassi antibiotica (vedere anche l'allegato 8, "Indicazioni alla profilassi antibiotica") o della terapia anticoagulante (vedere anche l'allegato 7, "Gestione della terapia con anticoagulanti orali (Tao) nei pazienti che devono eseguire colonscopia ed eventuale polipectomia").
- ❖ Valutazione di quanti e quali polipi asportare subito: se tecnicamente possibile, l'asportazione dei polipi va eseguita sempre completamente, nel corso dell'indagine in cui sono stati individuati. Se non è possibile, per motivi clinici o morfologici, si consiglia un secondo approccio endoscopico, con modalità organizzative diverse. In alternativa, si configura una fase intermedia in attesa della tipizzazione istologica delle biopsie multiple (eventualmente anche macro) del polipo in esame. I polipi resecati devono essere recuperati per l'esame istologico in almeno il 95% dei casi.

- ❖ È importante porre molta attenzione alla comunicazione con il paziente, per evitare inutili allarmismi.

Il centro di endoscopia digestiva per lo screening deve inoltre garantire le norme di sicurezza, secondo la normativa vigente (vedere nota "c", par. 4.2.5, "Requisiti dell'ambulatorio endoscopico"). Inoltre, dovrebbe rispettare le seguenti condizioni:

- ❖ disporre di sale endoscopiche in grado di lavorare contemporaneamente, con gli stessi criteri di sicurezza e qualità
- ❖ consentire di effettuare, quando necessario, la sedazione cosciente o profonda (con disponibilità di personale, farmaci, spazi, sistemi di monitoraggio e protocolli per la sorveglianza prima della dimissione)
- ❖ disporre, quando necessario, di un anestesista per il monitoraggio della sedazione e per l'endoscopia in urgenza. A questo proposito, la struttura dev'essere collegata a un'unità di rianimazione facilmente accessibile.

4.3.6. Sedazione

Per favorire la partecipazione delle persone a questa procedura, bisogna cercare di ridurre la possibilità di avvertire dolore nel corso dell'esame. Prima dell'esame, si raccomanda di discutere con il paziente l'eventualità della sedazione. Per aspetti tecnici e procedure raccomandate per la sedazione nello screening, si veda l'allegato 9, "La sedazione nella colonscopia di screening".

5. Follow-up delle neoplasie del colon retto

Ai fini della sorveglianza, i polipi non recuperati vanno considerati in base al numero e alla grandezza. Trattandosi generalmente di lesioni di piccole dimensioni (inferiori a 10 mm), un follow up può essere indicato solo nei casi in cui i polipi persi siano almeno 3. Se il polipo perso è di dimensioni uguali o superiori a 10 mm, è comunque indicato un follow-up di 3 anni.

- ❖ In caso di asportazione di 1 o 2 adenomi di diametro inferiore a 10 mm, il controllo endoscopico non va fatto prima di 5-10 anni.
- ❖ In caso di asportazione di 3 o più adenomi, oppure di almeno un adenoma di dimensioni superiori a 10 mm, o con displasia severa o con componente villosa, il controllo va effettuato dopo 3 anni; se a 3 anni il controllo risulta negativo, quello successivo andrà fatto a distanza di 5 anni.
- ❖ In caso di polipo serrato, valgono le modalità di controllo indicate in caso di adenoma avanzato.
- ❖ In caso di incertezza sulla completezza delle polipectomie, a causa del numero elevato di polipi o dell'incompleta pulizia del colon, la colonscopia va ripetuta entro un anno.
- ❖ In caso di polipectomia incompleta di una singola lesione, l'intervallo va valutato caso per caso.
- ❖ In caso di polipi iperplastici, non si consiglia un controllo endoscopico. Nel caso si riscontri un polipo iperplastico di dimensioni superiori a 10 mm, oppure un certo numero di polipi iperplastici di dimensioni superiori a 20 mm, si consiglia un controllo endoscopico a 5 anni.
- ❖ Il carcinoma intramucoso (che non supera cioè la *muscularis mucosae*) viene considerato

privo di malignità biologica e non richiede ulteriori trattamenti, ma soltanto controlli analoghi a quelli indicati per gli adenomi ad alto rischio. In accordo con quanto definito dai patologi, i termini "carcinoma intramucoso" e "carcinoma *in situ*" vanno abbandonati e sostituiti con la definizione comune di "displasia ad alto grado".

- ✦ In caso di polipi cancerizzati con aree di carcinoma invasivo che superi la *muscularis mucosae* e si estenda alla sottomucosa, vanno trattati come gli adenomi, a patto che siano rispettati i criteri di non invasività elencati nella tabella 3.
- ✦ Per i pazienti operati per Ccr, il controllo va effettuato a distanza di 6 mesi in caso di indagini preoperatorie incomplete, poi a distanza di 3 anni. Se l'esito è negativo, il controllo successivo va fatto a distanza di 5 anni. In caso di neoplasie del retto, il primo controllo va fatto a distanza di un anno dall'intervento chirurgico, per il controllo dell'anastomosi.
- ✦ La durata della sorveglianza endoscopica dipende anche dalle condizioni generali del paziente e dalle sue aspettative di vita. In ogni caso, la decisione di interrompere il follow up deve essere condivisa da medico e paziente.

1. Livello di infiltrazione del peduncolo: terzo superficiale, medio e profondo. Nei polipi sessili va sempre considerato profondo.
2. Stato del margine di resezione endoscopica: viene considerato indenne se l'infiltrazione non arriva a 1mm dal margine.
3. Grado istologico di differenziazione del carcinoma: grado I vs grado III.
4. Presenza di embolizzazione neoplastica, linfatica o venosa.
5. Rapporto quantitativo tra il tessuto adenomatoso e il carcinoma. Lesioni con piccoli focolai di carcinoma invasivo hanno un potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo.

Tabella 3 - Parametri istologici predittivi del rischio di metastasi linfonodali (invasività)

6. Nuove Strategie

6.1. Dna fecale

Sono in corso studi promettenti sull'impiego di marcatori molecolari nelle feci. Sappiamo infatti che le cellule neoplastiche vengono rilasciate abbondantemente nel lume colico e che il Dna recuperato dalle feci può essere analizzato. Tuttavia, i dati a disposizione sono ancora preliminari. In futuro saranno necessari studi ulteriori per valutare l'eventuale utilizzo di biomarcatori come test di screening primario o di triage dopo test immunochimico (Sof) per l'invio al secondo livello.

6.2. Colonscopia virtuale (Cv)

Allo stesso modo, la possibilità di impiegare la Cv come test primario per lo screening del Ccr sta suscitando un interesse sempre maggiore, anche grazie ai continui miglioramenti della tecnica. Anche in questo campo, però, sono necessari ulteriori studi per valutare sensibilità e specificità della Cv rispetto alla colonscopia tradizionale, ma anche l'eventuale impatto sui costi individuali e sociali nell'ambito di un programma di screening.

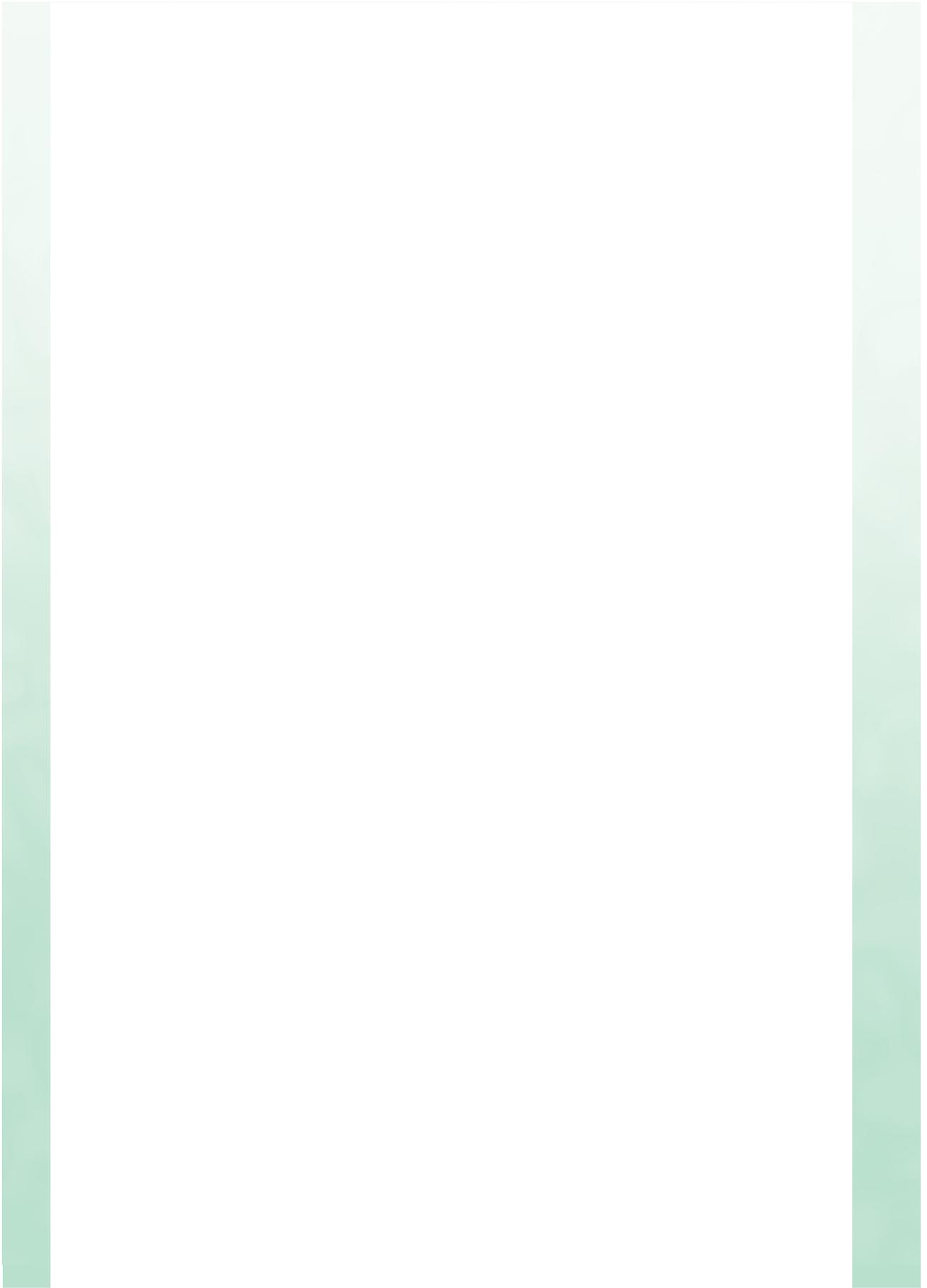
7. Riferimenti

- ¹ *Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati*. Decima revisione (Icd-10). Organizzazione mondiale della sanità, Ginevra.
- ² J. Ferlay et al, "Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide". Iarc CancerBase n. 5, versione 2.0. IarcPress, Lione, 2004 (www-dep.iarc.fr).
- ³ Falcini F., Ponz de Leon M., "Tumore del colon-retto". In: E. Crocetti et al, "Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei registri tumori (1986-1997)". *Epidemiologia & Prevenzione*, 2006; 30 (1), Suppl. 2: 36-41.
- ⁴ Airt Working Group, "I tumori in Italia – Rapporto 2006". *Epidemiologia & Prevenzione*, 2001; 25 (3): 90 - 113.
- ⁵ Sant M. et al and the Eurocare working group, "Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994 results and commentary". *Annals of Oncology*, 2003; 14: 61-118.
- ⁶ Rosso S. et al, "Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori". *Epidemiologia & Prevenzione*, 2001; 25 (3): 90 - 113.
- ⁷ Faivre J. et al, "Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study". *Gastroenterology*, 2004; 126(7): 1674-80.
- ⁸ Hardcastle J. et al, "Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer". *Lancet*, 1996; 348: 1472-7.
- ⁹ Jorgensen O. et al, "A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds". *Gut*, 2002; 50(1): 29-32.
- ¹⁰ Kronborg O. et al, "Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test". *Lancet*, 1996; 348: 1467-71.
- ¹¹ Mandel J. et al, "Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood". *New England Journal of Medicine*, 1993; 328: 1365-71.
- ¹² Mandel J. et al, "The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer". *New England Journal of Medicine*, 2000; 343: 1603-7.
- ¹³ Mandel J. et al, "Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood". *Journal of the National Cancer Institute*, 1999; 91(5): 434-7.
- ¹⁴ Scholefield J. et al, "Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial". *Gut*, 2002; 50(6): 840-4.
- ¹⁵ Bertario L. et al, "Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study". *European Journal of Cancer*, 1999; 35: 973-7.
- ¹⁶ Cotterchio M. et al, "Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry". *Cancer Causes and Control*, 2005; 16: 865-875.
- ¹⁷ Faivre J. et al, "Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study". *British Journal of Cancer*, 1999; 79: 680-3.
- ¹⁸ Lazovich D. et al, "A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood". *Journal of Medical Screening*, 1995; 2: 84-9.
- ¹⁹ Saito H. et al, "Reduction in risk of mortality by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study". *International Journal of Cancer*, 1995; 61: 465-9.
- ²⁰ Selby J. et al, "Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study". *Annals of Internal Medicine*, 1993; 118: 1-6.
- ²¹ Wahrendorf J. et al, "Effectiveness of colorectal cancer screening: result from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany". *European Journal of Cancer Prevention*,

- 1993; 2: 221-7.
- 22 Zappa M. et al, "Effect of faecal occult blood testing on colorectal cancer mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy". *International Journal of Cancer*, 1997; 73: 208-10.
 - 23 Towler B. et al, "Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult". *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2000; (2): CD001216.
 - 24 Allison J. et al, "A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening". *New England Journal of Medicine*, 1996; 334(3):155-9.
 - 25 Castiglione G. et al, "Immunochemical vs. guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer". *British Journal of Cancer*, 1996; 74(1):141-4.
 - 26 Castiglione G. et al, "Screening for colorectal CRC by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests". *Journal of Medical Screening*, 2000; 7: 35-7.
 - 27 Nakama H. et al, "Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study". *Journal of Medical Screening*, 1996; 3(2): 63-5.
 - 28 Petrelli N. et al, "Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program". *Surgical Oncology*, 1993; 3: 27-36.
 - 29 Zappa M. et al, "Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience". *International Journal of Cancer*, 2001; 92: 151-154.
 - 30 Morikawa T. et al, "Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the Asymptomatic Population". *Gastroenterology*, 2005; 129: 422-428.
 - 31 Crotta S. et al, "Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing: results in a northern Italian community". *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2004; 16: 33-37.
 - 32 Grazzini G. et al, "Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results". *European Journal of Cancer Prevention*, 2004; 13 (1): 19-26.
 - 33 Grazzini G. et al, "Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience". *Tumori*, 2000; 86: 384-8.
 - 34 Grazzini G. et al, "I programmi di screening coloretale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori". In: *I programmi di screening della Regione Toscana - Quinto*
 - 35 Zambelli A. et al, "Screening for colorectal cancer in Cremona province: preliminary results". *Digestive and Liver Disease*, 2004; 36 (Suppl 2): 324.
 - 36 Zorzi M. et al, "Screening for colorectal cancer in Italy: survey 2004". *Epidemiologia & Prevenzione*, 2006; 30 (1), Suppl 3: 39-48.
 - 37 Lewis J. et al, "Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy. A systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy". *Archives of Internal Medicine*, 2003; 163: 413-420.
 - 38 Müller A., "Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control-study of 32702 veterans". *Annals of Internal Medicine*, 1995; 123: 904-910.
 - 39 Kavanagh A. et al, "Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men". *Cancer Causes & Control*, 1998; 9(4): 455-62.
 - 40 Newcomb P. et al, "Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence". *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95(8): 622-5.
 - 41 Newcomb P. et al, "Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality". *Journal of the*

- National Cancer Institute*, 1992; 84: 1572-5.
- 42 Selby J. et al, "A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer". *New England Journal of Medicine*, 1992; 326: 653-7.
 - 43 Thiis-Evensen E. et al, "Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999; 34, 414-20.
 - 44 UK Flexible sigmoidoscopy trial investigators, "Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial". *Lancet*, 2002; 359(i): 1291-1300.
 - 45 Segnan N. et al, "Findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled Trial of 'Once-only Sigmoidoscopy' -SCORE". *Journal of the National Cancer Institute*, 2002; 94 (23): 1763-72.
 - 46 Gondal G. et al, "The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (Norccap) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2003; 38(6): 635-42.
 - 47 Weissfeld J. et al, "Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial". *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97 (13): 989-97.
 - 48 Lieberman D., Weiss D., "One time screening for CRC with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon". *New England Journal of Medicine*, 2001; 345 (8): 555-60.
 - 49 Atkin W. et al, "Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy". *Lancet*, 1993; 341: 736-740.
 - 50 Berry D. et al, "Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening". *British Journal of Surgery*, 1997; 84:1274-6.
 - 51 Brevinge H. et al, "Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population". *International Journal of Colorectal Disease*, 1997; 12: 291-5.
 - 52 Rasmussen M. et al, "Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomised study". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999; 34: 73-8.
 - 53 Rasmussen M. et al, "Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to once-only screening with flexible sigmoidoscopy and hemoccult-II". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2003; 1: 114-18.
 - 54 Segnan N. et al, "Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates". *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97(5): 347-57.
 - 55 Robinson R. et al, "Sigmoidoscopy and rectal biopsy: a survey of current UK practice". *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1996; 8: 149-51.
 - 56 Waye J. et al, "Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy". *Gastrointestinal Endoscopy clinics of North America*, 1996; 6: 343-77.
 - 57 Gondal G. et al, "Grading of distal colorectal adenomas as predictors for proximal colonic neoplasia and choice of endoscope in population screening: experience from the Norwegian Colorectal Cancer Prevention study (NORCCAP)". *Gut*, 2003; 52: 398-403.
 - 58 Senore C. et al, "Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy". *Disease of the Colon & Rectum*, 2004; 47:1331-40.
 - 59 Winawer S. et al, "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: The National

- Polyp Study Workgroup: *New England Journal of Medicine*, 1993; 329: 1977-81.
- 60 Walsh J., Terdiman J., "Colorectal cancer screening: scientific review." *Jama*, 2003; 289:1288-1296.
- 61 Seef L. et al, "Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States?" *Gastroenterology*, 2004; 127: 1661-9.
- 62 Dafnis G. et al, "Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden." *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001; 54: 302-309.
- 63 Bowles C. et al, "A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow?" *Gut*, 2004; 53: 277-283.
- 64 Ransohoff DF Colon Cancer Screening in 2005: Status and Challenges *Gastroenterology* 2005;128:1685-1695.
- 65 Singh H. et al, "Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies." *Jama*, 2006, 24; 295(20): 2366-73.
- 66 Segnan N. et al, "Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies." *Tumori*, 1998; 84: 348-353.
- 67 Cole S. et al, "Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner." *Journal of Medical Screening*, 2002; 9(4): 147-152.
- 68 Federici A. et al, "The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy)." *Cancer Causes and Control*, 2006; 17: 45-52.
- 69 Tazi M. et al, "Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988. to 1996." *Journal of Medical Screening*, 1997; 4(3): 147-51.
- 70 Bretthauer M. et al, "Design and management of a controlled population screening study of colorectal neoplasia. Attendance rates in the NORCCAP (Norwegian Colorectal Cancer Prevention)." *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 2002; 37 (5): 568-73.
- 71 Verne J. et al, "Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing." *British Medical Journal*, 1998; 317 (7152):182-5.
- 72 Olynyk J. et al, "Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in average-risk subjects: a community-based pilot project." *Medical Journal of Australia*, 1996; 165(2): 74-6.
- 73 Federici A. et al, "Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing faecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy." *Cancer Detection and Prevention*, 2006; 30: 347-353.
- 74 Fincher R. et al, "A comparison of bowel preparations for flexible sigmoidoscopy: oral magnesium citrate combined with oral bisacodyl, one hypertonic phosphate enema, or two hypertonic phosphate enemas." *American Journal of Gastroenterology*, 1999; 94(8): 2122-7.
- 75 Senore C. et al, "Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin." *Journal of Medical Screening*, 1996; 3: 72-78.
- 76 Atkin W. et al, "Single blind, randomized trial of efficacy and acceptability of oral picolax versus self-administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy." *British Medical Journal*, 2000; 320: 1054-9.



SCREENING E PROCESSO COMUNICATIVO. DOCUMENTO ELABORATO DALLA COMMISSIONE ONCOLOGICA NAZIONALE

La comunicazione negli screening è finalizzata ad aumentare la conoscenza e a promuovere cambiamenti nei comportamenti e negli atteggiamenti, favorendo il ricorso agli screening raccomandati. Il processo può essere suddiviso in diverse fasi, che vanno dalla definizione degli obiettivi fino alla valutazione.

Definire gli obiettivi

Il processo di comunicazione inizia con la descrizione dettagliata del problema^a. Successivamente bisogna chiarire gli scopi e definire gli obiettivi della comunicazione. Gli obiettivi specifici dovrebbero essere misurabili, realistici e con un orizzonte temporale ben delimitato. In questo modo si possono stabilire gli effetti che si vogliono ottenere e come valutarli. Inoltre, bisogna tenere conto di diversi fattori contestuali capaci di interferire con il processo di comunicazione:

- ❖ quanto il problema è legato a fattori ambientali
- ❖ quanto contribuiscono fattori biologici o comportamentali
- ❖ se altre organizzazioni conducono o progettano attività di comunicazione in questo campo
- ❖ come sono stati comunicati, in passato, i messaggi relativi al problema che si sta affrontando
- ❖ quali attività di comunicazione hanno funzionato in passato, anche a livello regionale o locale
- ❖ qual è il livello di conoscenza e quali sono gli atteggiamenti, le credenze e i comportamenti nella comunità target.

Identificare l'audience

Per sviluppare i messaggi e individuare i canali di comunicazione in modo appropriato occorre un'attenta analisi dell'audience. In alcuni casi basta una caratterizzazione di tipo demografico o sociale (età, sesso). Altre volte occorre considerare anche altri elementi, come per esempio il ruolo dei mass media (radio, riviste) o fattori psicologici (atteggiamenti, valori, opinioni).

Infine, si possono distinguere audience primarie e secondarie. L'audience primaria è costituita dai gruppi che bisogna raggiungere (per esempio, le donne di 50 e 64 anni), mentre l'audience secondaria è costituita dai gruppi che possono influenzare l'audience primaria, come per esempio i medici di famiglia.

Sviluppare un piano di comunicazione

Una volta stabiliti audience e obiettivi, bisogna scegliere le situazioni e i canali di comunicazione più idonei per raggiungere l'audience. Esiste un'ampia varietà di canali di comunicazione, da quelli interpersonali (assistenti sociali, educatori sanitari, interazione medico paziente, comunicazione nei luoghi di lavoro, parrocchie o altri luoghi di aggregazione) fino ai mass media (televisione, radio, internet, quotidiani, pubblicità postale, brochure, newsletter).

La selezione dei canali è una decisione cruciale, che può incidere fortemente sull'efficacia e sull'efficienza dei messaggi. L'uso di più canali diversi, purché appropriati, può aumentare la probabilità di raggiungere la popolazione bersaglio.

Le situazioni sono invece i luoghi in cui svolgere le attività di comunicazione rivolte all'audience selezionata: sale di attesa degli studi medici o di altre strutture sanitarie, negozi del parrucchiere, palestre, piscine, solo per citarne alcuni.

Mettere a punto e testare i concetti che compongono il messaggio

Una volta selezionati i canali, le situazioni e le attività, un passaggio cruciale per creare una comunicazione efficace è l'individuazione dei messaggi da inviare. Si tratta cioè di stabilire quali idee o concetti hanno le

a) Per esempio, nel caso dello screening per il cancro della mammella, il problema potrebbe essere definito così: "Le donne residenti in alcune Regioni e le donne che vivono condizioni di disagio sociale ed economico, incluse le donne immigrate, utilizzano i programmi di screening meno di quanto è raccomandato".

migliori possibilità di colpire e influenzare l'audience bersaglio. Questo processo inizia con la ricerca e il pretest, attraverso rassegne della letteratura, focus group, interviste dirette, in modo da identificare i bisogni informativi, il livello di consapevolezza sul problema, eventuali miti o disinformazione, paure, senso di invulnerabilità, ma anche cosa può funzionare per modificare i comportamenti e quali benefici motivano maggiormente l'audience.

I concetti sono idee alla base del messaggio, ma non sono ancora il messaggio. Per esempio, un concetto che potrebbe rivelarsi efficace per le donne tra i 50 e i 64 anni è il ruolo nella famiglia, puntando sull'altruismo: proteggere la loro salute è un bene non solo per loro stesse, ma anche per i figli.

Un altro punto da considerare è l'esistenza o meno di un accordo, in sede scientifica, sui contenuti che dovrebbe avere il messaggio. In caso di disaccordo, bisogna decidere se informare l'audience della mancanza di consenso o della controversia. Un punto delicato è stabilire quali sono i punti chiave essenziali da comunicare relativamente al problema (per esempio, età e intervalli raccomandati per lo screening^b).

Una volta preparata una prima stesura del concetto, grazie al pretest si può stabilire se funziona meglio di un altro per l'audience bersaglio e quali concetti dovrebbero essere eventualmente sviluppati in messaggi specifici.

Sviluppare un piano di promozione

Il piano di promozione, dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- ❖ essere coerente con gli obiettivi della comunicazione
- ❖ utilizzare più di un canale e più attività per lanciare i messaggi
- ❖ raggiungere audience secondarie che potrebbero contribuire a rinforzare i messaggi
- ❖ descrivere l'audience bersaglio, i canali, le situazioni e le attività usati, le modalità di distribuzione dei materiali e dell'informazione, ruoli e responsabilità.

Attuazione del piano

In questa fase bisogna garantire che i partner e le audience secondarie abbiano materiale sufficiente e definire le procedure per inviare tempestivamente materiali e informazioni.

Durante la fase di attuazione, bisogna valutare i seguenti elementi:

- ❖ partecipazione attiva dei mass media e dei partner alle attività di comunicazione
- ❖ arrivo dei messaggi e dei materiali alle audience bersaglio
- ❖ procedimento regolare dell'attività pianificata
- ❖ mantenimento delle spese entro i limiti di budget.

Il monitoraggio si può basare sulla misura della diffusione dei messaggi e sul grado di esposizione della popolazione target, attraverso sondaggi, numero di chiamate al numero verde, ecc. Nel monitoraggio è necessario misurare i seguenti parametri:

- ❖ dove e quando i messaggi sono pubblicati, inviati, diffusi
- ❖ con quale frequenza l'audience bersaglio è esposta ai messaggi
- ❖ chi sarà responsabile di ciascuna parte del processo di valutazione
- ❖ come si può correggere, in corso d'opera, il piano di promozione, in base ai risultati del monitoraggio.

Valutazione degli effetti

Mentre il monitoraggio fornisce indicazioni su quanto i messaggi sono stati inviati e ricevuti dall'audience bersaglio, la valutazione misura gli effetti della comunicazione sull'audience, per esempio quanto è aumentato l'arruolamento delle donne nello screening a seguito della comunicazione e quanto le donne arruolate continuano a sottoporsi regolarmente ai test di screening secondo gli intervalli raccomandati.

La valutazione è una fase costosa e complessa, al punto che può diventare quasi impossibile districare gli

b) Un esempio di messaggio accurato potrebbe essere: "C'è un accordo unanime tra gli scienziati sul fatto che le donne tra 25 e 64 anni dovrebbero effettuare un Pap test ogni tre anni. Il Pap test è quindi raccomandato ogni tre anni alle donne tra 25 e 64 anni".

effetti della comunicazione dagli effetti di altre componenti del programma. Per questo motivo può essere utile associare al piano di comunicazione dei consulenti esperti nella valutazione dei programmi. Collaborazioni di questo tipo possono garantire anche indipendenza di giudizio e quindi credibilità delle conclusioni.

La valutazione è composta da tre fasi successive: disegno, responsabilità per l'attuazione, diffusione dei risultati. Il disegno della valutazione dovrebbe partire dagli effetti attesi della comunicazione per definire quali dati rilevare e come per mostrare l'effetto dei messaggi sull'audience, indicando anche il tipo di analisi necessarie successivamente. Inoltre, il disegno dovrebbe consentire di misurare anche gli eventuali effetti inattesi (desiderabili o meno) delle attività di comunicazione.

ESTRATTO RELATIVO ALLO SCREENING MAMMOGRAFICO DELLE LINEE GUIDA CONCERNENTI LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSTICA E L'ASSISTENZA IN ONCOLOGIA, PUBBLICATE IN GAZZETTA UFFICIALE IL 2 MAGGIO 2001 (N. 100, S.O.).

[...]

2. **Attuazione del programma di screening mammografico**

In tutto il territorio nazionale è necessario attivare programmi di screening mammografico di alta qualità, indirizzati alle donne nelle fasce d'età a maggior rischio, compresa tra 50 e 69 anni. Per età inferiori ai 50 anni, sono in corso progetti dimostrativi (come per esempio Eurotrial-40) in diverse Regioni italiane per valutare flessibilità, controlli di qualità e specificità dello screening in questo gruppo di popolazione. Pertanto, le indicazioni provenienti dai progetti dimostrativi potranno essere la base per l'estensione dello screening nella fascia di età dai 40 ai 49 anni.

L'obiettivo principale di un programma di screening per il carcinoma della mammella è ottenere una riduzione significativa della mortalità specifica con il miglior rapporto costo beneficio.

Da studi condotti, si stima che un programma di screening mammografico, esteso a tutto il territorio nazionale, per la popolazione femminile di età compresa tra 50 e 69 anni, eviterebbe nell'arco di 30 anni circa 48.000 decessi per carcinoma mammario nelle donne oltre i 50 anni, raggiungendo una riduzione di mortalità intorno al 13,5% su tutte le età. Questo si tradurrebbe in un guadagno medio di 1650 vite per anno e di circa 14.500 anni di vita salvati nello stesso periodo.

Attuare un programma di screening mammografico articolato a livello regionale, che coinvolga gradualmente tutto il territorio nazionale, è una proposta concreta e percorribile. È però necessario verificare preliminarmente l'esistenza di strutture e personale e promuovere le condizioni di fattibilità, efficienza e qualità, secondo quanto noto. In base ad alcune stime di spesa, il costo medio annuo di un programma di screening mammografico rivolto alle 6.700.000 donne in età compresa fra 50 e 69 anni, con periodicità biennale, è stimabile in un range compreso tra 93,6 e 107,1 miliardi di lire l'anno. Questo importo corrisponde a circa lo 0,2 % della spesa sanitaria nazionale, cioè a circa 3000 lire pro-capite e quindi a meno del 5% delle risorse pro-capite, assegnate dal fondo nazionale alle Regioni per le attività di prevenzione.

Rapportando il costo ai dati di efficacia sopra riportati, si può stimare su un lungo periodo (30 anni) un costo medio compreso fra 6,6 e 11,5 milioni di lire per anno di vita salvato e tra 60 e 90 milioni per vita salvata. Questo intervento sanitario, se ben organizzato, gestito e controllato, presenta quindi un rapporto costo-benefici verosimilmente più vantaggioso rispetto ad altri interventi già offerti alla popolazione italiana. La richiesta spontanea di esami senologici di controllo è in forte crescita nel nostro Paese e rappresenta comunque una spesa in atto, con un rapporto costi-benefici presumibilmente peggiore di quello ottenibile con un programma nazionale ben organizzato.

Nell'attuare il programma di screening, occorre adottare i criteri illustrati nelle seguenti proposte operative.

2.1. **Test di screening**

Mammografia convenzionale in due proiezioni a intervallo biennale.

2.2. **Copertura della popolazione bersaglio**

Si raccomanda di ottenere una copertura di almeno il 70% delle donne residenti nell'area, di età compresa tra 50 e 69 anni, rispetto all'esecuzione di una mammografia ogni due anni.

2.3. **Analisi delle risorse disponibili o acquisibili.**

Presenza nell'area di competenza di:

- ❖ strutture mammografiche
- ❖ personale tecnico opportunamente formato per l'esecuzione degli esami mammografici
- ❖ medici radiologi opportunamente formati per la lettura di mammografie da screening
- ❖ struttura senologica di secondo livello presso cui poter eseguire gli esami di approfondimento sug-

- ❖ geriti dallo screening
- ❖ laboratorio di citologia, istologia e patologia per la lettura dei preparati citologici (su agoaspirato) e istologici (biopsie e trattamenti chirurgici)
- ❖ strutture chirurgiche, radioterapiche e oncologiche in grado di garantire diagnosi e terapie adeguate a tutte le donne che vi saranno indirizzate in seguito allo screening.

2.4. Bacino d'utenza e tipologia delle unità operative per lo screening

Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse umane e strumentali, è necessario definire un numero medio annuo di test di screening, tenendo conto che volumi di attività bassi favoriscono gli sprechi e non consentono di diagnosticare un numero sufficiente di casi, mentre un'eccessiva centralizzazione può comportare difficoltà di accesso per la popolazione. È necessario che all'attività di screening radiologico sia connessa, organizzativamente e strutturalmente, un'unità di senologia per gli esami di approfondimento diagnostico sui casi selezionati allo screening.

Per definire il rapporto tra mammografi fissi e mobili, la dimensione della popolazione generale, il bacino di utenza di ogni unità di mammografia, bisogna tenere conto che circa il 30% della popolazione italiana vive in aree agricole e il rimanente 70% in aree urbane, di cui circa il 25% in città con almeno 500 mila abitanti.

In generale i centri di screening tipo potrebbero essere dotati di 2-3 mammografi (di cui almeno uno fisso e dotato di un microfuoco) e degli altri strumenti necessari per gli approfondimenti diagnostici dei casi positivi al test (ecografia, citologia, ecc).

Il volume di attività dovrebbe essere compreso tra 10 mila e 20 mila esami all'anno e il bacino di utenza servito tra i 200 mila e i 500 mila abitanti. Il personale deve essere quantificato in funzione dell'accesso dell'utenza (ad esempio, eventuale apertura nelle ore preserali e il sabato mattina) e dell'utilizzo delle strutture disponibili nell'arco di tutta la giornata. È quindi preferibile prevedere dei doppi turni.

In accordo con le linee guida europee, nei casi inviati a biopsia chirurgica si raccomanda di effettuare gli approfondimenti prevedendo l'integrazione funzionale dei servizi coinvolti nei percorsi diagnostici e terapeutici di interesse senologico, con la diretta partecipazione del radiologo incaricato della refertazione degli esami del programma di screening. Bisogna infatti tenere conto dell'importanza degli approfondimenti diagnostici, per ottenere un'elevata predittività per carcinoma.

2.5. Struttura e gestione dei programmi di screening

Le Asl e le strutture sanitarie identificate concorrono alla programmazione e attuazione degli screening oncologici, secondo le competenze specifiche. In particolare l'Asl, a cui compete di garantire i livelli di assistenza definiti dalla programmazione sanitaria nazionale e regionale, ha il compito di:

- ❖ promuovere, nell'ambito territoriale di competenza i programmi di screening, coerenti con il contesto epidemiologico e scientifico e le linee di indirizzo regionali, nazionali e internazionali
- ❖ assicurare le risorse necessarie per la loro attuazione
- ❖ assicurare il coinvolgimento dei medici di medicina generale
- ❖ assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione e il coinvolgimento delle associazioni di volontariato
- ❖ assicurare la gestione e la valutazione dei programmi garantendo il sistema informativo e il coordinamento operativo dei professionisti e delle strutture coinvolte
- ❖ programmare l'attività formativa, secondo quanto contenuto nel capitolo specifico.

A livello regionale, è necessario garantire il coordinamento per la pianificazione e la valutazione delle attività di screening, con i seguenti compiti:

- ❖ pianificare sul territorio regionale l'attivazione di programmi di screening di alta qualità
- ❖ effettuare la loro valutazione, utilizzando le opportune competenze epidemiologiche
- ❖ attuare programmi di formazione degli operatori, in base a criteri stabiliti in sede nazionale
- ❖ attivare controlli di qualità per le varie procedure organizzative, diagnostiche e terapeutiche a cui dovranno attenersi i programmi di screening
- ❖ definire le modalità di controllo, perché i livelli di qualità siano mantenuti nel corso dell'attività (assicurazione di qualità)

- ❖ stabilire le modalità di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria, conformemente alle indicazioni nazionali
- ❖ consultare i rappresentanti dell'utenza.

2.6. Risorse

Prima di avviare il programma, va garantita la continuità del finanziamento per la conduzione e per le spese di investimento e di gestione. Si raccomanda un monitoraggio accurato, che preveda la documentazione dei costi in ogni fase dell'intervento. Per migliorare l'organizzazione e pianificare la strategia d'intervento è necessario definire parametri di riferimento, come per esempio il costo per donna sottoposta a screening.

2.7. Informazione della popolazione e promozione della partecipazione

La partecipazione della popolazione bersaglio è uno dei requisiti per il successo di un programma di screening. Sforzi particolari dovrebbero essere fatti per coinvolgere le donne che non hanno mai eseguito una mammografia in passato. La partecipazione allo screening è influenzata anche da fattori come l'età, lo stato civile, lo stato socioeconomico, la frequenza di contatto con il sistema sanitario, ecc. Paura delle radiazioni o del dolore alla compressione del seno durante il test, ansia per il risultato, paura del cancro, mancanza di fiducia nell'efficacia dello screening e della terapia o verso il sistema sanitario sono i principali ostacoli alla partecipazione e dovrebbero essere valutati anche in relazione alle differenti situazioni locali, così come le barriere come la distanza o gli orari che diminuiscono l'accesso alle unità di screening.

Per aumentare l'adesione della popolazione a un programma di screening si può inviare un invito personalizzato, con un appuntamento prefissato e a firma del medico di famiglia o di altre persone ad alta reputazione all'interno di una certa comunità, incoraggiando le non partecipanti ad aderire.

Anche i mass-media possono svolgere un ruolo importante per rimuovere le barriere alla partecipazione, informando la popolazione bersaglio sul programma, sulla sua organizzazione, sui suoi vantaggi e i suoi limiti. In piccole città e in zone agricole, l'organizzazione della vita sociale (associazioni, circoli, parrocchie, ecc) può consentire di identificare specifiche opportunità per informare le donne e promuovere la partecipazione.

La pubblicità attraverso i mass-media ha un effetto di breve durata e dovrebbe essere pianificata a intervalli regolari per rinforzare il messaggio. Giornali e stazioni radiotelevisive possono offrire spazi gratuiti per la pubblicità e si possono trovare sponsor per finanziare l'informazione.

Idealmente, qualsiasi effetto legato a modifiche all'organizzazione del programma dovrebbe essere valutato attraverso studi randomizzati e controllati.

2.8. Ruolo del medico di medicina generale

Nell'ambito di un programma di screening mammografico di popolazione, l'informazione e l'educazione sanitaria sono di fondamentale importanza. Il medico di medicina generale (Mmg) è il punto di riferimento per il cittadino e riceve quotidianamente richieste di informazioni, chiarimenti e consigli anche sulle possibili iniziative di prevenzione. Inoltre, stabilisce con i propri pazienti un rapporto di fiducia continuo nel tempo.

A livello europeo, il programma "Europa contro il cancro" ha ripetutamente raccomandato il coinvolgimento dei Mmg nell'ambito dei programmi di screening di popolazione.

Studi condotti per valutare gli effetti di diverse modalità di invito hanno dimostrato che anche nella realtà italiana si possono ottenere tassi di partecipazione più elevati con una lettera a firma del Mmg.

In Italia la convenzione con la medicina generale prevede la partecipazione dei Mmg ai programmi di screening.

Schematizzando, il ruolo dei Mmg può essere riassunto come segue:

- ❖ correzione delle liste in base ai criteri di inclusione (escludendo pazienti già affette da tumore o da gravi malattie)
- ❖ attiva promozione della partecipazione nei confronti delle proprie assistite
- ❖ informazione mirata alle donne non aderenti
- ❖ counselling in tutte le fasi del programma e supporto psicologico, in particolare per le donne risultate positive al test.

L'esperienza dei Paesi nordeuropei insegna che molte donne decideranno se aderire al programma e se

seguire l'iter diagnostico suggerito dopo aver sentito il parere del proprio medico curante. L'attivazione di un programma di screening mammografico deve essere preceduta da un'adeguata formazione dei Mmg, organizzata secondo tecniche didattiche già sperimentate dalla Società italiana di medicina generale (Simg) per la formazione continua dei professionisti.

2.9. Protocolli per il counselling e il supporto psicologico

Oltre a predisporre gli strumenti per incentivare la partecipazione al test di screening, bisogna mettere a punto strumenti per il counselling e il supporto psicologico per le donne che sono richiamate, per quelle che sono indirizzate verso accertamenti diagnostici invasivi o a cui è diagnosticato il cancro. L'ansia generata da un richiamo deve essere adeguatamente gestita sin dal momento della comunicazione del richiamo e per tutta la durata dell'iter diagnostico, in stretta collaborazione con il medico di base. Il Mmg e il personale che opera nel servizio, adeguatamente formato, possono avere un ruolo di supporto e consiglio assolutamente essenziale.

2.10. Controlli di qualità

I controlli di qualità devono essere applicati in tutte le varie fasi della procedura di screening, dal reclutamento e invito della popolazione target all'esecuzione dei test e degli esami di approfondimento, fino all'applicazione dei protocolli di terapia e follow-up adeguati nei casi risultati positivi. Il programma "Europa contro il cancro" ha pubblicato le Linee guida europee per l'assicurazione di qualità nello screening mammografico, in cui si sottolinea che «non dovrebbe essere intrapreso alcun programma di screening senza averne stabilito chiaramente gli obiettivi, o se non si dispone di personale adeguatamente formato e di un programma di assicurazione di qualità adeguato».

2.10.1. Aspetti organizzativi

Il programma di controllo di qualità dovrà verificare che requisiti come disponibilità e accuratezza delle liste anagrafiche, sistemi di invito e reinvio, adesione agli approfondimenti diagnostici, follow-up e qualità della terapia siano soddisfatti e mantenuti nel tempo.

2.10.2. Aspetti tecnici

Il controllo di qualità dell'esame mammografico richiede competenze radiologiche e fisiche e una strumentazione adeguata. Il protocollo operativo e la frequenza dei controlli di qualità sono chiaramente stabiliti nelle linee guida europee. La loro attuazione richiede quindi la necessità di istituire in ambito regionale centri di riferimento per il controllo della dose e della qualità dell'esame mammografico, a supporto delle attività di controllo di qualità svolte dai singoli programmi di screening e dalle aziende sanitarie secondo la normativa vigente.

2.10.3. Aspetti medici

Gli aspetti medici del programma possono essere così suddivisi:

- ❖ informazione e educazione sanitaria (Mmg)
- ❖ test di screening (radiologo)
- ❖ approfondimenti diagnostici (oncologia, radiologia)
- ❖ diagnosi istopatologica (patologia), somministrazione della terapia adeguata (chirurgia, oncologia, radioterapia) nei casi identificati dal programma di screening.

Per il radiologo che effettua la lettura dello screening, il primo indicatore di qualità è il tasso di richiamo per successivi approfondimenti diagnostici. Questi possono determinare un'ingiustificata ansia nelle donne richiamate per alterazioni falsamente corrette e incidere sensibilmente sui costi complessivi del programma di screening.

Si raccomanda di rispettare gli indicatori proposti dal Gruppo italiano per lo screening mammografico (Gisma) per le donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni (vedi allegato 3, tabella 1).

2.11. Pianificazione e valutazione

Elementi fondamentali di un programma di screening sono organizzazione e valutazione, funzioni che

variano da un centro di screening all'altro a seconda dell'area geografica. È necessario che ogni centro di screening:

- ❖ disponga di un sistema informativo con liste anagrafiche corrette e aggiornate di popolazione, possibilmente suddivisibili per medico di medicina generale
- ❖ organizzi e gestisca un sistema di appuntamenti e provveda a invitare nuovamente le donne non aderenti
- ❖ verifichi che le donne positive al test siano sottoposte ad accertamenti di secondo livello e che le donne con diagnosi di carcinoma mammario abbiano una terapia adeguata e tempestiva
- ❖ raccolga le informazioni di follow-up clinico ed epidemiologico sui casi accertati. Informazioni fondamentali per i casi di tumore della mammella sono il tipo di intervento chirurgico, la diagnosi istologica, lo stadio patologico secondo la classificazione Tnm. È importante comprendere nella rilevazione anche i casi di intervallo, ovvero i tumori insorti prima del successivo invito in donne risultate negative alla mammografia
- ❖ tenga i collegamenti con i centri di riferimento per la terapia e con le altre strutture coinvolte nello screening (come per esempio i registri tumori, ecc)
- ❖ produca stime puntuali sull'adesione allo screening, sulle altre misure di processo e sugli indicatori precoci di efficacia riportati nella tabella precedentemente citata.

2.11.1. Definizione di un sistema informativo

Per svolgere queste attività bisogna definire i sistemi informativi e produrre programmi di gestione computerizzata che, tenendo conto delle caratteristiche specifiche dei sistemi informativi esistenti a livello regionale, possano produrre indicatori di processo confrontabili a livello intraregionale e interregionale. È probabile che, per questioni di scala, possa risultare più conveniente produrre le stime relative a livello regionale piuttosto che a livello locale, oppure utilizzare il lavoro già svolto da altre strutture per l'intero territorio (per esempio registri tumori, sistema regionale per la mortalità, dimissioni ospedaliere, registri di patologia, ecc).

Strumenti utili per la valutazione dei risultati di un programma di screening mammografico sono i registri tumori, ma anche i registri di patologia e i sistemi computerizzati di dimissione ospedaliera. Il 15% della popolazione italiana è coperto dai registri tumori. La creazione di registri di patologia mammaria a livello di popolazione dovrebbe essere presa in considerazione in funzione della valutazione di programmi di screening. È necessario predisporre una rilevazione della disponibilità e l'aggiornamento di anagrafi automatizzate, così come l'integrazione tra le anagrafi e l'elenco assistiti dei medici convenzionati con il Servizio sanitario nazionale.

Un altro metodo che potrebbe favorire notevolmente il collegamento tra diversi sistemi informativi (e di conseguenza le attività di organizzazione e di valutazione degli screening) è l'adozione del codice fiscale o di un altro sistema di identificazione personale estesa a tutto il territorio nazionale.

2.11.2. Sistemi di valutazione dell'intervento

È necessario individuare i centri di riferimento per la terapia del carcinoma mammario a cui indirizzare i casi individuati nello screening, tramite collegamenti funzionali. Questa organizzazione è un presupposto per l'adozione di una terapia tempestiva attuata in base a protocolli espliciti e validati, di cui si devono dotare i centri di riferimento. In questo modo si eviterebbe di vanificare non solo l'anticipazione diagnostica conseguita grazie alla diagnosi precoce, ma anche di ridurre la potenziale efficacia dello screening sulla qualità e durata della vita con trattamenti inadeguati. Inoltre, verrebbero facilitati il follow-up epidemiologico dei casi e l'accessibilità alla documentazione clinica.

2.12. Formazione del personale

Un'adeguata formazione degli operatori è essenziale per avviare dei programmi di screening. Il concetto che deve essere ben chiaro è che lo screening mammografico è un mezzo efficace per ridurre la mortalità per carcinoma mammario, con trascurabili effetti negativi (comunque presenti, come per esempio sovra-diagnosi, cancro di intervallo, ecc). Questo a condizione che le varie procedure operative, programmazione, diagnosi e terapia, siano effettuate secondo standard di qualità ottimali.

Lo screening mammografico richiede competenze altamente specifiche, non sempre disponibili all'inter-

no del servizio sanitario, dove normalmente si svolge attività diagnostica e assistenziale rivolta a pazienti sintomatiche e non a persone in buono stato di salute. Nel caso specifico della mammografia, il test di screening può differire dalla mammografia "clinica" in quanto a criteri di esecuzione (proiezione obliqua) e, senza dubbio, ne differisce sensibilmente in quanto ai criteri interpretativi. Il test di screening deve essere altamente sensibile per le lesioni di piccolo diametro, per garantire l'efficacia dei programmi rispetto all'obiettivo primario di ridurre la mortalità, ma anche molto specifico, per contenere costi ed effetti negativi entro limiti rigorosi.

Va inoltre rilevato come il personale non medico assuma un ruolo particolarmente importante nella realizzazione dei programmi di screening e nel contatto con le donne partecipanti. Gran parte del lavoro è svolto, infatti, da personale non medico e la maggior parte delle donne avrà un rapporto diretto con questi operatori.

2.13. Criteri per la selezione dei centri di screening

La necessità di uniformare i programmi di screening italiani agli standard raccomandati in ambito europeo impone la selezione delle strutture, in modo che diano sufficienti garanzie di qualità. In fase di selezione si dovrà tenere conto anche della disponibilità di strutture assistenziali qualitativamente adeguate, in particolare per la terapia di forme tumorali precoci diagnosticate allo screening (trattamenti conservativi, radioterapia, ecc).

Il gruppo tecnico di lavoro che coordina il programma di screening avrà cura di definire a priori quale sia il numero minimo di strutture necessario, in funzione del valore atteso di rispondenza della popolazione, i criteri per la loro individuazione, nonché i requisiti e la composizione del gruppo tecnico che dovrà svolgere le verifiche.

L'invito a candidarsi a operare come centro di screening potrà coinvolgere tutte le strutture sanitarie del territorio dove è svolto il programma senza alcuna preclusione, se non quella di una fondata verifica di idoneità a svolgere le specifiche funzioni dello screening. Contestualmente all'invito a candidarsi, le strutture sanitarie saranno informate preventivamente delle modalità e dei tempi prescelti per effettuare la verifica e riceveranno la griglia di valutazione adottata.

VALUTAZIONE E SISTEMA INFORMATIVO: INDICATORI PER VALUTARE LE PERFORMANCE DEI PROGRAMMI DI SCREENING (DALLE EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN CERVICAL CANCER SCREENING).

Indicatori per il monitoraggio del funzionamento dello screening:
donne screenate, intensità di screening e consumo di test

INDICATORE	DEFINIZIONE/SPECIFICHE
Estensione programma formale	$\frac{\text{numero di donne incluse in programmi formali}}{\text{numero di donne nella popolazione potenziale}}$ <p>da considerare a livello di Regione; "incluso in programma formale" significa donne che sono nella popolazione obiettivo di programmi organizzati attivi</p>
Invito	$\frac{\text{numero di donne invitate in 3 anni}}{\text{numero di donne residenti nella popolazione target}}$ <p>raccomandata stratificazione per gruppi di età quinquennale utile considerare la stessa statistica per le donne invitate in un anno (al numeratore) nell'interpretazione, considerare se sono invitate tutte le donne o solo una parte</p>
Donne screenate	$\frac{\text{numero di donne screenate almeno una volta entro 3 anni}}{\text{numero di donne nella popolazione target}}$ <p>considerare la popolazione target a una certa data e le donne screenate retrospettivamente da questa data:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ per-entro programma a inviti ❖ fuori programma a inviti ❖ indefinito se entro o fuori <p>raccomandata stratificazione per gruppi di età quinquennale</p>
Compliance all'invito	$\frac{\text{numero di donne screenate tra le invitate}}{\text{numero di donne screenate}}$ <p>considerare le donne invitate in un dato anno e, di queste, quelle screenate entro 6 mesi dalla fine di questo periodo</p>
Consumo di citologici	<p>a) $\frac{\text{numero di test di screening in 3 anni nella popolazione target}}{\text{numero di donne della popolazione target screenate nello stesso periodo}}$</p> <p>b) distribuzione delle donne per numero di citologici di screening entro 3 anni includere solo citologici di screening (non ripetizioni es. dopo inadeguato) un test per episodio di screening</p>
Incidenza di tumori invasivi in donne sotto- screenate	<p>cancri pienamente invasivi comparsi oltre 3,5 anni dopo l'ultimo screening persone anno oltre 3,5 anni dall'ultimo screening</p> <p>considerare solo i casi pienamente invasivi (escludere quelli microinvasivi) includere i casi screen-detected se la donna non era stata screenata nei 3 anni prima analizzare per morfologia del tumore (squamoso vs. non squamoso) considerare separatamente (con i denominatori appropriati):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ donne mai screenate ❖ donne screenate precedentemente ma a intervallo >3,5 anni ❖ invitate vs. non invitate

**Indicatori per il monitoraggio del funzionamento dello screening:
citologia**

INDICATORE	DEFINIZIONE/SPECIFICHE
Indicazione a ripetere la citologia	$\frac{\text{numero di donne screenate con indicazione a ripetere a periodo } < 3 \text{ anni}}{\text{numero di donne screenate}}$ <p>per citologia che ha causato la raccomandazione a ripetere per donna al primo screening e ai successivi</p>
Referral rate alla colposcopia	$\frac{\text{numero di donne screenate inviate in colposcopia}}{\text{numero di donne screenate}}$ <p>per citologia che ha causato l'invio in colposcopia per donne al primo screening e ai successivi</p>
Valore predittivo positivo dell' invio in colposcopia	$\frac{\text{numero di donne con colposcopia con Cin confermato istologicamente}}{\text{numero di donne che hanno avuto colposcopia}}$ <p>per citologia (Ascus+, Lsil+, Hsil+) e complessivamente (tutte le donne inviate in colposcopia) e per Cin 1, Cin 2, Cin 3, carcinoma invasivo per donne al primo screening e ai successivi</p>
Specificità del test	$\frac{\text{numero di donne screenate senza Cin non inviate in colposcopia}}{\text{numero di donne screenate senza Cin}}$ <p>per citologia (Ascus+, Lsil+, Hsil+) e complessivamente (tutte le donne inviate in colposcopia) e per Cin 1, Cin 2, Cin 3, carcinoma invasivo per donne al primo screening e ai successivi questo parametro non può essere calcolato dai dati di routine, dato che il denominatore è sconosciuto; tuttavia può essere applicata la formula approssimata:</p> $\frac{\text{numero di donne non inviate in colposcopia}}{\text{numero di donne screenate} - \text{num. con Cin confermato istologicamente}}$
Detection rate	$\frac{\text{numero di donne screenate con Cin confermato istologicamente}}{\text{numero di donne screenate}}$ <p>per Cin 1, Cin 2, Cin 3, carcinoma invasivo per donne al primo screening e ai successivi</p>
Cancri incidenti dopo citologia normale	$\frac{\text{cancri pienamente invasivi comparsi entro 3,5 anni dopo citologia normale}}{\text{persone anno per lo stesso periodo dopo citologia normale}}$ <p>cancri diagnosticati tra la data di un test di screening normale e 3.5 anni dopo. Lo scopo di aggiungere mezzo anno all'intervallo di screening è di includere i casi screen detected all'episodio successivo. Citologia normale: considerare i casi invitati a intervallo di screening standard escludere tumori microinvasivi; includere casi screen detected se la donna ha avuto una citologia normale nei 3,5 anni precedenti analizzare per intervallo dalla citologia indice analizzare per morfologia del tumore (squamosi vs. non squamosi) la citologia dovrebbe essere rivista mescolata con semina fra esami citologici di routine di donne che non hanno sviluppato tumori</p>

**Indicatori per il monitoraggio del funzionamento dello screening:
valutazione diagnostica e trattamento**

INDICATORE	DEFINIZIONE/SPECIFICHE
Compliance alla colposcopia	$\frac{\text{numero di donne che hanno fatto colposcopia}}{\text{numero di donne con indicazione alla colposcopia}}$ considerare diversi intervalli dopo l'invio (3 mesi/6 mesi) per citologia che ha causato l'invio
Trattamento delle lesioni intraepiteliali di alto grado	$\frac{\text{numero di donne con Cin 2 o Cin 3 screen detected trattate}}{\text{numero di donne con Cin 2 o Cin 3 screen detected}}$
% di donne isterectomizzate per lesioni intraepiteliali screen-detected	$\frac{\text{numero di donne con Cin istologico isterectomizzate}}{\text{numero di donne con Cin istologico}}$ per istologia Cin 1, Cin 2, Cin 3 l'appropriatezza dei singoli casi deve essere valutata mediante peer review
% Trattamento dei cin 1	$\frac{\text{numero di donne con Cin1 screen detected trattate}}{\text{numero di donne con Cin1 screen detected}}$ l'appropriatezza dei singoli casi deve essere valutata mediante peer review
Incidenza di carcinoma invasivo dopo citologia anormale	<p>casi di tumore invasivo dopo citologia anormale persone anno dopo citologia anormale</p> include donne che non hanno avuto colposcopia nonostante l'indicazione, quelle con colposcopia ma senza individuazione di Cin, quelle con Cin trovato ma non trattato, quelle trattate, quelle in follow-up diagnostico o dopo trattamento. Ognuno di questi gruppi deve essere considerato separatamente non considerare tumori microinvasivi escludere i casi individuati come risultato dello screening
% con citologia negativa a 6 mesi dal trattamento	$\frac{\text{numero di donne trattate con citologia negativa dopo 6 mesi}}{\text{numero di donne trattate seguite per 6 mesi}}$ considerare le donne trattate per Cin2, Cin3 o adenocarcinoma in situ seguite almeno 6 mesi dopo il trattamento considerare le donne negative per Hr-Hpv se si è usato questo test per il follow-up

LA COMPLIANCE NELLO SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

L'impatto dello screening sulla mortalità da cancro del colon retto non dipende solo dalla sensibilità e dalla specificità del test, ma anche dalla proporzione di individui che vi partecipano. Molti autori insistono sull'importanza di ottenere un'alta partecipazione ai programmi di screening per assicurare efficacia in termini sia di salute sia economici¹⁻⁴.

Perché un programma di screening abbia un buon rapporto costo-efficacia e un impatto significativo sulla riduzione della mortalità e morbilità nella popolazione, è necessario che risponda una proporzione elevata delle persone invitate. D'altro canto, si discute se l'adesione in sé, senza un effettivo consenso informato, sia effettivamente desiderabile⁵⁻⁷.

Inoltre, la compliance tende a diminuire nei round di screening successivi ed è quindi da perseguire costantemente nel corso del tempo, non solo in occasione del primo round^{8,9}.

I fattori che possono influenzare la compliance sono molti ed eterogenei fra loro. Di seguito vengono riportate le indicazioni presenti in letteratura per alcune componenti della compliance.

Fattori sociodemografici e psicosociali

L'età è un fattore che sembra influire nella compliance per lo screening del colon retto. L'età di massima compliance è 70 anni¹⁰. Tassi più alti di adesione al Sof sono stati riscontrati fra le donne rispetto agli uomini^{11, 12}. È stata anche descritta un'associazione fra il livello di scolarizzazione e la partecipazione agli screening¹³. Anche una storia familiare di cancro del colon è stata descritta come un fattore che può essere associato a una maggior adesione^{13, 14}.

Alcuni studi dimostrano che la preoccupazione nei confronti della malattia è un fattore che favorisce l'adesione: maggiore è la percezione di un proprio rischio, maggiore è il livello di adesione agli screening¹³. Inoltre, la compliance aumenta se questa percezione è accompagnata anche dalla convinzione dell'efficacia della prevenzione¹⁵. Infine, anche la conoscenza dell'esistenza e del significato dello screening è associata positivamente all'adesione⁴.

Fattori legati alle procedure

L'esistenza di servizi dedicati e di programmi organizzati favorisce la compliance, soprattutto nei soggetti di più basso livello socioeconomico¹⁶. La semplificazione delle procedure sembra favorire l'adesione¹⁷. Anche il setting può contare molto: per esempio, il contesto più clinico della colonscopia può disincentivare la partecipazione rispetto al Sof, che invece può essere fatto in casa.

Accettabilità del test

Il Sof è il test meno invasivo e, in linea generale, meglio accettato. Tuttavia, esistono ovviamente delle barriere, come il dover maneggiare le feci o i problemi logistici legati all'ottenere e al restituire il test. La sgradevolezza delle procedure è stata spesso indicata come motivo di non adesione^{18, 19}.

Il numero di giorni in cui effettuare il test è stato indicato come problema per l'adesione⁴. Lo stesso vale per le restrizioni dietetiche, anche se una metanalisi²⁰ non ha trovato differenze fra test con e senza restrizione dietetica, mentre uno studio italiano²¹ ha mostrato un ruolo indipendente del test immunochimico rispetto a quello al guaiaco nel determinare una miglior compliance.

In caso di test con sigmoidoscopia, la partecipazione riportata in letteratura varia dal 12% al 75%⁴.

Imbarazzo, disagio e dolore possono influenzare l'accettabilità^{14, 22, 23}. La partecipazione al test di screening tramite colonscopia varia in letteratura fra il 29% e il 75%, ma il numero di studi è piuttosto limitato²⁴.

Modalità di invito

La letteratura concorda abbastanza sull'efficacia della lettera di invito nel favorire l'adesione in vari tipi di screening^{25, 26}. Una review di 28 studi ha messo a confronto le lettere di invito con altri tipi di lettere, con l'assenza di lettera o procedura standard¹⁷. La lettera di invito risulta più efficace del controllo in 5 studi su 8 studi sul Pap test (in 3 studi non è significativo) e in 3 studi su 8 per la mammografia (nei rimanenti non è significativo).

La lettera firmata dal medico di medicina generale risulta più efficace dei controlli per il Pap test, la mammografia e la sigmoidoscopia^{17, 27, 28}. Le lettere personalizzate risultano migliori delle lettere standard nell'incoraggiare la partecipazione al programma di screening¹⁷.

Ci sono poi diverse evidenze sul fatto che, in tutti i diversi tipi di screening considerati, fornire un appuntamento prefissato (con una data e un orario preciso) è più efficace del generico invito a concordare un appuntamento (RR: 1,81; 1,22-2,69, contro RR: 3,72; 1,77-7,80) o dell'appuntamento flessibile, che lascia cioè al paziente la scelta dell'ora e del giorno^{17, 26}.

In uno studio italiano una lettera del medico di medicina generale con un appuntamento prefissato migliora del 40% la compliance rispetto a una generica lettera a contattare il centro e del 14% rispetto a una lettera analoga, ma firmata dal coordinatore del progetto²⁴.

Le telefonate sembrano efficaci, se messe a confronto con l'assenza di intervento, sia per la mammografia sia per il Pap test^{17, 25, 26}. In uno studio spagnolo, la consegna a domicilio di una lettera di invito a effettuare il test, accompagnata da un kit per la raccolta delle feci, è risultata più efficace della spedizione postale dello stesso materiale (57,7% contro 36,5%; $p < 0,005$)²⁹.

Modalità di rinforzo

Rinforzi di vario genere (telefonate, cartoline, ecc) dopo il primo invito sono stati valutati in dieci studi¹⁷. Solo cinque di questi riportavano i rischi relativi, tre dei quali mostravano un effetto significativo.

Le lettere di invito, insieme alle telefonate, si sono a loro volta dimostrate efficaci (Or verso controllo: 2,53; 2,02-3,18)³⁰⁻³².

Uno studio americano ha mostrato che l'invio di promemoria per incoraggiare l'uso del test per il Sof due settimane prima dell'appuntamento aumenta nettamente la probabilità di rispettare l'appuntamento³³.

In programmi che prevedevano l'invio a domicilio del Sof, l'invio di lettere e telefonate di sollecito si è rivelato una buona strategia per i non rispondenti^{13, 34}.

Secondo uno studio italiano, il coinvolgimento volontario del medico di medicina generale nell'invio della lettera, nella fornitura e nella restituzione del kit per il test sul Sof favorisce la compliance (Rr: 3,4; 3,1-3,7)³⁵. Questo coinvolgimento dà migliori risultati se il medico fornisce raccomandazioni corrette rispetto allo screening e se i medici ricevono in media meno di 25 pazienti al giorno.

Anche la cura degli aspetti logistici per il follow-up dei positivi, come per esempio l'organizzazione del viaggio e del soggiorno per chi viene da lontano, si è rivelata efficace. Lo stesso vale per il ruolo dei gruppi di advocacy: si è visto, per esempio, che per le malattie cardiovascolari o per lo screening mammografico l'atteggiamento favorevole dell'ambiente sociale è determinante.

Informazione ed educazione

Gli interventi condotti attraverso i mass media sono molto discussi. Uno studio canadese riporta il successo di questi interventi nel migliorare l'adesione allo screening del tumore della cervice, se affiancati da altri interventi su gruppi di donne o operatori sanitari³⁶.

Provvedere a fornire informazioni sui rischi o sulla gravità del Crc^{37, 38} migliora l'adesione al Sof da parte dei pazienti. Nello studio di Harris³⁷, in cui parenti di primo grado dei pazienti affetti da tumore coloretta- le venivano arruolati attraverso il medico di medicina generale, l'inclusione di pamphlet con la spiegazione dei rischi aumentava la percentuale di adesione del 18%, contro il 4% nel gruppo di controllo²¹. In uno studio pilota³⁸, Lipkus ha riportato che i pazienti che avevano ricevuto informazioni sulla gravità (e non sui rischi) si erano sottoposti a Sof più di chi non aveva ricevuto nessuna informazione (Or 1,9; Ic 95%: 1,5-27,3). I risultati dello studio completo³⁹, però, non hanno confermato questo risultato. Del resto anche uno studio italiano ha mostrato che fornire informazioni sui benefici dello screening non ha un impatto significativo sull'adesione²⁷.

Per contro, l'informazione relativa ai rischi legati al test non gioca un ruolo chiaro. Uno studio americano condotto su un gruppo di anziani invitati a praticare lo screening per il cancro della prostata ha mostrato che la consapevolezza della sensibilità e della specificità del test, nonché dei rischi collegati, non incide sulla compliance⁴⁰.

Interventi educativi e multicomponenti

Uno studio di *technology assessment* ha definito efficaci nel miglioramento della compliance gli interventi educativi fortemente mirati e gli interventi multicomponenti di comunità¹⁷.

Il solo utilizzo di materiali informativi, le conferenze e il counselling individuale si sono dimostrati di efficacia limitata^{17,41}. In generale, i contatti diretti sembrano avere maggiore successo di quelli indiretti nello screening del tumore al seno, sia sulla popolazione generale sia sui non rispondenti ai programmi di screening⁴². Alcuni studi sostengono che le raccomandazioni del medico curante siano un potente fattore di adesione^{14, 23, 43}, soprattutto se accompagnate dalla spiegazione della sua importanza²³.

Interventi sui medici

Interventi sui medici come promemoria, audit condotti sulla casistica e feedback si sono dimostrati efficaci nel migliorare le indicazioni dei medici ai loro pazienti per l'esecuzione degli esami di screening¹⁷. Gli interventi sui medici sono più efficaci se combinati a quelli sui pazienti¹⁷.

Raccomandazioni

È molto difficile sintetizzare i risultati degli studi, perché sono stati effettuati su popolazioni e in contesti culturali molto diversi, con interventi difficilmente descrivibili ed esiti molto diversi. Per esempio, per gli interventi informativi ed educativi bisognerebbe analizzare in dettaglio le parole e il peso che hanno in uno specifico contesto culturale. Una recente pubblicazione sulle revisioni sistematiche in ambito psicosociale, infatti, raccomanda di stratificare i risultati tenendo conto dei contesti culturali⁴⁴.

Considerando l'eterogeneità dei risultati degli studi nei diversi contesti, si può affermare che nel contesto italiano esiste un notevole bisogno di ricerca che possa costruire riferimenti più solidi. Con questa premessa si riportano i suggerimenti ricavati in base alla letteratura disponibile:

- ❖ pianificare un programma di screening organizzato e prevedere un servizio dedicato
- ❖ informare adeguatamente la popolazione dell'esistenza del programma di screening
- ❖ curare in modo particolare l'informazione e tutti gli altri mezzi, per favorire l'adesione nelle fasce di popolazione socialmente ed economicamente svantaggiate
- ❖ coinvolgere la comunità e i gruppi di advocacy perché l'ambiente sociale sia favorevole e incoraggi la popolazione ad aderire allo screening
- ❖ invitare con una lettera personalizzata i singoli soggetti inclusi nel programma
- ❖ indicare nella lettera gli appuntamenti fissi, più efficaci di quelli flessibili
- ❖ se il contesto è favorevole, la firma del medico di famiglia sulla lettera di invito può essere un elemento utile: per quanto dipenda molto dal contesto, infatti, la firma del medico di famiglia sulla lettera consente un miglior risultato di compliance, con uno sforzo organizzativo relativamente modesto
- ❖ informare in modo completo i soggetti coinvolti, ricordando che l'informazione sui rischi di una diagnosi di malattia troppo tardiva può migliorare l'adesione, soprattutto delle persone più svantaggiate dal punto di vista socioeconomico
- ❖ ricordare l'appuntamento a breve distanza dalla scadenza, con telefonate o altri tipi di promemoria, in modo da aumentare la compliance
- ❖ limitare i costi per quegli interventi di efficacia non dimostrata. Per esempio, i materiali divulgativi stampati hanno un'efficacia limitata, così come interventi di tipo educativo individuali o di gruppo. L'uso di questi strumenti andrebbe quindi fatto con la dovuta parsimonia, tenendo comunque presente che quanto affermato deriva dagli studi reperibili in letteratura: in altri contesti e con diverse organizzazioni gli stessi interventi potrebbero avere esiti migliori
- ❖ effettuare, qualora le risorse lo permettano, counselling telefonico o diretto per migliorare l'adesione
- ❖ attuare interventi combinati (per esempio, lettera e telefonata) diretti a chi non si presenta al primo invito, soprattutto nel caso dei più anziani
- ❖ recapitare a casa del soggetto il kit per il Sof può aumentare l'adesione in questo specifico tipo di screening, anche se è un intervento che può aumentare sensibilmente i costi. Il coinvolgimento volontario del medico di medicina generale nell'invio della lettera, nella fornitura e nella restituzione del kit per il test sul sangue occulto favorisce la compliance. Occorre però considerare l'impegno organizzativo e i livelli di collaborazione dei medici che questo approccio comporta. Per i non rispondenti occorre effettuare solleciti tramite lettere e telefonate
- ❖ coinvolgere i medici nelle raccomandazioni a effettuare il test e nelle informazioni alla popolazione
- ❖ ottenere il consenso informato dei soggetti, in modo da rendere autonoma e consapevole la loro

- ❖ scelta di sottoporsi al test
- ❖ in caso di uso di un test per la ricerca del Sof che preveda restrizioni dietetiche, considerare che la compliance può migliorare se le restrizioni dietetiche si prescrivono solo ai casi positivi, che dovranno quindi ripetere il test
- ❖ qualora si registri una proporzione di aderenti eccessivamente bassa, pur avendo messo in pratica tutte le raccomandazioni sulla compliance, considerare un approccio alternativo (per esempio, uso del Sof al posto della Rss).

Bibliografia

- 1 Sackett D., Holland W., "Controversy in the detection of the disease". *Lancet*, 1975; 2: 357-9.
- 2 Holland W., "Case-finding". *Journal of Medical Screening*, 1996; 3(2):111.
- 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline*, 2003.
- 4 National Health Committee (New Zealand), *Population screening for colorectal cancer - Working party on screening for colorectal cancer*, 1997.
- 5 Bekker H. et al, "Informed decision making: an annotated bibliography and systematic review. *Health Technology Assessment*, 1999; 3 (1): 1-156.
- 6 Raffle A., "Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice?". *Health Expect*, 2001; 4 (2): 92-8.
- 7 Austoker J., "Gaining informed consent for screening. It is difficult but many misconceptions need to be undone". *British Medical Journal*, 1999; 319 (7212): 722-3.
- 8 Winawer S., Kerner J., "Sigmoidoscopy: case finding versus screening". *Gastroenterology*, 1988; 95(2):527-530.
- 9 Lieberman D., "How to screen for colon cancer". *Annual Review of Medicine*, 1998; 49: 163-72.
- 10 Thomas W. et al, "Longitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood. *American Journal of Epidemiology*, 1995; 142: 176-82.
- 11 Lindholm E. et al, "Worry associated with screening for colorectal carcinomas". *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1997; 32: 238-45.
- 12 Hart A. et al, "The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England". *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1997; 51: 187-91.
- 13 Vernon S., "Participation in colorectal cancer screening: a review". *Journal of National Cancer Institute* 1997; 89: 1406-22
- 14 Harris M., Byles J., "A survey of screening compliance among first degree relatives of people with colon cancer in New South Wales". *Journal of Medical Screening*, 1997; 4: 29-34.
- 15 Codori A., "Health beliefs and endoscopic screening for colorectal cancer: potential for cancer prevention". *Preventive Medicine*, 2001.
- 16 O'Malley AS. Adherence of low income women to cancer screening recommendations. The roles of primary care". *Journal of General Internal Medicine*, 2002.
- 17 Jepson R. et al; "The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review". *Health Technology Assessment*, 2000; 4 (14) : 1-133.
- 18 Hynam K. et al, "Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England". *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1995; 49: 84-6.
- 19 Lindholm E. et al, "Factors associated with participation in screening for colorectal cancer with faecal occult blood testing. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1995; 30: 171-6.
- 20 Pignone M., "Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing". *Effective Clinical Practice*, 2001.
- 21 Federici A. et al., "The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial". *Journal of Medical Screening* 2005; 12 (2): 83-88.
- 22 McCarthy B., Moskowitz M., "Screening flexible sigmoidoscopy: patient attitudes and compliance". *Journal of General Internal Medicine* 1993; 8: 120-5.
- 23 Kelly R., Shank J., "Adherence to screening flexible sigmoidoscopy in asymptomatic patients. *Medical Care* 1992; 30: 1029-42.
- 24 Hahn D., "Feasibility of sigmoidoscopic screening for bowel cancer in a primary care setting. *Journal of*

- the American Board of Family Practice*, 1989; 2: 25-29.
- 25 Bonfill X. et al, "Strategies for increasing women participation in community breast cancer screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001;(1):CD002943. Review.
 - 26 Forbes C. et al, "Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, Issue 3.
 - 27 Segnan N., "Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori*, 1997.
 - 28 Corbett M., "Colonoscopy screening for colorectal cancer: the outcomes of two recruitment methods. *Medical Journal of Australia*, 2004.
 - 29 Courtier R. et al, "Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *European Journal of Cancer Prevention*, 2002; 11 (3): 209-13.
 - 30 Bodiya A. et al, "Does telephone contact with a physician's office staff improve mammogram screening rates?." *Family Medicine*, 1999; 31:324-6.
 - 31 Janz N. et al, "A two-step intervention of increase mammography among women aged 65 and older." *American Journal of Public Health*, 1997; 87:1683-6.
 - 32 Lantz P. et al, "Breast and cervical cancer screening in a low-income managed care sample: the efficacy of physician letters and phone calls. *American Journal of Public Health*, 1995; 85: 834-6.
 - 33 Goldberg D. et al, "Mailings timed to patients' appointments: a controlled trial of fecal occult blood test cards." *American Journal of Preventive Medicine*, 2004; 26(5): 431-5.
 - 34 Australian Health Technology Advisory Committee, *Colorectal Cancer Screening*. Australian Government Printing Service, Canberra, 1997.
 - 35 Giorgi Rossi P. et al, "Trying to improve the compliance to colorectal cancer screening: a complex study design for a complex planning question. *Contemporary clinical trials*, 2005; 26 (3): 323-30.
 - 36 Black M., "A systematic literature review of the effectiveness of community based strategies to increase cervical cancer screening. *Revue canadienne de Santé Publique*, October 2002.
 - 37 Harris M. et al, "A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2000; 24 (4) : 441-3.
 - 38 Lipkus I. et al, "Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors. *Journal of Health Communication*, 2003; 8 (3) : 213-28.
 - 39 Lipkus I. et al, "Increasing colorectal cancer screening among individuals in the carpentry trade: test of risk communication interventions." *Preventive Medicine*, 2005; 40 (5): 489-501.
 - 40 Shapira M., "The effect of an illustrated pamphlet decision aid on the use of prostate cancer screening test." *The Journal of Family Practice*, 2000; vol. 49, n.5.
 - 41 Newell S. et al, "Can personal health record booklets improve cancer screening behaviors?" *American Journal of Preventive Medicine*, 2002; 22(1): 15-22.
 - 42 Denhaerynck K. et al, "Mammography Screening Attendance. Meta-Analysis of the Effect of Direct-Contact Invitation." *American Journal of Preventive Medicine*, 2003; 25 (3): 195-203.
 - 43 Myers R. et al., "Adherence to colorectal cancer screening in an Hmo population." *Preventive Medicine*, 1990; 19: 502-14.
 - 44 Petticrew M., Roberts H., *Systematic Reviews in the Social Sciences. A Practical Guide*. Blackwell Publishing, Oxford, 2006.

DETTAGLI TECNICI DEL TEST DI AGGLUTINAZIONE AL LATTICE PER LA DETERMINAZIONE DEL SANGUE OCCULTO FECALE (SOF).

Facendo riferimento all'impiego di un test di agglutinazione al lattice, si raccomanda quanto segue:

- ❖ cut-off: gli studi italiani eseguiti finora hanno portato a raccomandare un valore di cut-off di 100 ng/ml. Nel caso di programmi che decidessero di sperimentare valori diversi, è obbligatorio registrare il valore quantitativo nel database, in modo da consentire una corretta valutazione dei risultati a differenti cut-off
- ❖ controlli di qualità: per standardizzare e uniformare la qualità dei dati forniti dalle diverse strutture, si riportano sinteticamente i protocolli di controllo di qualità suggeriti.

Criteria di accettabilità della curva di calibrazione:

- ❖ Mantenere lo scarto tra il valore ottenuto e valore atteso inferiore al 5% .
- ❖ Controllare con particolare attenzione la regione di cut-off (punti 2 e 3) della curva di taratura.

Controllo di imprecisione del metodo

Viene effettuato mediante una verifica della variabilità dichiarata dalle ditte produttrici (secondo il protocollo Nccls).

Variabilità nella serie

- ❖ Effettuare 20 ripetizioni dei sieri di controllo (o campioni a titolo noto) su 2 livelli (basso e alto) nella stessa serie, calcolando media e deviazione standard.
- ❖ Calcolare il coefficiente di variazione, che deve essere inferiore al 5%.

Variabilità tra serie

- ❖ Effettuare almeno 8 sedute analitiche, con i 2 livelli di controllo (basso e alto) eseguiti in doppio, calcolando media e deviazione standard.
- ❖ Calcolare il coefficiente di variazione, che deve essere inferiore al 10%.

Controllo di qualità interno (Cqi)

- ❖ Costruire le normali carte di controllo, riportando in grafico i valori ottenuti.
- ❖ Considerare accettabile la seduta analitica in cui i valori del Cqi sono minori o uguali alla media (± 2 deviazioni standard).
- ❖ La carta di controllo (carta di Shewart) viene costruita riportando in grafico i valori giornalieri dei 2 livelli e analizzata mediante un algoritmo di Westgard per controllare la variabilità del test.

Regola suggerita, utilizzando due livelli di controllo (basso o alto) per approvazione di una seduta analitica: almeno uno dei valori (basso o alto) deve essere compreso in due deviazioni standard. Possono essere accettati valori fino a quattro serie consecutive con valori inferiori o superiori alla media con uno scarto entro una deviazione standard; in caso contrario, deve essere calcolata di nuovo la media.

Controllo dell'accuratezza

Per ottenere informazioni sull'accuratezza dei dati forniti, sarebbe opportuno che i laboratori partecipassero a cicli di valutazione esterna della qualità (Veq), già disponibili sul territorio nazionale.

INDICATORI DI QUALITÀ E RELATIVI STANDARD ADOTTATI IN ALCUNE REGIONI ITALIANE.

Proposta di protocollo clinico per la prevenzione del tumore del colon-retto tratta dai programmi di screening della Regione Toscana (VI rapporto annuale).

INDICATORE	STANDARD	NOTE
proporzione di Fobt non valutabili	<2%	
intervallo in giorni Fobt negativi/invio risposta	90% <10 giorni	dalla data di accettazione del Fobt
compliance alla colonscopia nei soggetti Fobt +	>90%	nel caso di programmi di recente attuazione si accetta un valore >80%, con l'obiettivo del superamento della soglia del 90% entro 3 anni
intervallo in giorni Fobt positivi/colonscopia	90% <30 giorni	a partire dalla data di accettazione del test nel laboratorio
percentuale di raggiungimento del cieco/numero di colonscopie	>90%	disponibilità della sedazione
percentuale di polipectomie contestuali	>90% dei polipi ≤1 cm	esclusi soggetti in terapia anticoagulante
intervallo in giorni colonscopia positiva/esame istologico	90% <20 giorni	
percentuale complicanze dell'endoscopia	non operativa <0,5% operativa >2,5%	devono sempre essere registrate con informazioni sull'esito
intervallo in giorni diagnosi di Crc/chirurgia	90% <30 giorni	a partire dalla data di diagnosi endoscopica/istologica / Rx della neoplasia

Indicatori di qualità per il monitoraggio di programmi di screening con rettosigmoidoscopia della Regione Piemonte

INDICATORE	DESCRIZIONE	CALCOLO		STANDARD	
		NUMERATORE	DENOMINATORE	ACCETTABILE	DESIDERABILE
partecipazione	proporzione di soggetti invitati che aderiscono all'invito	persone che effettuano l'esame proposto	persone invitate (escluse lettere inesitate)	≥30%	>50%
tempi di attesa	intervallo tra indicazione alla colonscopia ed esecuzione dell'esame			≥80% entro 30 giorni	>80% entro 21 giorni
invii in II livello	proporzione di soggetti esaminati con indicazione alla colonscopia	persone a cui è raccomandata la colonscopia	persone esaminate	≤8%	≤6%
adesione all'indicazione di effettuare il II livello	proporzione di soggetti invitati a effettuare una colonscopia che eseguono l'esame (sia nei centri di riferimento sia in servizi scelti da loro)	persone che effettuano l'esame	persone invitate a effettuare una colonscopia	≥90%	>95%
tasso di completamento della Rss	proporzione di esami in cui viene superato il giunto sigma-discendente (visualizzazione del discendente), con qualità della preparazione adeguata (ottimale o meno che ottimale)	esami completi	persone che effettuano una sigmoidoscopia	>85%	>90%

INDICATORE	DESCRIZIONE	CALCOLO		STANDARD	
		NUMERATORE	DENOMINATORE	ACCETTABILE	DESIDERABILE
valore predittivo positivo dell'invio in colonscopia dopo Rss	proporzione di pazienti inviati in Ct a seguito di una Rss con riscontro di neoplasia avanzata del colon prossimale (cancro, o adenoma ≥ 10 mm, o adenoma con componente villosa $> 20\%$ o con displasia di alto grado)	persone con diagnosi di neoplasia avanzata del colon prossimale	persone che effettuano una colonscopia dopo Rss	$\geq 7\%$	$> 10\%$
tasso di identificazione diagnostica per adenomi della Rss	proporzione di pazienti sottoposti a Rss con diagnosi (alla Rss o alla colonscopia se la lesione viene asportata in II livello) di adenoma (ogni tipo istologico o grado di displasia)	persone con diagnosi di adenoma nel tratto esplorato dalla Rss	persone che eseguono una Rss	$\geq 5\%$	$> 15\%$
tasso di identificazione diagnostica di cancro	proporzione di pazienti esaminati con diagnosi di cancro	persone con diagnosi di cancro	persone sottoposte a screening	$\geq 0,3\%$	$> 0,4\%$
tasso di identificazione diagnostica di adenoma avanzato	proporzione di pazienti esaminati con diagnosi di adenoma avanzato	persone con diagnosi di adenoma avanzato	persone sottoposte a screening	$\geq 3,5\%$	$> 4\%$

GESTIONE DELLA TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI (TAO) NEI PAZIENTI CHE DEVONO ESEGUIRE COLONSCOPIA ED EVENTUALE POLIPECTOMIA

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE
<ul style="list-style-type: none"> ❖ trombosi venosa profonda da più di 3 mesi ❖ fibrillazione atriale senza valvulopatia ❖ presenza di valvole biologiche 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ sospendere la Tao 4-5 giorni prima dell'indagine (controllo Inr $\leq 1,5$) ❖ riprendere la Tao a dosaggio standard a partire da 4-8 ore dall'indagine
<ul style="list-style-type: none"> ❖ trombosi venosa profonda da meno di 3 mesi ❖ fibrillazione atriale con pregressa tromboembolia o con valvulopatia ❖ presenza di valvole meccaniche ❖ pregresso episodio tromboembolico 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ sospendere la Tao 5 giorni prima dell'indagine ❖ dopo i primi 3 giorni dalla sospensione, valutare Inr ❖ se Inr >2, continuare la sospensione ❖ se Inr <2, iniziare il trattamento con eparina a basso peso molecolare, a dose terapeutica, senza superare mai le 10.000 U x2/die ❖ la sera prima e la mattina dell'indagine non somministrare eparina: deve esserci una finestra di 24 ore tra l'ultima somministrazione e la manovra ❖ riprendere la Tao a dose standard dal pomeriggio del giorno dell'indagine, ma in più riprendere l'eparina a basso peso molecolare a dose piena a partire dal mattino successivo fino a Inr >2 ❖ controllare Inr in terza giornata: se Inr >2, sospendere l'eparina, se Inr <2 continuare l'eparina

Queste indicazioni sono valide se vengono rispettate le date degli appuntamenti. In caso di dilazione dell'indagine di pochi giorni è indicato, nell'attesa, un trattamento con eparina a basso peso molecolare in entrambe le categorie di pazienti.

Tutte queste indicazioni sono valide per valori di creatinina <2 . In caso di insufficienza renale, valutare caso per caso con le unità operative coinvolte.

INDICAZIONI ALLA PROFILASSI ANTIBIOTICA

La profilassi antibiotica per l'endocardite batterica è consigliata nelle seguenti condizioni:

- ❖ valvulopatie acquisite
- ❖ cardiomiopatia ipertrofica
- ❖ cardiopatie congenite (e nelle persone operate da meno di 6 mesi per queste patologie)
- ❖ prolasso o insufficienza mitralica: non esistono indicazioni univoche, tuttavia le società scientifiche di gastroenterologia non raccomandano la profilassi antibiotica in questi casi.

La profilassi antibiotica per l'endocardite batterica è raccomandata in caso di:

- ❖ protesi valvolare
- ❖ pregressa endocardite
- ❖ shunt sistemico-polmonari
- ❖ cardiopatie cianotiche complesse
- ❖ protesi valvolari sintetiche (e nelle persone operate da meno di un anno).

LA SEDAZIONE NELLA COLONSCOPIA DI SCREENING

Fino a qualche anno fa, la sedazione nella colonscopia totale del grosso intestino era considerata soltanto un'opzione possibile. Negli ultimi anni, sia per l'evoluzione in campo farmacologico, sia per il miglioramento delle possibilità di monitoraggio durante l'indagine e per la crescita culturale dei pazienti, è diventata una pratica molto diffusa.

Inoltre, mentre la Rss viene solitamente effettuata senza sedazione, la colonscopia totale di screening, specialmente se di secondo livello, deve necessariamente essere un esame completo e indolore. Quando possibile, vanno simultaneamente asportate eventuali lesioni precancerose (polipi) individuate nel corso dell'esame.

Perché la colonscopia di screening sia effettivamente completa (totale) ed efficace (con trattamento dei polipi), la sedazione può risultare molto utile.

Inoltre, non bisogna dimenticare che la colonscopia è sempre più utilizzata per la diagnosi precoce del cancro del colon retto in pazienti sani e asintomatici. Pertanto, chi si sottopone a questo esame in piena salute e senza alcun sintomo è verosimilmente meno disposto a provare dolore a causa di un'indagine strumentale invasiva. D'altro canto, è anche vero che le persone aderenti a un programma di screening, spesso ancora in età lavorativa, potrebbero preferire l'eventualità di un lieve fastidio alla limitazione allo svolgimento delle loro attività nelle ore successive all'esame, dovuta alla sedazione. Sulla base delle evidenze disponibili, si può affermare che:

- ❖ la combinazione di oppiacei e benzodiazepine garantisce un'adeguata sedazione con bassi rischi cardiorespiratori
- ❖ fra gli oppiacei, la meperidina garantisce miglior confort e amnesia, oltre a un utile effetto vagolitico
- ❖ il propofol, soprattutto se in associazione con le benzodiazepine, ha cinetiche molto vantaggiose e garantisce la miglior sedazione per la colonscopia. Questo farmaco va usato soltanto da personale competente, ovvero anestesisti e Nora (Non Operative Room Anesthesiology).

In caso di sedazione vigile, conscia o profonda, va previsto un attento monitoraggio del paziente, controllando i seguenti parametri:

- ❖ livello di coscienza: risposta ai comandi
- ❖ ventilazione polmonare: respiro spontaneo e rumori respiratori
- ❖ ossigenazione: saturimetro
- ❖ frequenza cardiaca: cardiofrequenzimetro
- ❖ pressione arteriosa: sfigmomanometro
- ❖ elettrocardiogramma: solo nei pazienti cardiopatici, aritmici o ipertesi gravi.

Per poter realizzare la sedazione nella sala endoscopica–Nora occorrono i seguenti strumenti:

- ❖ ossimetro con allarmi acustici attivi
- ❖ cardiofrequenzimetro con allarmi acustici attivi
- ❖ monitor ecg
- ❖ sfigmomanometro con allarmi acustici attivi
- ❖ carrello per le urgenze
- ❖ defibrillatore
- ❖ possibilità di somministrazione di ossigeno e di terapia infusione per l'intera durata della procedura
- ❖ doppio aspiratore
- ❖ maschere facciali
- ❖ ambu
- ❖ cannule orali
- ❖ laringoscopio

- ❖ tubi endotracheali
- ❖ apparecchio di anestesia, anche mobile.

Nel carrello devono essere presenti i seguenti farmaci:

- ❖ farmaci antagonisti (flumazenil, naloxone)
- ❖ adrenalina
- ❖ efedrina
- ❖ atropina
- ❖ lidocaina
- ❖ glucosio (10-30-50%)
- ❖ elettroliti
- ❖ idrocortisone
- ❖ metilprednisolone
- ❖ midazolam
- ❖ meperidina
- ❖ propofol
- ❖ metoclopramide.

I livelli di sedazione e di abbassamento della coscienza nella colonscopia in generale, e in particolare nella colonscopia di screening, variano dalla sedazione vigile (detta anche sedazione minima o ansiolisi), fino all'anestesia generale vera e propria, passando attraverso la sedazione moderata (detta anche analgesia o sedazione conscia) o la sedazione profonda, che sono le due modalità sedative più idonee e più utilizzate per la colonscopia di screening.

L'anestesia generale, che a una prima impressione potrebbe apparire sovradimensionata per una semplice colonscopia totale, sia pur operativa, trova invece indicazioni in particolari tipologie di pazienti:

- ❖ pazienti particolarmente esigenti
- ❖ pazienti in età pediatrica
- ❖ pazienti a rischio per patologie concomitanti.

L'anestesia generale garantisce infatti un controllo completo del livello di coscienza e di analgesia associato alla protezione da riflessi viscerali. Per questo, va riservata ai pazienti in cui non è praticabile la sedazione profonda per motivi di sicurezza. Di seguito sono elencati i principali fattori di rischio per la sedazione in endoscopia digestiva:

- ❖ età avanzata
- ❖ obesità
- ❖ gravi patologie respiratorie
- ❖ gravi cardiopatie
- ❖ gravi patologie epatiche o metaboliche
- ❖ gravi patologie neurologiche
- ❖ soggetti non collaboranti.

Finito di stampare nel mese di novembre 2006
presso la Tipografia Graffiti, Pavona (Roma)