

LINEE GUIDA DI PREVENZIONE ONCOLOGICA. PERCORSI ORGANIZZATIVI E DIAGNOSTICI

Autori della prima stesura del documento e revisori

Paola Mantellini, coordinamento

Elena Cavazza, coordinamento

Karin Andersson

Catia Angiolini

Giovanni Angiolucci

Simonetta Bianchi

Francesca Carozzi

Massimo Confortini

Francesco D'Elia

Iginio Dell'Amico

Elisabetta Gentile

Alessandro Ghelardi

Daniela Giorgi

Grazia Grazzini

Anna Iossa

Barbara Lazzari

Stefano Lazzi

Beatrice Mallardi

Luca Messerini

Alessio Nastruzzi

Emanuele Neri

Alessandra Niespolo

Andrea Nucci

Roberto Oggioni

Laura Pfanner

Giulia Picozzi

Stefano Rapi

Marco Rosselli Del Turco

Tiziana Rubeca

Silvia Rubino

Lapo Sali

Aurora A. Scarfanti

Andrea Stella

Ottaviano Tarantino

Anna Valchera

Marco Zappa

Elenco componenti gruppo allargato di consultazione

Daniela Ambrogetti
Giacomo Allegrini
Domenico Amoroso
Paola Apicella
Massimiliano Biagini
Mauro Biancalani
Andrea Giovanni Bonanomi
Rita Bonardi
Beniamino Brancato
Alessandra Buonavia
Giuseppe Cariti
Guido Castiglione
Luigi Cataliotti
David Coletta
Ciro Comparetto
Maria Cristina Cossu
Enrica Ercolini
Giovanni Finucci
Paolo Fontanari
Mario Franchini
Angiolo Gadducci
Paolo Galgani
Secondo Guaschino
Andrea Herd Smith
Nicola Ianniciello
Mario Lombardi
Paolo Lopane
Carlo Maffei
Fabrizio Magnolfi
Mario Mascalchi
Carmine Mellone
Nedo Mennuti
Doralba Morrone
Francesco Mirri
Eugenio Paci
Patrizio Pacini
Eugenio Pattarino
Giovanni Piccoli
Roberta Rosati
Andrea Salvetti
Ettore Simoncini
Gian Luigi Taddei
Galliano Tinacci
Carmen BeatrizVisioli
Alessio Zani

LINEE GUIDA DI PREVENZIONE ONCOLOGICA PERCORSI ORGANIZZATIVI E DIAGNOSTICI

CAP. 1 LO SCREENING ONCOLOGICO

1.1 Metodologia per la redazione delle raccomandazioni per il percorso organizzativo diagnostico degli screening oncologici

1.2 Principi generali e aspetti organizzativi dei programmi di screening

1.3 Appropriatelyzza e qualità

1.4 Bibliografia di riferimento

CAP. 2 LA COMUNICAZIONE NELLO SCREENING ONCOLOGICO

2.1 Introduzione

2.2 La scelta informata

2.3 Il materiale informativo dello screening

2.4 La comunicazione dell'esito positivo del test

2.5 Le campagne informative di massa

2.6 La comunicazione per la popolazione migrante

2.7 Nuovi strumenti di comunicazione nell'era del web

2.8 Bibliografia di riferimento

CAP. 3 LO SCREENING PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA

3.1 Evidenze di efficacia

3.2 Questioni aperte

3.3 Finalità

3.4 Il test di screening mammografico

3.5 Lettura e refertazione degli esami di screening mammografico

3.6 Protocolli di secondo livello

3.7 Gestione delle donne ad alto rischio di tumore mammario ereditario

3.8 Follow up delle lesioni operate

3.9 Monitoraggio ed indicatori

3.10 Bibliografia di riferimento

Appendice con elenco indicatori

CAP. 4 LO SCREENING PER IL TUMORE CERVICE UTERINA

4.1. L'efficacia dello screening nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina : dal

Pap test al test HPV

4.2 Protocolli di secondo livello

4.3 Monitoraggio e Indicatori

4.4 Bibliografia di riferimento

Appendice con elenco indicatori

CAP 5 LO SCREENING PER IL TUMORE DEL COLON RETTO

5.1 Evidenze di efficacia

5.2 Gestione e controllo di qualità per il test immunochimico

5.3 Protocolli di secondo livello

5.4 Follow up endoscopico degli adenomi

5.5 Questioni aperte

5.6 Monitoraggio e indicatori

5.7 Bibliografia di riferimento

Appendice con elenco indicatori

SCREENING ONCOLOGICO: INFORMAZIONI IN PILLOLE

Cap 1 Lo screening oncologico

1.1 Metodologia per la redazione delle raccomandazioni per il percorso organizzativo diagnostico degli screening oncologici

La redazione di queste raccomandazioni ha visto la partecipazione ed il contributo degli operatori sanitari coinvolti nei programmi di screening oncologico organizzato della regione Toscana. Si tratta di un elaborato estremamente articolato che coniuga le evidenze scientifiche disponibili con le necessità rilevate a livello territoriale in seno al coordinamento regionale in ambito di prevenzione oncologica secondaria. La predisposizione dei documenti è volutamente partita dalle Linee Guida e dalle Raccomandazioni più recenti pubblicate a livello regionale, nazionale ed europeo. Questo materiale è stato revisionato e arricchito con i risultati di pubblicazioni su riviste indicizzate che sono state pubblicate successivamente alle linee guida. I primi documenti a cui si è fatto riferimento sono state le Raccomandazioni Cliniche per il tumore della mammella, del colon-retto e per i tumori ginecologici dell'Istituto Toscano Tumori. Queste raccomandazioni sono state integrate con quanto pubblicato in ambito di Linee Guida Europee per l'Assicurazione di Qualità dei programmi di screening mammografico, cervicale e colo-rettale. Relativamente ad argomenti e ambiti non trattati o non sufficientemente approfonditi si è fatto quindi ricorso alle Linee Guida di altre Agenzie Internazionali e alle pubblicazioni che hanno riportato le evidenze scientifiche più recenti in tema di screening oncologico organizzato. Questa attività di revisione e aggiornamento delle Raccomandazioni e delle Linee Guida esistenti ha successivamente promosso un confronto ed una discussione tra pari in merito alla adozione ed alla applicabilità nel contesto locale di quanto in esse contenuto. In molti casi le evidenze disponibili sono state declinate tenendo conto delle caratteristiche della popolazione che insiste sul territorio regionale e della specificità dei servizi esistenti con l'intento di rendere fattibili protocolli di dimostrata efficacia. Laddove si è valutato al momento non fattibile l'adozione di una determinata procedura si è provveduto a dare suggerimenti che ne permettano in futuro la sua realizzazione. Nei casi in cui, come ad esempio la

definizione dei requisiti necessari per garantire adeguate performance professionali da parte degli operatori di screening, non si sono trovate in letteratura indicazioni specifiche e pertinenti si sono operate proposte e definiti alcuni parametri di monitoraggio ad ulteriore supporto per la standardizzazione di tutte le fasi del percorso in logica di efficienza, efficacia ed equa distribuzione delle risorse. In alcune specifiche situazioni le cui criticità in termini di realizzazione e di efficacia sono conosciute, sono state date indicazioni meramente pratiche, al limite della istruzione operativa. Questa scelta è dichiaratamente voluta ed ha avuto come obiettivo quello di predisporre una sorta di manuale operativo che permetta ai programmi di adottare soluzioni migliorative tempestive e facilmente monitorabili.

1.2 Principi generali ed aspetti organizzativi dei programmi di screening

1.2.1 Principi generali

Con il termine programma di screening (PS) si intende l'applicazione di una metodica di diagnosi precoce ad una popolazione asintomatica in un programma che ha finalità di Sanità Pubblica; gli obiettivi dello screening sono valutati come impatto del programma sulla popolazione (riduzione dell'incidenza o della mortalità della patologia oggetto del programma).

Con diagnosi precoce intendiamo l'applicazione di un test diagnostico ad una persona asintomatica con l'obiettivo di individuare la lesione in una fase precoce (neoplastica o pre-neoplastica). La diagnosi precoce si propone di modificare la storia naturale della malattia attraverso una riduzione di incidenza (individuando lesioni precancerose nel caso della cervice uterina e in parte del colonretto) o di mortalità (nello screening mammografico ed in parte in quello coloretale).

La popolazione oggetto del PS è in parte selezionata a priori (in genere in base all'età, ma possono essere introdotti anche altri criteri di selezione) in relazione ai suoi livelli di rischio ed alle sue aspettative di beneficio. In altre parole, si tende a scegliere popolazioni dove la prevalenza della malattia sia alta e l'aspettativa di vita relativamente lunga.

Si parla di PS volendo indicare una serie di azioni coordinate e monitorate che comprendono la selezione della popolazione da invitare, l'invito attivo al test di

screening, l'esecuzione degli esami di approfondimento nei soggetti risultati positivi al test (“ i sospetti”), i trattamenti per i soggetti affetti dalla patologia e così via. In questo processo l'invito attivo rappresenta la principale azione che differenzia questa procedura rispetto all'attività spontanea di diagnosi precoce. Un insieme di azioni così complesse necessita di una serie di presupposti perché il programma sia proponibile e attuabile. Il primo è che esso sia in grado di raggiungere l'obiettivo di salute che si propone (ridurre la mortalità e/o l'incidenza del tumore di cui si fa diagnosi precoce).

Un PS è proponibile solo se sono rispettate le seguenti condizioni:

- il tumore deve avere una lunga fase asintomatica, con precursori biologici identificabili;
- deve esistere un test capace di cogliere il tumore od i suoi precursori in tale fase;
- deve esistere una terapia che applicata al tumore in quella fase od ai suoi precursori modifichi la prognosi (la mortalità, non la sopravvivenza);
- deve esistere un differenziale positivo fra la somma dei vantaggi rispetto alla somma degli svantaggi determinati dallo screening sull'intera popolazione coinvolta.

1.2.1.1 Necessità di una lunga fase asintomatica: storia naturale della malattia e identificazione dei precursori biologici

Per poter utilizzare un test di screening occorre che la storia naturale della malattia passi attraverso una lunga fase pre-clinica. Lo screening, infatti, è generalmente utilizzato per quelle patologie che si sviluppano attraverso stadi progressivamente più gravi della malattia. Comunque, anche in queste patologie, ci possono essere casi in cui la malattia in stadio precoce non evolve, oppure scompare, o addirittura rimane in fase asintomatica per tutta la durata della vita del soggetto. Quest'ultima situazione può determinare il problema della sovra-diagnosi.

La fase pre-clinica (tempo di soggiorno o “sojourn time”) di una malattia inizia quando il processo patologico è presente per la prima volta, ma per la maggior parte delle malattie tale punto è difficilmente identificabile; questa fase termina generalmente quando la persona si rivolge al medico per la presenza di sintomi. Il punto d'inizio di una malattia oncologica è un punto non identificabile anche perché concettualmente variabile, a seconda che si voglia considerare come inizio la modificazione genica, o la comparsa di un precursore o la prima formazione di cellule tumorali. Comunque dal punto di vista

dello screening, ha importanza il periodo definito come “fase pre-clinica individuabile” (detectable preclinical phase) che rappresenta quell'intervallo di tempo in cui la malattia è potenzialmente diagnosticabile da un test di screening. Ne deriva che la lunghezza della fase pre-clinica diagnosticabile dipende dal test di screening utilizzato.

1.2.1.2 Test capace di cogliere il tumore nella fase asintomatica

Un test di screening non è, per definizione, un test diagnostico, cioè non permette di per sé di fare una diagnosi conclusiva. Esso, infatti, consente solamente di distinguere le persone negative dai cosiddetti “sospetti”. Un positivo allo screening richiede ulteriori accertamenti per poter concludere l'iter diagnostico. La proprietà che si richiede al test di screening è quella di classificare come “positive” o “negative” le persone che si sottopongono al test. Tali persone avevano o non avevano, al momento dell'esecuzione del test, la malattia in oggetto. In conseguenza di ciò, le persone potranno essere classificate dopo un test di screening in quattro categorie:

1. veri positivi (VP): persone sospette al test che al termine dell'iter diagnostico risultano affette dalla malattia;
2. falsi positivi (FP): persone classificate come sospette al test che al termine dell'iter diagnostico risultano non affette dalla malattia;
3. falsi negativi (FN): persone classificate come negative al test di screening, ma in realtà affette dalla malattia;
4. veri negativi (VN): persone classificate come negative al test ed effettivamente sane.

1.2.1.3 Deve esistere una terapia che applicata al tumore nella fase asintomatica ne modifichi la prognosi

Dimostrare che un test è capace di anticipare la diagnosi di un tumore non significa obbligatoriamente che ciò determinerà una riduzione di mortalità per quel tumore; anche il fatto che un test di screening sia capace di identificare (e rimuovere) un precursore del tumore non significa che sia in grado di diminuire l'incidenza di quella patologia. Inoltre per valutare se un PS è "efficace" non basta osservare che i casi diagnosticati allo screening hanno una sopravvivenza più lunga. Diagnosticare in anticipo comporta sempre un allungamento della sopravvivenza: non è detto che quest'allungamento di sopravvivenza si tramuti in una diminuzione di mortalità. Bisogna, infatti, considerare

alcune distorsioni ("bias") che derivano dall'osservazione. I più importanti sono il "lead time bias" (la distorsione dell'anticipazione diagnostica, per cui non si può dichiarare l'efficacia di una diagnosi precoce solo sulla base dell'allungamento della sopravvivenza) e il "length bias" (la distorsione del tempo di crescita del tumore, che dipende dal fatto che all'interno dello stesso tipologia di tumore esiste una notevole variabilità di comportamenti biologici. Ipotizziamo che esistano più famiglie cellulari dello stesso tipo di tumore, quelle a rapida crescita e con verosimile prognosi sfavorevole e quelle a lenta crescita con prognosi più favorevole. In questa situazione, un test di screening avrà più probabilità di cogliere i tumori a lenta crescita. La fase estrema di questo bias è *la sovradiagnosi*, cioè la possibilità di individuare con il test tumori a così lunga crescita che non si sarebbero mai manifestati nel corso della vita del soggetto. Dunque il confronto tra la sopravvivenza dei casi trovati allo screening e quelli trovati clinicamente può essere distorto.

In un PS oncologico l'efficacia deve essere misurata sull'obiettivo finale di salute che ci si è proposto, cioè sulla diminuzione della incidenza e/o della mortalità della patologia oggetto dell'intervento.

È utile distinguere l'efficacia teorica (efficacy) e l'efficacia pratica od impatto di un PS (effectiveness). La valutazione dell'efficacia teorica si basa, oltre che sulla ragionevolezza del meccanismo biologico attuato con lo screening, sui risultati di alcuni studi clinici condotti nelle migliori condizioni ideali. Questo non implica che quel dato PS sia automaticamente capace di produrre risultati in ogni situazione; ad esempio, non è detto che il test sia accettabile ovunque e che la capacità degli operatori di utilizzare il test di screening o di eseguire i test di approfondimento sia la stessa quando il programma viene esteso ad un territorio molto vasto.

1.2.1.4 Deve esistere un differenziale positivo tra la somma dei vantaggi e la somma degli svantaggi rispetto all'intera popolazione coinvolta

Un PS è proponibile solo se l'insieme dei benefici indotti sulla popolazione coinvolta nel programma supera l'insieme degli effetti negativi comunque determinati. Questa valutazione è di per sé complessa poichè innanzitutto è necessario identificare tutti i possibili benefici e tutti danni delle azioni che si mettono in campo, dando poi un peso a questi effetti. Il problema sostanziale risiede però nel fatto che lo stesso evento (ad esempio il richiamo e gli esami di accertamento conseguenti ad un test positivo che non

evidenzia presenza di lesioni) può essere assunto come negativo da qualcuno (inutile ansia indotta, perdita di tempo) e positivo da qualche altro soggetto (maggiore rassicurazione). Inoltre i benefici e gli effetti negativi non si concentrano sulle stesse persone.

La maggior parte delle persone invitate ad un esame di screening non avrà alcun beneficio in termini di riduzione della mortalità o di incidenza in quanto non sarebbe mai stata affetta da questa patologia.

Alcuni ne trarranno solo svantaggi, anche notevoli (ad esempio i falsi negativi, i casi sovradiagnosticati, i casi diagnosticati che non modificano la loro storia di malattia, ecc).

Il massimo dei benefici verrà raggiunto da quelle persone a cui viene diagnosticata “in tempo” la patologia e che grazie a quella diagnosi anticipata modificano la loro prognosi.

Quantificare questo insieme di vantaggi e svantaggi è complicato anche se alcune analisi economiche (analisi costo-utilità) tentano di arrivare a questo punto.

Proprio per questa differenza di risultati (correlata al fatto che qualsiasi patologia oncologica è di per sé relativamente rara) porta alcuni ricercatori a mettere in evidenza i limiti strutturali dei programmi di screening. Altri hanno obiettato a questa impostazione, rappresentando i programmi di screening come una sorta di “assicurazione” che il soggetto, partecipando al PS, stipula. In ogni assicurazione la maggior parte dei contraenti paga delle somme non ricevendo alcun vantaggio (a parte la rassicurazione); i vantaggi si restringono a quella piccola proporzione di soggetti per cui la diagnosi precoce determina un diverso esito del proprio tumore.

Al di là di questi opposti punti di vista, deriva da queste considerazioni che un PS va valutato per gli effetti che produce sull'intera popolazione coinvolta, e che i protocolli ed il monitoraggio dovranno essere indirizzati a rilevare non solo le capacità di diagnosi del programma (sensibilità del programma), ma anche la capacità di limitare gli effetti negativi (specificità del programma).

I possibili effetti negativi di uno screening possono essere in sintesi così elencati:

- Falsa rassicurazione in seguito a test negativo, che può indurre la persona a sottostimare i sintomi e ritardare la diagnosi (falsi negativi e cancri di intervallo).
- Prolungamento della fase clinica della malattia, come conseguenza dell'anticipazione diagnostica.
- Sovradiagnosi, dovuta all'identificazione di tumori a scarsa aggressività o di lesioni precancerose, anticipazione diagnostica di forme evolutive in soggetti con mortalità

competitiva per altre cause. La sovradiagnosi determina quasi sempre un sovra trattamento.

- Falsi positivi, da cui derivano costi individuali e sociali.
- Fastidio e dolore al test di screening o agli approfondimenti.

Questi effetti non possono essere del tutto eliminati. Il controllo di qualità della varie fasi del percorso di screening permette un loro monitoraggio e dà la possibilità di minimizzarli.

1.2.2 Aspetti organizzativi

Un PS può essere considerato un “disease management”, cioè un “profilo assistenziale complesso” in cui il ruolo dell’organizzazione è centrale. Essa deve infatti, sulla base delle linee-guida disponibili, integrare le strutture e le professionalità di un territorio. L’efficacia di un intervento preventivo non si ottiene quindi solo somministrando un test diagnostico, ma integrando operativamente le fasi della diagnosi, approfondimento e della terapia. Dai dati a disposizione in letteratura sappiamo che “ l’assistenza sistematica integrata, evidence-based ed a lungo termine della popolazione affetta da malattie croniche che comportano costi elevati è più efficace di un approccio che cura il singolo episodio per ogni singolo paziente”.

I programmi di screening in quanto profilo complesso d’assistenza hanno quattro caratteristiche:

- una conoscenza di base della diagnosi precoce e terapia della malattia,
- la disponibilità di un sistema sanitario integrato,
- un processo di miglioramento continuo della qualità,
- un sistema informativo adeguato alla valutazione del processo.

Le tappe fondamentali dell'organizzazione di un programma di screening sono le seguenti:

- informazione e reclutamento della popolazione target,
- esecuzione del test di screening,
- approfondimento diagnostico e trattamento, se necessari,
- gestione dei flussi informativi,
- registrazione e valutazione dei dati.

Per quanto riguarda l’informazione e il reclutamento della popolazione target è fondamentale in questa fase la garanzia di offerta di questi Livelli Essenziali di

Assistenza (LEA) a tutti i cittadini che ne hanno diritto, che si realizza con la spedizione delle lettere di invito a tutta la popolazione target, secondo il periodismo tipico di ciascun screening.

Una buona qualità delle liste delle persone da invitare è raccomandabile. La qualità delle liste può essere monitorata attraverso la sorveglianza degli inviti inesitati.

Si raccomanda inoltre l'effettuazione di esclusioni prima dell'invito secondo criteri evidence-based per ciascun tipo di screening, mediante flussi informatizzati od anche attraverso la collaborazione dei medici di medicina generale (MMG). Una recente pubblicazione in logica di "Health Technology Assessment" (HTA) sui metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologico ha individuato le migliori best practice in questo ambito.

E' necessaria una buona qualità dei materiali informativi (lettera di invito, depliant etc.) e di tutto il processo comunicativo allo scopo di consentire un'adesione consapevole. In merito alla lettera di invito si è osservato un modesto effetto positivo della presenza della firma del MMG nella lettera di invito.

Nella fase di esecuzione del test di screening è raccomandabile la riduzione delle barriere all'accesso (orari, sedi di erogazione). Deve inoltre essere attuato un controllo di qualità del test di screening e devono essere rispettati gli standard relativi ai tempi di invio dell'esito del test.

Nella fase di approfondimento diagnostico e trattamento il programma di screening deve garantire l'approfondimento diagnostico in caso di positività al test di screening.

Deve inoltre essere attuato un controllo di qualità delle procedure diagnostico-terapeutiche e devono essere rispettati gli standard relativi ai tempi di effettuazione dell'approfondimento e della eventuale terapia.

Nella fase di registrazione e valutazione dei dati deve essere garantita la raccolta dei dati necessari al calcolo degli indicatori e flussi nei confronti del commitment regionale e nazionale.

Le Aziende Sanitarie devono sul piano organizzativo:

- promuovere sul territorio i programmi di screening tenendo conto del quadro epidemiologico locale e delle evidenze scientifiche,
- diffondere sul territorio linee di indirizzo regionali, nazionali e internazionali,
- garantire le risorse necessarie per attuare i programmi di screening,
- assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione target,

- garantire la gestione e la valutazione dei programmi attraverso il [sistema informativo](#) e il coordinamento operativo multidisciplinare e multi professionale,
- programmare la formazione specifica degli operatori sanitari,
- assicurare il coinvolgimento dei MMG non solo per una corretta individuazione della popolazione da invitare, ma anche per il necessario counseling per promuovere la partecipazione dei non rispondenti e fornire supporto nella fase diagnostica e di indirizzo al trattamento.

1.2.3 Sistema Informativo

Il sistema informativo (SI) è costituito da un complesso di attività che comprende 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 raggiungimento 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, test di screening, esami diagnostici) 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.

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.

1.3 Appropriatelyzza e Qualità

1.3.1 Premessa e Razionale

Garantire e aumentare in un sistema sanitario l’appropriatezza e la qualità rappresenta la ragione di ogni linea guida o raccomandazione in ambito clinico.

In realtà, lo scopo di questi strumenti è sempre stato più orientato a indicare i protocolli da adottare piuttosto che ad sconsigliare l’esecuzione di pratiche sbagliate o inutili (in altre parole a indicare il test da eseguire, il farmaco da prendere piuttosto che scoraggiare, in determinate situazioni cliniche, l’uso di un test o l’uso di un farmaco).

Questa situazione determina nella realtà l’esistenza di moltissimi comportamenti inappropriati che vengono tollerati perché ci concentriamo sul trattamento da fare piuttosto che su quello da non fare.

Evitare test o trattamenti inutili è un preciso dovere di ogni professionista del sistema sanitario almeno per due ragioni. La prima (forse la più importante) riguarda la persona: test e trattamenti inutili sono tendenzialmente dannosi per la persona che li esegue.

La seconda è che utilizzare le risorse pubbliche su esami fondatamente inutili priva la comunità (e poi materialmente singoli pazienti) delle risorse di cui avrebbe potuto avere bisogno.

Di recente, anche come risposta alla crisi economica che interessa i vari servizi sanitari, questo tema è venuto alla ribalta del dibattito prima negli USA poi a livello internazionale per iniziativa della ABIM (Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care Foundation) con lo slogan “Choosing Wisely®”. Questa iniziativa si propone di aiutare medici e pazienti a ridurre il sovra uso di tests e procedure supportandoli nell’ intento di portare i pazienti a fare scelte efficaci e accorte per la propria salute.

“Choosing Wisely” è un stato inizialmente un documento realizzato da nove società scientifiche statunitensi (a cui se ne sono aggiunte successivamente molte altre). Ognuna di esse ha creato una lista di cinque domande che medici e pazienti dovrebbero porsi riguardo a determinate prestazioni sanitarie. Si tratta di raccomandazioni “evidence based” sull’appropriatezza di accertamenti clinici di grande diffusione. L’obiettivo è quello di evitare di esporre i pazienti a inutili rischi indotti da esami e procedure (sicurezza delle cure), ma anche quello di una maggiore attenzione alla valutazione del rapporto costi-benefici dei diversi esami e test che si intende prescrivere. Questa iniziativa ha avuto un riverbero anche a livello italiano. Il Comitato tecnico delle Regioni e Province Autonome Italiane consiglia di valutarne attentamente l’applicazione al contesto sanitario italiano; alcune delle prestazioni di “Choosing Wisely” potrebbero infatti già essere oggetto di regole specifiche riguardo alla loro prescrizione in alcune regioni. Tale comitato ha evidenziato inoltre l’opportunità di diffondere il progetto nei differenti servizi sanitari regionali attraverso specifiche campagne d’informazione, da promuovere insieme alle associazioni di pazienti più coinvolte, e iniziative di formazione/informazione.

A livello toscano, in ambito di diagnosi precoce in oncologia, si rende opportuno individuare alcune pratiche molto diffuse di cui è evidence based il fatto che siano inutili e/o dannose. Come obiettivo di appropriatezza e qualità si propone di diminuirne sostanzialmente l’utilizzo in modo quanto più possibile misurabile e documentabile. Si intende partire dagli esami di diagnosi precoce (esami che solo in parte sono coperti dai programmi organizzati di screening) per estendersi alla pratica comune di diagnosi precoce. L’iniziativa che viene proposta si può pensare come propedeutica ad una più diffusa iniziativa per contrastare le pratiche inutili o dannose.

Di seguito 4 proposte che hanno l’intento di razionalizzare la prescrizione sanitaria in funzione di criteri di appropriatezza.

1.3.2 Diagnosi precoce del tumore della prostata

Obiettivo: riduzione dell'uso del Prostate Specific Antigen (PSA) sopra i 70 anni in assenza di sintomi specifici per il tumore prostatico.

Razionale

Non vi sono evidenze che la diagnosi precoce del tumore della prostata effettuata oltre i 70 anni abbia alcun effetto sulla riduzione di mortalità, mentre sono evidenti gli effetti collaterali negativi.

Quantificazione del problema

Il problema è rilevante, dato che fino al 50% (flusso delle schede di prestazione ambulatoriale) dei soggetti residenti in Regione Toscana sopra i 50 anni di età esegue almeno un PSA annualmente. Nell'ultimo triennio si è osservato un lieve decremento di tale uso inappropriato, ma sempre molto limitato (meno del 10%). Inoltre tale decremento tocca assai marginalmente le classi di età più anziane.

Azioni

Informazione alla popolazione: è necessario che siano attivate specifiche strategie comunicative che consentano al cittadino di avere una informazione chiara e trasparente al fine di consentire la scelta decisionale più appropriata rispetto alle proprie necessità.

Coinvolgimento dei professionisti (Società Scientifiche di settore, MMG, urologi etc): l'informazione deve essere proposta e condivisa con il livello regionale. Deve essere prodotto materiale informativo utile per gli operatori anche in termini di comunicazione all'utenza.

Predisposizione di norme regionali: oltre alla produzione di materiale informativo per operatori ed utenti, ai fini dell'utilizzo della richiesta medica motivata dal sospetto di carcinoma prostatico per il dosaggio del PSA sopra i 70 anni.

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia delle iniziative volte al contenimento dell'utilizzo del PSA deve essere costantemente monitorata utilizzando il flusso delle schede di prestazione ambulatoriale. L'indicatore sarà costruito a partire dal numero di prestazioni di PSA per persona all'anno sul numero di persone che eseguono almeno un PSA. L'obiettivo è ridurre significativamente tale numero nelle fasce di età superiori ai 70 anni.

1.3.3 Prevenzione del cancro della cervice uterina

Obiettivo: nella pratica spontanea di prevenzione del cancro della cervice è importante limitare il co-testing con Pap test e test HPV.

Razionale

Con l'introduzione del test HPV come test primario per le donne sopra i 30 anni, il Pap test ha un suo ruolo solo come test di triage in seguito a un HPV positivo. Vi è il rischio che nella pratica spontanea (che ancora oggi rappresenta una quota significativa della prevenzione) si affermi l'uso del così detto cotesting ovvero l'uso contemporaneo dei due test. Questa pratica, oltre a essere sostanzialmente inefficace e inutilmente consumatrice di risorse, rischia di essere dannosa per le donne che vengono sottoposte inutilmente a esami e approfondimenti con un rischio di sovra-diagnosi e sovra-trattamento.

Quantificazione del problema

Al momento in Italia non è possibile procedere ad una effettiva quantificazione del problema che potrebbe diventare rilevante considerando che alcune Società scientifiche americane e italiane consigliano questo comportamento. Questo è confermato anche dalla rilevazione campionaria Passi che attesta che, nonostante l'espandersi del programma organizzato, una quota considerevole di test viene fatta ancora spontaneamente.

Azioni

Informazione alla popolazione: a livello nazionale sono state proposte e recentemente aggiornate le informazioni sul test HPV (100 domande sul test HPV). E' opportuno definire a livello regionale la disseminazione di queste informazioni e valutare se individuare modalità ad hoc di comunicazione.

Coinvolgimento dei professionisti (Società Scientifiche, MMG, ginecologi): di concerto con il livello regionale devono essere condivisi e predisposti materiali informativi e appositi corsi di formazione e di aggiornamento specifici sull'argomento.

Predisposizione di norme regionali: predisposizione di ulteriori norme regionali per il potenziamento e completamento di quanto definito dalla DGRT n.741 del 01-09-2014 che, inserendo nel catalogo regionale delle prestazioni ambulatoriali l'attività di screening "HPV primario con citologia di triage", prevede la non rimborsabilità del test HPV al di fuori dei programmi di screening.

Monitoraggio

L'applicazione e l'efficacia degli interventi di comunicazione dovrà essere monitorata costantemente utilizzando il flusso delle schede di prestazione ambulatoriale.

1.3.4 Follow up endoscopico per la ricerca di adenomi metacroni

Obiettivo: ridurre il numero di soggetti sottoposti a follow up endoscopico inappropriato con ricorso a colonscopie ad intervalli troppo ravvicinati e non conformi alle linee guida europee sulla sorveglianza dei soggetti con pregresse lesioni adenomatose del colon retto .

Razionale

Con lo sviluppo dei programmi di screening colo-rettale e la conseguente individuazione di molte lesioni adenomatose, una quota crescente di persone viene sottoposta a programmi di sorveglianza. Questo carico di per se stesso tenderà a rappresentare una quota crescente delle colonscopie indotte dai programmi di screening. In questa situazione appare importante limitare il numero di esami non appropriatamente raccomandati a soggetti con lesioni adenomatose individuate allo screening, sottolineando peraltro che la colonscopia è un esame invasivo e non privo di complicanze.

Quantificazione del problema

A livello italiano sulla base di specifiche rilevazioni si stima che le colonscopie di follow up rappresentino il 30-40% del totale di tutte le colonscopie eseguite dal programma di screening organizzato. Un lavoro pubblicato recentemente relativo ad una survey nazionale condotta in servizi di endoscopia ha evidenziato una inappropriata nella effettuazione della colonscopia di follow up particolarmente evidente in alcune specifiche categorie (nel 54,3% dei casi il controllo di follow up si è realizzato ad un intervallo più ravvicinato rispetto a quanto previsto dalle linee guida europee). Il livello di inappropriata era maggiore in servizi di endoscopia che non erano inseriti nei programmi di screening organizzato.

Azioni

Informazione alla popolazione: è necessario fornire informazioni adeguate alla popolazione oggetto della sorveglianza da parte del programma di screening.

Coinvolgimento dei professionisti (Società Scientifiche, MMG, gastroenterologi, etc): condivisione e disseminazione di protocolli per la gestione e il monitoraggio a livello regionale.

Predisposizione di norme regionali: applicazione delle linee guida europee in materia di follow up e realizzazione del follow up endoscopico all'interno del programma di screening del colonretto.

Monitoraggio

Indagini ad hoc per la rilevazione della adozione delle linee guida europee e predisposizione di apposito indicatore (percentuale di soggetti con esami di sorveglianza non appropriati sul totale dei soggetti inviati a follow up).

1.3.5 Uso di marcatori tumorali per la diagnosi precoce di tumori

Obiettivo: ridurre il numero di soggetti sottoposti a esami di marcatori per la diagnosi di tumore in maniera inappropriata. Si propone di concentrarsi su due marcatori:

CA19.9 da non prescrivere a chi non abbia un cancro del pancreas o un imaging sospetto per cancro del pancreas,

CA125 da non prescrivere a chi non abbia un cancro dell'endometrio o dell'ovaio o un forte sospetto diagnostico per cancro dell'ovaio.

Razionale

E' ampiamente dimostrato nel nostro paese e anche nella nostra regione un uso distorto e inappropriato di marcatori tumorali per la diagnosi di tumore. Ridurre l'uso inappropriato di marcatori può essere dunque un buon mezzo per riqualificare la spesa sanitaria.

Quantificazione del problema

In un recente articolo che riporta i lavori di un gruppo nazionale sull'argomento, si sottolinea come nella nostra regione l'uso, per esempio, del marcatore CA 19.9 potrebbe essere più di 10 volte frequente del necessario. Ciò non solo determina un inutile dispendio di risorse, ma potrebbe determinare a cascata esami di approfondimento non necessari.

Azioni

Coinvolgimento dei professionisti (MMG, oncologi, chirurghi, Società Scientifiche, etc): attivazione di corsi di formazione e aggiornamento, predisposizione di un piano di coordinamento regionale per il monitoraggio dell'andamento dell'utilizzo di questi marcatori.

Predisposizione di norme regionali finalizzate alla prescrizione di richiesta medica motivata dal sospetto di carcinoma.

Monitoraggio

Necessario il monitoraggio di apposito indicatore a partire dal flusso delle schede di prestazione ambulatoriale. L'indicatore è la proporzione di esami eseguiti rispetto alla popolazione residente per fascia di età.

1.4 Bibliografia di riferimento

Linee guida e raccomandazioni

- McShane LM, Altman DG et al. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *European Journal of Cancer* 2005; 41:1690-1696.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (ECTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007; 43(9):1348-60
- Debbie Saslow et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2012; 16(3): 175–204

Letteratura internazionale

- Federici. A. Screening Profilo complesso di assistenza. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma Ottobre 2007
- Richards T. Disease management in Europe *BMJ* 1998;317:426–7
- Hunter DJ, Fairfield G. Disease management *BMJ* 1997;315:503.
- Giorgi Rossi P, Camilloni L, Cogo C et al. HTA Report. Health technology assessment. Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici. *Epidemiologia e Prevenzione* 2012; n.1: supplemento 1
- Choosing Wisely® Accessibile all'indirizzo <http://www.abimfoundation.org/Initiatives/Choosing-Wisely.aspx> Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- [Schröder FH](#), [Hugosson J.](#), [Roobol MJ.](#) et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; Dec 6;384(9959):2027-35.
- Bill-Axelsson A., Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G,

Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; May 5;364(18):1708-17

- Ronco G. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*, Volume 383, Issue 9916, Pages 524 - 532, 2014
- La sorveglianza Passi: lo screening cervicale Accessibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp> Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Gion M et. al. Working Group on Tumour Markers of Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC). An epidemiology- based model to estimate the rate of inappropriateness tumor marker requests. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jun;52(6):889-97
- Philip E. Castle et al. Five-Year Experience of Human Papillomavirus DNA and Papanicolaou Test Cotesting. *Obstet Gynecol.* Mar 2009; 113(3): 595–600
- Radaelli f., Paggi S., Bortoli A. et al. Overutilization of post-polypectomy surveillance colonoscopy in clinical practice: A prospective, multicentre study. *Digestive and Liver Disease* 44 (2012) 748– 753

Cap.2 La comunicazione nello screening oncologico

2.1 Introduzione

La qualità della comunicazione negli screening oncologici è un elemento fondamentale al pari degli aspetti organizzativi o relativi alla diagnosi e al trattamento che può impattare sia per l'efficienza che per l'efficacia dei programmi di screening. Le componenti della comunicazione nello screening comprendono le parti relazionali, i materiali informativi e gli aspetti organizzativi; ognuna di queste componenti è essenziale per una comunicazione di buona qualità.

2.2 La scelta informata

L'obiettivo di una buona comunicazione nello screening è quello di favorire negli individui la comprensione di elementi utili per decidere se aderire o meno al programma in modo consapevole. In particolare, l'informazione dovrebbe raggiungere soprattutto quelle persone che, pur rientrando nelle fasce target, non si sono mai sottoposte a un test di screening. Una bassa adesione può compromettere l'efficacia dello screening in termini di impatto sull'incidenza e/o sulla mortalità del carcinoma della cervice uterina, della mammella e del colon. Il successo del programma di screening dipende, quindi, anche dalla comunicazione che deve portare ad una scelta informata dell'utente invitato a partecipare al programma di screening. Al contrario, spesso gli utenti non sono ben informati per dare un valido consenso all'effettuazione del test di screening.

In letteratura è stato indagato il tipo di associazione esistente tra la conoscenza/informazione del rischio oggettivo e l'adesione ai programmi di screening e non sempre è stata trovata un'associazione di tipo lineare.

La partecipazione agli screening da parte dell'utente è l'esercizio di un diritto che richiede la piena consapevolezza dell'importanza e delle implicazioni dell'esecuzione del test, e spesso il solo invito non è sufficiente perché vi sia una partecipazione informata. L'invito, infatti, dovrebbe essere accompagnato da altre attività di relazione come la realizzazione di punti di ascolto per gli utenti e la predisposizione di materiale informativo. L'invito a sottoporsi al test di screening deve perciò contenere elementi che comportino un'adeguata informazione, non solo in termini di veridicità, ma anche di completezza e comprensibilità. L'informazione deve chiarire sia i benefici che i possibili svantaggi associati al test.

Gli utenti devono essere pienamente consapevoli della possibilità di essere richiamati per ulteriori accertamenti, 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 a volte lo screening possa determinare una sovradiagnosi o un sovratrattamento. Infine una buona comunicazione nello screening non può prescindere da una formazione degli operatori sugli aspetti comunicativi e organizzativi dello screening.

2.3 Il materiale informativo dello screening

Una delle condizioni necessarie per una scelta informata e consapevole è la buona qualità dei materiali informativi utilizzati dal programma in tutte le sue fasi e cioè dall'invito a sottoporsi al test, alla diagnosi, alla terapia delle lesioni diagnosticate al test di screening. La comunicazione scritta deve rispondere a requisiti di qualità sia nei contenuti che nella grafica. Deve essere breve, chiara (l'informazione è comunicata in maniera comprensibile), accurata (l'informazione è aggiornata e basata sull'evidenza), pertinente (l'informazione è stata sviluppata insieme agli utenti), graficamente accurata (immagini e testo), deve contenere informazioni mirate ai diversi momenti informativi (invito, test di screening, esami diagnostici, trattamento) e infine deve essere di supporto e mai sostitutiva del rapporto personale.

2.3.1 La lettera d'invito

Rappresenta il mezzo con cui lo screening raggiunge tutti gli utenti, anche quelli che non fanno il test: praticamente l'invito è la lettera di presentazione dello screening.

La lettera d'invito deve essere personale, riportare chiaramente lo scopo del test e indicare chiaramente le modalità dell'appuntamento. La lettera deve specificare che il test è gratuito e che non occorre la richiesta medica, che l'appuntamento può essere modificato e che potrà essere rilasciata una giustificazione dal lavoro; nel caso dello screening cervicale e dello screening mammografico deve essere riportato rispettivamente il profilo professionale di chi effettua il prelievo e di chi fa la mammografia. La lettera deve fornire un numero telefonico utile per comunicazioni da parte dell'utente quali ad esempio la comunicazione di un test recente, lo spostamento di un appuntamento o la richiesta di informazioni. Infine deve essere molto chiaro l'emittente utilizzando un numero limitato di loghi. I termini specialistici e le sigle devono essere usati con parsimonia. Bisogna scrivere per prima l'informazione principale, utilizzare frasi brevi con verbi di forma attiva, evitare gli stereotipi, termini stranieri e latini, usare pochi termini tecnico-specialistici. Per lo screening cervicale è importante riportare indicazioni al prelievo basate sull'evidenza facendo riferimento a quelle individuate dal Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma. La lettera d'invito deve essere preferibilmente accompagnata da un opuscolo informativo.

La grafica: deve garantire la leggibilità del testo in accordo con le indicazioni dalla letteratura e i criteri individuati a livello regionale (note sull'editing delle lettere di invito).

2.3.2 L'opuscolo

L'opuscolo è il mezzo che dovrebbe fornire all'utente informazioni più approfondite sul test di screening che è stato invitato a fare.

I contenuti devono essere chiari e quindi facilmente comprensibili. A tale scopo è importante usare parole comuni ed evitare gli stereotipi cercando di utilizzare modi e tempi verbali più comuni. La comprensione dipende anche dal modo in cui le frasi sono scritte: esse devono essere brevi, con verbi di forma attiva e possibilmente andrebbe utilizzata una frase per ogni singola informazione. E' preferibile adottare un tono personale e utilizzare le frasi affermative.

Il testo deve essere corretto ovvero deve essere basato sull'evidenza e dare informazioni coerenti, riportando anche i limiti e le aree di incertezza.

Gli opuscoli devono essere aggiornati periodicamente e riportare la data dell'aggiornamento. I destinatari devono essere identificati e dovrebbero essere coinvolti nella pianificazione del testo.

I testi e le immagini devono essere coerenti con gli obiettivi e adatte ai destinatari.

Per quanto riguarda la grafica gli opuscoli devono rispondere ai requisiti già riportati per la lettera d'invito.

2.3.3 Il materiale informativo per il secondo livello dello screening

Un buon materiale informativo dovrebbe essere idoneo ai vari livelli dello screening e quindi dovrebbe essere molto breve, nella fase di invito al test, e più approfondito, nella fase di richiamo ad esami di secondo livello in caso di test positivo. I contenuti e la veste grafica devono rispondere ai requisiti già descritti per le lettere. Le informazioni riportate devono essere basate sull'evidenza e in grado di fornire ulteriori fonti di informazioni. Il materiale deve essere aggiornato periodicamente e riportare la data dell'aggiornamento. La metodologia seguita per produrre il materiale deve prevedere il coinvolgimento delle utenti utilizzando strumenti di indagine qualitativa come i focus group.

2.4 La comunicazione dell'esito del test

Anche la risposta di negatività del test inviata al domicilio dell'utenza deve rispondere ai requisiti di accuratezza e comprensibilità di tutti i materiali informativi. Quando possibile è più opportuno riportare il termine "normale" anziché "negativo". E' inoltre raccomandato di riportare i limiti del test sottolineando l'importanza della attenzione continua al proprio stato di salute e le fonti per avere ulteriori informazioni.

In caso di esito positivo, l'invito a eseguire l'esame di approfondimento risulta in genere fortemente ansiogeno e per tale motivo gli aspetti relativi alla comunicazione rivestono una grande importanza.

Le modalità di comunicazione possono seguire vari metodi:

- comunicazione telefonica diretta da parte di un operatore adeguatamente formato: nel corso della telefonata l'operatore deve informare il paziente in modo semplice sul risultato del test di screening e fissare l'appuntamento per l'approfondimento. I contenuti della comunicazione devono essere chiari e comprensibili per il paziente, non devono generare inutili allarmi, ma nello stesso tempo devono essere tali da far comprendere al paziente l'importanza dell'esecuzione dell'esame;
- comunicazione scritta: in questo caso il contenuto della lettera e gli eventuali allegati dovranno essere particolarmente studiati allo scopo di minimizzare l'ansia derivante dalla comunicazione. I recapiti telefonici per chiedere spiegazioni e fissare l'appuntamento dovranno essere ben chiari e facilmente raggiungibili. La comunicazione per lettera deve essere inoltre adottata nel caso l'utente non sia raggiungibile telefonicamente;
- comunicazione tramite il MMG: il risultato del test positivo potrà essere comunicato dal MMG nel caso l'utente abbia dato il consenso e il MMG abbia dato la disponibilità a farlo.

2.5 Le campagne informative di massa

La campagna informativa di massa è uno strumento che può essere utilizzato per raggiungere la popolazione (anche quella che non ha ricevuto l'invito) mediante strumenti come giornali, messaggi televisivi o radiofonici. Le campagne per lo screening oncologico dovrebbero avere lo scopo di informare e aumentare l'adesione al programma da parte degli utenti.

Una revisione della Cochrane del 2000 conclude che le campagne informative di massa possono rappresentare uno dei mezzi efficaci sia nell'incoraggiare l'uso da parte degli utenti di servizi efficaci sia nello scoraggiare l'utilizzo di quelli di non provata efficacia.

Le campagne di comunicazione devono essere attentamente pianificate e valutate nella loro efficacia.

2.6 La comunicazione nella popolazione migrante

Dati letteratura e indagini sul campo dimostrano che la popolazione migrante tende ad aderire meno ai programmi di screening oncologico. Studi antropologici hanno dimostrato che i motivi di questa minore adesione sono molteplici e spesso in comune con le altre fasce deboli della popolazione. Uno dei motivi è la mancata conoscenza della prevenzione che riflette il grado di alfabetizzazione sanitaria della popolazione migrante che insieme agli anziani e agli individui con un basso livello di istruzione sono tra le categorie di persone con maggiori problemi di Health Literacy (termine che indica le abilità cognitive e sociali che rendono capaci gli individui di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute). E' dimostrato infatti che bassi livelli di Health Literacy influenzano negativamente lo stato di salute delle persone e aumentano le disuguaglianze. Aumentare le conoscenze e le competenze incrementa l'accesso ai servizi sanitari e quindi anche allo screening. E' necessario quindi individuare delle strategie comunicative e la loro modalità di diffusione nella popolazione migrante. Le survey nazionali hanno messo in evidenza che nei programmi ben organizzati ed efficienti con alta partecipazione della popolazione italiana anche la popolazione migrante presenta tassi elevati di adesione. In altre parole, la buona qualità del programma è un fattore determinante anche per questi gruppi di popolazione. Può essere utile la produzione di un materiale informativo tradotto nelle lingue più diffuse, che oltre a essere rispondente a requisiti di un buon materiale scritto, deve essere condiviso con rappresentanti della popolazione migrante utilizzando strumenti dell'indagine qualitativa come i focus group.

2.7 Nuovi strumenti di comunicazione nell'era del web

Le nuove tecnologie hanno portato alla diffusione di nuovi strumenti di comunicazione che comprendono i siti dedicati, i social network e, non ultime, le App (computer application), disegnate per essere installate su telefoni mobili e tablet. Recentemente l'uso delle App ha raggiunto una popolarità tale da superare la navigazione su internet. In

questi ultimi tempi le App hanno trovato una sempre maggiore applicazione anche in campo sanitario con la nascita di prodotti dedicati a operatori sanitari e pazienti. Infatti, adesso è possibile scaricare App che illustrano i servizi, l'organizzazione e la modulistica di aziende ospedaliere o App dedicate alle informazioni utili per curare il proprio benessere.

E' auspicabile l'introduzione di questi nuovi strumenti che potranno rendere le informazioni sanitarie facilmente fruibili, non solo alle fasce giovani della popolazione, ma anche in quelle più anziane che sempre più hanno accesso al web e ai dispositivi mobili.

2.8 Bibliografia di riferimento

Linee guida e raccomandazioni

- [Guidance on breast screening communication. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, European Commission, Fourth Edition, 2006](#)
- [Guidelines on the Content of Letters and Leaflets Nhsbsp Pub. No. 65, 1998](#)
- [Guidelines on the Content of Letters and Leaflets. Nhsbsp Pub. No. 27, December 2006](#)
- [Evidence-based Criteria for the Content of Letters and Leaflets. Nhsbsp Pub. No 26, December 2006](#)

Letteratura internazionale

- Segnan N. Armaroli P. Il rifiuto consapevole . Epidemiologia e Prevenzione 1999, 23:387
- Austoker J Cancer prevention in primary care. Screening for cervical cancer. BMJ 1994;309:241-248.
- Raffle A., Informed participation in screening is essential. Bmj 1997; 314: 1762-1763.
- [Austoker J., Gaining informed consent for screening. Bmj 1999; 319: 722-723](#)
- Anderson C.M. et al., Bridging the knowledge gap and communicating uncertainties for informed consent in cervical cytology screening: we need unbiased information and a culture change. Cytopathology 1999;10:221-2.

Processi comunicativi negli screening dei tumori del collo dell'utero e della mammella. Proposta di linee guida - Ravenna 1997. Regione Emilia-Romagna. Cdc Aziende Usl Città di Bologna e Ravenna. [Dossier 33](http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss033) Accessibile all'indirizzo <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss033>

Ultimo accesso 20 gennaio 2015

- Cogo C. Scrivere di screening. Materiali informativi nello screening citologico. Accessibile all'indirizzo <http://www.osservatorionazionalecreening.it/node/68> Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Postai S. La tormentata relazione fra grafica e usabilità. Internet.pro, dicembre 2004 Accessibile all'indirizzo http://internet-pro.typepad.com/aaaa058_INPro03_AccGraficaE.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- [The plain English guide to design and layout](http://www.plainenglish.co.uk/files/designguide.pdf) Accessibile all'indirizzo <http://www.plainenglish.co.uk/files/designguide.pdf> Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Grilli R et al. Mass media interventions: effect on health services utilization Cochrane Database Syst Rev 2000;(2);CD000389
- Indicazioni per il prelievo citologico nello screening del carcinoma cervicale. Accessibile all'indirizzo http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/prelievo_2008.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Visioli CB, Crocetti E, Iossa A et al . Diseguaglianze nello screening cervicale tra donne immigrate e donne nate in Italia. In: Mantellini P (ed) I programmi di screening della regione Toscana 13° Rapporto Annuale. Risultati e attività di ricerca 2011, 103-110. Scientific Press, Firenze. 2012
- Grazzini G., Martello G., Iossa A., Mantellini P., Vanacore L., Falini P. Analisi dei fattori associati alla non rispondenza nell'ambito dei programmi di screening organizzato nel distretto di Firenze: un'indagine di ricerca sociale e proposta di strategie comunicative. Pacini Editore SpA, Pisa 2013
- Osservatorio nazionale screening in collaborazione con Ispo, ASF, ITT, LILT sezione provinciale di Firenze, media, mondincontro, Associazione Niccolò Stenone, Az USL 4 Prato e con il contributo del P.I.O, Programmi integrati della ricerca oncologica(2006). Lingue e linguaggi della prevenzione.DVD.

- [Jepson RG et al., The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. Health Technology Assessment 2000; Vol. 4: No. 14](#)
- [Forbes C., Jepson R., Martin-Hirsch P., Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3](#)
- [Bonfill X., Marzo M., Pladevall M., Martí J., Emparanza J.I., Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3.](#)
- [National Cancer Institute \(Nci\). Designing print materials: A communications guide for breast cancer screening. Bethesda \(MD\): NIH, 2007. NIH Publication No. 07-6100.](#)
- Goldsmith M., Bankhead C., Austoker J., Improving the quality of the written information sent to women about breast screening [Evidence-based Criteria for the Content of Letters and Leaflets. NHSBSP Pub. No. 64](#)
- Fotonica.it “Che cosa è un app” Accessibile all’indirizzo http://www.fotonica.com/default.asp?id=392&id_n=3686 Ultimo accesso 20 gennaio 2015

Cap 3 Lo screening per il tumore alla mammella

3.1 Evidenze di efficacia

Numerosi trial randomizzati e controllati condotti in Europa nei paesi nordici hanno dimostrato da anni che la mammografia è, al momento, l’unico test dimostratosi efficace nel ridurre la mortalità per tumore della mammella in donne di età superiore ai 50 anni. Nel 2011 un aggiornamento dei dati a 29 anni dalla realizzazione di un trial clinico randomizzato in Svezia ha evidenziato una riduzione della mortalità causa specifica del 27%. In Italia il progetto Impatto, che partendo dai dati dei registri tumori italiani ha valutato l’andamento della mortalità per tumore della mammella, ha dimostrato una riduzione di mortalità del 25% nelle donne residenti in aree di screening evidenziando un beneficio a livello di comunità simile a quello osservato nei trial svedesi. Lo studio ha inoltre valutato che il beneficio a livello individuale, ovvero per la singola donna che effettua una mammografia, è pari ad una riduzione di mortalità del 45%. Negli ultimi 10 anni queste evidenze sono state messe in discussione in particolare perché alcuni studiosi

hanno ritenuto che il peso della sovradiagnosi, che rappresenta un effetto negativo dello screening, fosse preponderante rispetto ai benefici attesi. Le differenti stime sulla sovradiagnosi riportate in letteratura risentono della metodologia utilizzata per rilevarle e rendono quindi estremamente difficili i confronti. Al momento attuale la stima di sovradiagnosi pubblicata più recentemente varia dallo 6,5% (studi condotti a livello europeo dal gruppo Euroscreen) fino all'11-19% (metanalisi a cura di un gruppo di ricercatori che non si sono mai occupati di screening oncologico, meglio conosciuto come Independent UK Panel). Dalle osservazioni emerse dagli studi del gruppo Euroscreen ne sono derivate indicazioni per una più approfondita comunicazione alle donne alle quali è necessario far comprendere, ai fini di una scelta il più possibile informata e consapevole, quali sono i vantaggi e i limiti dello screening mammografico. Il gruppo ha quindi suggerito che le informazioni da offrire alle donne si potessero declinare nel seguente modo: per ogni 1000 donne di 50-51 anni che si sottopongono regolarmente allo screening mammografico biennale fino ai 69 anni (e il cui follow up di osservazione si prolunga fino ai 79 anni), si stimano dalle 7 alle 9 vite salvate, 4 casi di sovradiagnosi, 170 donne che saranno richiamate ad approfondimento diagnostico e 30 donne che saranno sottoposte ad accertamenti biotipici nel corso dell'approfondimento diagnostico. Se si osserva invece la questione dal punto di vista dell'operatore sanitario, e contemporaneamente anche di quello della donna, il limite che più crea difficoltà e paure di contenziosi medico legali è rappresentato dalla ridotta sensibilità del test in particolare nelle donne giovani e in seni densi. I dati di letteratura indicano chiaramente un tasso di carcinomi di intervallo, ovvero di quei tumori che si presentano dopo un episodio di screening negativo e prima dell'invito successivo, del 2-3 per 1000. Le Linee Guida Europee per la Assicurazione di Qualità dello Screening Mammografico raccomandano la rilevazione sistematica dei cancri di intervallo e la successiva revisione radiologica. Qualche anno fa è stato pubblicato, a cura del Ministero della Salute, un Position Paper che ha approfondito la tematica suggerendo criteri per la rilevazione e la revisione dei cancri di intervallo dello screening mammografico con l'intento di migliorare le performance dei radiologi. Come già accennato i limiti della mammografia sono particolarmente evidenti nelle donne giovani e nei seni densi. I trial randomizzati che hanno evidenziato una riduzione di mortalità nelle donne di età superiore ai 50 anni avevano incluso anche donne più giovani, ma non erano stati opportunamente disegnati per questa specifica fascia di età e non avevano quindi potuto attestare un guadagno in termini di riduzione di mortalità. Nei primi anni 2000 un trial randomizzato e controllato

condotto in Gran Bretagna e rivolto a donne di 40-41 anni di età ha messo in evidenza una riduzione di mortalità del 17% ai limiti della significatività statistica. Le motivazioni di questo mancato beneficio non sono da attribuirsi solo ad una minore sensibilità del test, ma anche alla bassa prevalenza di malattia la cui incidenza comincia ad aumentare a partire dai 45 anni. A seguito di queste evidenze e considerato la tendenza delle donne italiane di età inferiore ai 50 anni a ricorrere alla mammografia di prevenzione, nel 2006 un Consensus del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) ha concluso che l'estensione alle donne di età inferiore ai 50 anni poteva essere presa in considerazione a patto che fosse garantita alle donne 50-69 anni che ci fossero sufficienti risorse, l'intervallo fosse annuale, le donne fossero informate adeguatamente dei vantaggi e dei limiti dell'intervento e che la priorità fosse data alle donne dai 45 ai 49 anni. Sempre nello stesso anno il Ministero della Salute ha rafforzato le indicazioni del GISMa affidando alle regioni la scelta di estendere lo screening dai 45 ai 74 anni sulla base delle risorse disponibili e su valutazioni di costo efficacia. Nel caso delle donne di età inferiore ai 50 anni è stato raccomandato un protocollo analogo a quello delle donne più anziane con un intervallo di somministrazione del test di 12-18 mesi. Tre anni dopo negli Stati Uniti invece la US Preventive Service Task Force, pur raccomandando lo screening mammografico biennale alle donne tra i 50 ed i 74 anni, non ha ritenuto opportuno consigliare la mammografia come test di screening routinario nelle donne tra i 40 e i 49 anni lasciando alla scelta individuale l'accedere o meno ad una mammografia biennale. Le raccomandazioni del Consiglio Sanitario della Regione Toscana emanate nel 2010 avevano fatto proprie le considerazioni del Consensus del GISMa decretando che, mentre le raccomandazioni ad uno screening biennale per le donne di età 50-74 anni erano forti, più deboli erano le evidenze per le donne più giovani. I dati disponibili sul territorio nazionale derivanti dalle indagini Multiscopo Istat e dalla indagine campionaria Passi hanno evidenziato, seppur con un certo gradiente Nord-Sud, come l'esecuzione di una mammografia di prevenzione avvenga su base spontanea prima dei 50 anni (l'età media alla prima mammografia è stata di 46 anni). Si era inoltre osservato, nella fascia 50-69 anni, il ruolo di riequilibratore sociale dello screening organizzato che aveva facilitato negli anni un maggior accesso da parte delle donne con livelli socio-economici e culturali più bassi. Nel 2012 uno studio condotto nell'area fiorentina ha inoltre dimostrato che la differenza di sopravvivenza per tumore della mammella pari a 12 punti percentuali osservata in era pre-screening tra donne meno deprivate e più deprivate con valori più bassi in queste ultime, si elideva dopo la attivazione del programma organizzato e il

beneficio era prevalentemente a carico delle donne oggetto di intervento ovvero in età compresa tra i 50 e 69 anni. Inoltre una analisi condotta a livello nazionale ha evidenziato che il programma di screening organizzato è economicamente più competitivo di un intervento di prevenzione a cui si accede spontaneamente. Una recentissima pubblicazione ha evidenziato anche che il costo sociale, ovvero il costo economico che le donne devono sostenere per fare una mammografia di prevenzione, è estremamente contenuto nelle donne che partecipano al programma di screening organizzato, mentre è decisamente più oneroso per le donne che accedono spontaneamente. Infine, alla luce delle evidenze scientifiche disponibili il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2013 ha creato i presupposti per una reingegnerizzazione dello screening mammografico promuovendo azioni centrali e piani di intervento regionale che, grazie alla implementazione e diffusione di programmi di screening organizzato, improntassero le proprie azioni secondo criteri di massima efficacia ed efficienza.

3.2 Questioni aperte

Generalmente i programmi di screening organizzato utilizzano esami già testati sul piano diagnostico validandoli come test di screening ovvero come test in grado di discriminare nell'ambito di una popolazione con un rischio definito, nel caso dello screening oncologico l'età, un gruppo a maggior rischio di avere una patologia rispetto ad uno a più basso rischio. L'efficacia di un programma di screening si sostanzia non solo nella scelta del test più appropriato, ma anche nell'adozione di protocolli organizzativo e clinico-diagnostici strutturati e costantemente verificati. Di conseguenza in ambito di screening un ruolo rilevante e costante è rivestito dall'innovazione tecnologica. L'acquisizione della tecnologia digitale e dei sistemi RIS-PACS ha rappresentato una nuova era in ambito di screening mammografico sia sul piano dell'efficacia (la tecnologia digitale si è dimostrata comparabile a quella analogica) che sul piano della efficienza e della economia di scala (possibilità di trasmissione delle immagini e di lettura in accesso remoto). Ancor dibattuto è il ruolo della ecografia mammaria che, utile ausilio negli approfondimenti diagnostici di un test dubbio o sospetto, non può essere considerato come test di screening anche se in molti ne suggeriscono l'uso routinario nei seni densi. Peraltro il ruolo della ecografia potrebbe non essere più oggetto di discussione alla luce dei promettenti risultati che la tomosintesi sta progressivamente acquisendo in ambito di screening mammografico. Le recenti evidenze scientifiche che ne attestano una riduzione

del tasso di richiamo ad approfondimento diagnostico e un aumento del tasso di identificazione diagnostica necessitano di ulteriori approfondimenti in termini di valutazioni di efficacia, ovvero di analisi della entità della anticipazione diagnostica, di valutazione di cancri di intervallo e di fattibilità (tempi di lettura, dose somministrata) E' possibile che il ruolo della tomosintesi possa contribuire a risolvere le maggiori criticità della mammografia in particolare per quanto riguarda i seni densi. A questo proposito, data la sempre maggiore tendenza ad affrontare la questione della prevenzione secondaria in termini di screening personalizzato, potrebbe essere di interesse approfondire dal punto di vista scientifico strategie che prevedono un timing mammografico differente in funzione del livello di densità mammografica rilevato.

3.3 Finalità del presente capitolo

Le principali finalità di questo documento sono:

- A. definire le procedure diagnostiche che vengono ritenute come appropriate dai programmi di screening mammografico della regione Toscana sulla base delle evidenze disponibili;
- B. descrivere le caratteristiche qualitative delle prestazioni del percorso di screening e le modalità di erogazione delle stesse;
- C. definire le modalità di assicurazione di qualità delle varie fasi del processo;
- D. facilitare la conformità delle procedure nell'ambito dei servizi di screening mammografico a definiti requisiti tecnici e di qualità, facilitare la formazione del personale, minimizzare variazioni tra i servizi offerti a livello regionale, ridurre l'incidenza di sinistri e contenziosi medico-legali.

3.4 Il test di screening mammografico

3.4.1 Introduzione

L' esecuzione di un test di screening mammografico in modo non corretto comporta un rischio di errore diagnostico in quanto la mammografia deve risultare di elevata qualità radiografica per consentire la massima informazione diagnostica.

Il tumore mammario può infatti essere di densità simile al normale tessuto mammario e la non ottimale risoluzione di contrasto può rendere difficile la sua visualizzazione in particolare in caso di formazioni iniziali e in presenza di seno denso. Inoltre il posizionamento deve garantire la massima esplorazione della mammella, una buona compressione e distensione della mammella senza pieghe o artefatti.

Il rischio di errore diagnostico è correlato con:

- Elevato rumore
- Bassa risoluzione
- Presenza di artefatti
- Non corretto posizionamento della mammella

3. 4.2 Precauzioni

- Esecuzione dell'esame da parte di tecnici di radiologia aventi una formazione adeguata in ambito mammografico
- Monitorare la qualità di esecuzione degli esami mammografici
- Utilizzare attrezzature adeguate che soddisfino requisiti definiti e adottare procedure di controllo periodico della qualità

3. 4.3 Procedura di esecuzione dell'esame mammografico

3.4.3.1 Informazione

Il tecnico sanitario di radiologia medica (TSRM), che deve essere chiaramente identificabile, accoglie la donna e le fornisce tutte le informazioni relative a:

- modalità di effettuazione del test mammografico incluso il numero di proiezioni
- importanza di una corretta compressione
- modalità di consegna dei risultati
- nel caso di donna portatrice di protesi è necessario informarla dei limiti e dei possibili svantaggi della tecnica e farle firmare un apposito consenso all'esame.

3.4.3.2 Compilazione della scheda informativa

Prima di sottoporre la donna al test mammografico, il tecnico provvede, eventualmente coadiuvato da altro personale per la parte anagrafica e le notizie generali, alla

compilazione di una scheda informativa che sarà allegata alla prestazione e successivamente inviata al medico radiologo.

In questa scheda dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- dati anagrafici della donna
- sede e data di esecuzione del test
- notizie anamnestiche con particolare riguardo alla patologia mammaria
- breve storia familiare (grado di parentela, tumore mammario e ovarico)
- annotazione di eventuali alterazioni cutanee (cicatrici, nei e verruche ecc.)
- presenza o meno di sintomi mammari
- stato mestruale
- terapia ormonale sostitutiva e durata
- presenza di protesi
- esecuzione di mammografie precedenti in altra sede.

3.4.3.3 Procedura di esame

Il TSRM deve:

- assicurarsi che l'identificazione sia corretta
- invitare la donna a scoprire il seno ed a togliere eventuali accessori (es. occhiali, collane e/o orecchini)
- predisporre il piano di appoggio della misura più adatta alle dimensioni della mammella in esame,
- disinfettare il piano d'appoggio ed il compressore
- selezionare la posizione del rilevatore per il Controllo Automatico dell'Esposizione (CAE) in base alla grandezza della mammella (solo per sistemi CR)
- inserire la cassetta nel porta cassette (solo per sistemi CR)
- posizionare la mammella
- assicurarsi che la donna sia il più possibile a suo agio
- comprimere lentamente ed attentamente in modo da raggiungere una compressione omogenea
- proseguire con l'esposizione
- rimuovere la cassetta (solo per sistemi CR)
- inserirne un'altra non esposta (solo per sistemi CR)
- procedere con la proiezione successiva.

Al termine della prestazione il TSRM verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte e si congeda dalla donna ricordandole nuovamente le modalità di invio della risposta.

3.4.3.4 Informazioni da riportare sul radiogramma/immagine radiologica

Sui radiogrammi effettuati, ove possibile tecnicamente, devono essere riportati i seguenti dati :

- nome e cognome della donna
- data di nascita
- sede e data di esecuzione dell'esame
- lato in esame e tipo di proiezione
- modalità di esecuzione dell'esposizione, spessore del seno compresso in mm, Anodo utilizzato
- kV e mAs erogati (per i mammografi analogici, quindi sia per la mammografia screen-film che per i sistemi CR, è possibile riportare in automatico questi dati sul radiogramma utilizzando appositi apparecchi; per i mammografi digitali con flat-panel questi dati vengono sempre registrati in automatico nell'immagine DICOM prodotta),
- stima della dose ghiandola media erogata (questo dato viene riportato in automatico nell'immagine DICOM prodotta solo per i mammografi digitali con flat-panel)
- sigla dell'operatore.

3.4.3.5 Compressione

Sia in mammografia screen-film che digitale è essenziale che la mammella venga compressa in modo adeguato per:

- ridurre la dose assorbita diminuendo lo spessore della mammella,
- aumentare la definizione dell'immagine riducendo la sfumatura da movimento,
- ottenere una maggiore uniformità di annerimento.

La compressione deve essere esercitata con molta attenzione e lentamente; la mammella deve essere sufficientemente compressa, ma non più del necessario per evitare un dolore inutile.

Durante la compressione, è necessario distendere correttamente la mammella per evitare la formazione di pieghe e la sovrapposizione delle strutture parenchimo-stromali.

Poiché e' stato dimostrato che le donne riescono a sopportarla meglio se ne comprendono la necessità, è fondamentale, prima di eseguire la compressione, spiegare alla donna l'importanza di effettuarla in modo adeguato. Il tecnico deve sottolineare che questa viene eseguita solo per qualche secondo, non danneggia il seno ed è assolutamente essenziale per ottenere delle buone immagini e ridurre la dose. La compressione che la donna può tollerare è variabile: se ha un seno particolarmente sensibile, si può rimandare l'esame ad un momento più congeniale per lei.

Cap 3.4.3.6 Tecnica di esposizione

In mammografia analogica con i moderni mammografi si utilizza la tecnica automatica: in base alle caratteristiche morfo-strutturali della mammella, il tecnico posiziona nel modo più idoneo la camera a ionizzazione del sistema automatico di esposizione (CAE) e automaticamente sarà stabilita la tensione del tubo (intervallo tipico 25-35 kV), lo spettro del fascio radiogeno (combinazioni Anodo-Filtro) e il tempo di esposizione in base alla taratura del CAE.

In mammografia digitale occorre distinguere se si impiega un mammografo con flat-panel oppure un sistema CR dedicato per mammografia. Nel primo caso il software che regola il CAE è ottimizzato dalla ditta costruttrice per lo specifico rivelatore digitale integrato: lo sviluppo tecnologico ha portato ad utilizzare spettri con filtrazioni più elevate di quelli impiegati per la tecnologia screen-film (ad esempio Rh/Rh e W/Rh). Nel secondo caso occorre ottimizzare il software che regola il sistema CAE del mammografo per il sistema CR specifico.

Nelle pazienti con protesi mammaria si utilizza la tecnica manuale sia in mammografia analogica che digitale: vengono impostati i kV e i mAs in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandolare/protesi). Oltre ad un esame standard effettuato con tecnica manuale è consigliabile effettuare una proiezione medio-laterale e cranio-caudale modificata, nelle quali le protesi sono spostate posteriormente e superiormente contro la parete toracica: il parenchima mammario anteriore alla protesi viene posizionato sulla piano sensibile e tenuto in sede con il compressore, secondo la tecnica di Eklund, ricordandosi di disinserire l'esposimetro automatico. Questa tecnica consente di studiare meglio il parenchima mammario evitando la sovrapposizione della protesi radiopaca.

3.4.3.7 Uso della griglia

I moderni mammografi, anche quelli digitali, sono dotati di griglie mobili. La griglia comporta un aumento di dose, ma riduce la radiazione diffusa, migliora il contrasto e offre immagini qualitativamente migliori.

3.4.4 Controllo di qualità tecnico in mammografia di screening

3.4.4.1 Premessa

I controlli di qualità fisico-tecnici periodici vengono eseguiti dal fisico medico in collaborazione con i TSRM locali in accordo con quanto previsto dalle Linee Guida Europee per l'assicurazione di qualità in mammografia. I controlli di qualità di costanza vengono effettuati dai TSRM con periodicità e modalità riportate nel medesimo documento europeo.

Un estratto dei test da effettuare e della relativa periodicità è riportato nel capitolo dedicato.

3.4.4.2 Controllo del corretto posizionamento

Al fine di assicurare un corretto posizionamento degli esami mammografici da parte del tecnico, deve essere attuato, presso i centri di refertazione, un sistema di verifica della qualità del posizionamento. Esso deve essere effettuato sulla prima serie di 30 esami svolti nel caso della introduzione nel servizio di un nuovo tecnico, e in condizioni di routine ogni 3 esami su 100. E' raccomandato stilare un rapporto periodico e intervenire con ogni qual volta si registrino difformità rispetto agli standard. La verifica deve essere effettuata da un TSRM senior.

I criteri di correttezza si riferiscono alla proiezione cranio-caudale e alla proiezione medio-laterale obliqua.

La proiezione cranio-caudale (CC) è complementare alla proiezione medio laterale obliqua in quanto non permette una completa visualizzazione della mammella a causa della conformazione del torace.

Si raccomanda di prestare maggior attenzione ai quadranti interni.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini
- annerimento omogeneo
- dimostrazione dello spazio retro mammario
- capezzolo di profilo
- identificazione corretta

- assenza di pieghe
- assenza di artefatti.

Occasionalmente o nei casi in cui siano presenti limiti legati ad handicap o malformazioni, può essere necessario eseguire proiezioni aggiuntive per visualizzare meglio la parte laterale o quella mediale della mammella.

La proiezione medio laterale obliqua permette di visualizzare tutta la mammella, in particolare i quadranti esterni, i quadranti superiori ed il solco sottomammario.

L'angolazione dello stativo è di 45°, salvo casi particolari nei quali può essere opportuno variarla.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini
- annerimento omogeneo
- capezzolo di profilo
- muscolo pettorale che si proietta fino all'altezza del capezzolo
- solco sotto mammario visibile e privo di pieghe
- identificazione corretta
- assenza di pieghe
- assenza di artefatti

Errori comuni nei quali si può incorrere nell'effettuazione di entrambe le proiezioni e che possono determinare il mancato rispetto dei criteri di correttezza:

- errato posizionamento della donna
- altezza del piano di appoggio inadeguata (troppo basso o troppo alto)
- scarsa distensione della mammella
- compressione effettuata troppo velocemente
- compressione inadeguata
- errato posizionamento della camera del CAE (solo per screen-film e sistemi CR)
- disattenzione.

3.4.4.3 Controllo della qualità del radiogramma/immagine radiologica

Riguarda essenzialmente l'ottimale esposizione e trattamento della mammografia. Bisogna ricercare sempre il massimo della qualità tecnica per minimizzare i possibili errori interpretativi legati a errori di esposizione/trattamento del radiogramma. Una

buona mammografia deve consentire la massima visualizzazione di dettagli nella parte più densa (corpo ghiandolare).

I criteri comuni per una valutazione della qualità dell'immagine sono:

- sistemazione corretta della camera del CAE (per mammografia screen-film e sistemi CR)
- compressione adeguata
- assenza di pieghe, artefatti che possono coprire parte della ghiandola (braccio, spalla)
- assenza di flou cinetico (movimento)
- assenza di artefatti da sviluppo, es. polvere sullo schermo, pick-off, ecc...
- l'assenza di artefatti (per mammografia screen-film e sistemi CR) dovuti ad una errata correzione di flat-field ad es. bad-pixel, righe con differente livello di grigio, aree con differenti livelli di grigio, ecc.
- presenza di identificazione corretta
- esposizione corretta
- presenza dell'Indice di Esposizione, visualizzato per ogni proiezione
- presenza di immagini simmetriche.

3.4.4.4 I controlli di qualità sulle apparecchiature mammografiche

In accordo con quanto previsto dalla vigente normativa, il responsabile dell'impianto, avvalendosi dell'esperto in fisica medica, deve provvedere affinché siano intrapresi adeguati programmi di garanzia di qualità - compreso il controllo di qualità e la valutazione della dose somministrata ai pazienti - che siano effettuate prove di accettazione prima dell'entrata in funzione delle attrezzature radiologiche ed in seguito che siano effettuate prove di funzionamento sia ad intervalli regolari che dopo ogni intervento rilevante di manutenzione.

Relativamente al protocollo da adottare per l'esecuzione dei controlli di qualità, in particolare per quanto riguarda le modalità di effettuazione dei test, si rimanda al "European protocol for the quality control of the physical and technical aspects of mammography screening - part 1 Acceptance and constancy testing" Supplemento a "European Guidelines of Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis - fourth edition".

In accordo con quanto previsto nell'allegato 9 del citato documento, i test sono raggruppati in quattro classi sulla base della loro priorità ai fini della predisposizione del protocollo di verifica. Di seguito sono elencati i test delle 4 categorie con indicato il paragrafo del protocollo nel quale sono spiegate le procedure di verifica, inclusi limiti di accettabilità e periodicità.

Essential test items: test che devono essere previsti necessariamente nel protocollo di verifica

2b.2.2.1.1 Response function

2b.2.2.1.2 Noise evaluation

2b.2.1.3.3 AEC short-term reproducibility

2b.2.1.3.4 AEC long-term reproducibility (weekly/daily QC)

2b.2.1.3.5 AEC Breast thickness and composition compensation

2b.2.2.3.1 Image receptor homogeneity

2b.2.3 Dosimetry (requires 2b.2.1.2.2 Half value layer)

2b.2.4.1 Threshold contrast visibility

2b.2.4.5 Ghost image/erasure thoroughness

Desirable test items: che dovrebbero essere misurati

2b.2.1.2.1 Tube voltage

2b.2.1.3.1 Exposure control steps (se applicabile)

2b.2.1.3.2 Back-up timer and security cut-off

2b.2.1.3.6 Local dense area

2b.2.1.4 Compression

2b.2.2.2 Missed tissue at chest wall side

2b.2.2.3.2 Detector element failure

2b.2.2.4 Interplate sensitivity variations

2b.2.4.3 Exposure time

Optional test items: che possono essere misurati

2b.2.1.1.3 Alignment of X-ray field/image area

2b.2.1.1.5 Tube output

2b.2.4.2 Modulation transfer function (MTF), noise power spectrum (NPS) and detective quantum efficiency (DQE)

Omitted test items: test che non sono stati inclusi nel documento o perché di scarsa rilevanza, o perché indirettamente inclusi in altri test, o troppo complicati da misurare per l'utente e comunque valutati dal produttore in fase di installazione.

2b.2.1.1.1 Focal spot size

2b.2.1.1.2 Source-to-image distance

2b.2.1.1.4 Radiation leakage

2b.2.1.5.1 Grid system factor

2b.2.1.5.2 Grid imaging

2b.2.2.5 Influence of other sources of radiation

2b.2.2.6 Fading of latent image

Per quanto concerne la tipologia di prove di qualità, si stabilisce che:

- in fase di accettazione vengano eseguiti tutti i test (ad eccezione degli omitted),
- per le verifiche di stato vengano effettuati i test classificati essential e desirable e il test

2b.2.1.1.5 Tube output degli optional.

Per quanto riguarda i controlli di costanza periodici effettuati dall'esperto in fisica medica, si stabilisce una periodicità annuale ed i test da effettuare sono quelli delle categorie essential e desirable.

Relativamente ai controlli di qualità di costanza che vengono effettuati dal tecnico di radiologia, si stabilisce di effettuare il 2b.2.1.3.4 AEC long-term reproducibility con periodicità giornaliera e il test 2b.2.1.3.5 AEC Breast thickness and composition compensation con frequenza inizialmente settimanale (per i primi due mesi) e poi mensile.

Per quanto concerne le verifiche sui monitor per refertazione, stampanti e diafanoscopi, si raccomanda di effettuare sia in fase di accettazione che per le verifiche di costanza, tutti i test di cui alla sezione 2b.4 Image Presentation dell'addendum al protocollo; relativamente alle prove di costanza si stabilisce una periodicità almeno trimestrale.

3.4.5 Formazione del personale tecnico e requisiti per il mantenimento della qualità professionale

Per ottenere una prestazione tecnica di buon livello è necessario che il personale tecnico sia opportunamente preparato. A tale scopo è necessario che i tecnici abbiano partecipato a corsi di formazione teorici specifici sullo screening oncologico e che comprendano anche la parte psico-relazionale e stage di pratica da effettuarsi presso i centri di riferimento definiti a livello regionale.

E' inoltre raccomandabile che il TSRM sia dedicato e impegni in maniera continuativa e non sporadica o periodica almeno il 40% del proprio tempo (valutato sulla base della attività settimanale standard a tempo pieno) all'attività mammografica.

3.4.6. Monitoraggio

La preparazione del personale tecnico potrà essere misurata in base ai seguenti indicatori di qualità:

- il valore accettabile condiviso a livello italiano ed europeo stabilisce che non più del 3% delle donne deve ripetere l'esame per problematiche tecniche. Il valore desiderabile a cui tendere non deve essere superiore all'1%. Devono a essere valutati 10 esami consecutivi per tecnico ogni tre mesi secondo apposita scheda di valutazione che il coordinamento regionale rende disponibile per i programmi. Di questi il 97% deve avere un riscontro positivo di esame desiderabile;

- report periodico con monitoraggio del corretto posizionamento (3 esami ogni 10).

Per verificare il livello della qualità percepita dalle donne dovrebbero essere periodicamente eseguite delle indagini dedicate.

3.5 Lettura e refertazione degli esami di screening mammografico

3.5.1 Introduzione

La mammografia ha una sensibilità per cancro di circa il 70-80% per cui circa un quarto dei tumori della mammella presente in una popolazione insorge nell'intervallo biennale dopo un test di screening negativo e prima del successivo controllo di screening. Di questi tumori di intervallo circa il 30-40% presenta segni minimi ovvero segni aspecifici al precedente controllo giudicato negativo, mentre circa il 10-15% presenta segni evidenti di neoplasia e quindi suscettibili di contenzioso medico-legale.

D'altra parte le linee guida nazionali e europee (EG 2006 e Raccomandazioni GISMa) raccomandano di limitare il numero di donne da sottoporre ad accertamento diagnostico al di sotto del 7% al primo test e al di sotto del 5 % ai test ripetuti al fine di evitare elevati costi umani (ansia indotta per la comunicazione di un sospetto di neoplasia, essere sottoposti ad esami, talora invasivi, che si rivelano poi essere non necessari e non economici).

Il rischio di errore diagnostico è correlato con:

- a. qualità del test e delle modalità di visualizzazione (work-station digitale)
- b. esecuzione di una doppia lettura
- c. esperienza del radiologo
- d. tasso di richiami (proporzione delle donne richiamate ad approfondimento diagnostico).

3.5.2 Precauzioni

- a. Utilizzare attrezzature e software gestionali che soddisfino requisiti minimi definiti e adottare procedure di controllo periodico della qualità
- b. Assegnare la refertazione a radiologi che abbiano una formazione e una esperienza ben definita
- c. Adottare la lettura indipendente di ciascun test da parte di due radiologi (doppia lettura)
- d. Introdurre un sistema di revisione/arbitrato da parte di un terzo lettore nei casi discordanti per ridurre l'eccesso dei richiami (almeno quando il tasso di richiami supera la soglia prescelta in base alle linee guida nazionali)
- e. Monitorare la qualità di refertazione dei radiologi
- f. Adottare una procedura di refertazione e arbitrato nei casi discordanti

3.5.3 Procedura di refertazione e arbitrato nei casi discordanti

3.5.3.1 Sede di lettura

L'ambiente per la refertazione deve essere dedicato, silente, con accesso limitato da parte di altri operatori; la luminosità ambientale deve essere inferiore a 10 lux. L'ambiente deve essere fornito di Work-station dedicata con software gestionale dedicato per la refertazione in screening.

La lettura dovrà consentire, tramite apposito work-flow concordato con il medico radiologo:

- la visualizzazione di tutte le immagini effettuate (proiezioni MLO e CC + eventuali altre proiezioni supplementari),
- la visualizzazione comparativa delle due MLO e delle due CC,
- la visualizzazione di ciascun esame a risoluzione 1:1,
- la visualizzazione di precedenti digitali, se disponibili,
- diafanoscopia per confronto con precedenti esami analogici.

3.5.3.2 Caratteristiche work-station

Le work-station adibite alla lettura degli esami di screening dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- due monitor ad alta risoluzione (5 Mpx Mammo)
- possibilità di impostare work-flow dedicato per radiologo
- possibilità di visualizzare immagini con risoluzione 1:1
- possibilità di avanzamento veloce al caso successivo
- tempi di visualizzazione successivo esame inferiore ai 10 “ (possibilmente 5)
- tasti precodificati per refertazione negativo e passaggio al successivo esame
- possibilità di registrare nei casi positivi il livello di sospetto (R3, R4, R5) eventuali esami di approfondimento richiesti
- password di accesso e smart card nazionale dei servizi per certificazione della firma digitale dei referti
- possibilità di sospendere la refertazione in attesa di revisione dei precedenti
- possibilità di modificare referto prima della firma definitiva.

3.5.3.3 Informazioni disponibili per ciascun esame

Per ogni esame deve essere disponibile:

- dati generali (età, data e sede esame etc.),
- una breve anamnesi raccolta da personale sanitario che segnali la presenza/assenza di sintomi, la presenza di familiarità per cancro, la presenza di alterazioni cutanee o pregressi cicatrici e la loro sede. Sarebbe preferibile avere la possibilità di visualizzare sul monitor i dati anamnestici.

3.5.3.4 Modalità di refertazione in prima o seconda lettura

La refertazione di esami mammografici digitali di screening alla work-station viene effettuata in doppia lettura in modo indipendente (ciascun radiologo non conosce il risultato della lettura effettuata dall'altro collega).

E' auspicabile che venga registrata la densità radiologica classificata secondo Birads in 4 categorie.

Il referto deve essere predisposto anche in forma strutturata conformemente al seguente algoritmo:

-se l'esame è negativo (Classificazione linee guida europee sull'assicurazione di qualità dei programmi di screening mammografico: R1-R2) e sono assenti sintomi la donna rientra nel protocollo di invito allo screening;

- se l'esame è positivo (classificazione linee guida europee sull'assicurazione di qualità dei programmi di screening mammografico: R3, R4 o R5) la donna è invitata ad approfondimento diagnostico.

Nei casi positivi è necessario che sull'immagine digitale sia indicata la sede della lesione, per facilitarne la localizzazione per il radiologo che effettua la terza lettura (revisione/arbitrato) o gli approfondimenti diagnostici. In questi casi è utile altresì che il radiologo indichi il livello di sospetto (R3, R4 o R5) e indichi quali altri accertamenti devono essere effettuati (radiologici come altre proiezioni, esami di dettaglio, ingrandimenti oppure clinici come visita clinica o ecografia) per la programmazione dei richiami.

Se sono presenti sintomi significativi (ovvero diverso da solo dolore) si rimanda ad approfondimento diagnostico segnalando che la mammografia è negativa ma si richiama per sintomi.

Se l'esame è di qualità inadeguata si rimanda a richiamo per motivi tecnici. Il richiamo dovrebbe essere fatto durante la seduta di approfondimento diagnostico, affinché il medico radiologo presente possa rivalutare immediatamente l'adeguatezza dell'esame

ed effettuare eventuali altri accertamenti necessari. A disposizione del radiologo dovranno essere messi tutti i precedenti esami radiologici.

3.5.3.5 Arbitrato/revisione

Questa procedura deve essere automaticamente adottata nel caso in cui il tasso richiamo superi quanto raccomandato in sede nazionale (standard GISMa: < 7% per i primi esami e < del 5% per gli esami ripetuti). Questa procedura può essere applicata anche in programmi ove non si superi gli standard fissati per il tasso di richiamo. Non vengono sottoposti ad arbitrato o a revisione da parte di un terzo radiologo gli esami in cui almeno un radiologo ha evidenziato una lesione chiaramente sospetta (classificata R4 o R5).

Tutti i casi con diagnosi discordante, negativo (R1 o R2) ad una lettura e dubbio (R3) all'altra lettura, devono essere sottoposti a revisione da un terzo radiologo la cui conclusione sarà valida ai fini dell'invio della risposta finale (rientra nell'intervallo di screening o richiamo).

Nei programmi in cui non sia disponibile un radiologo esperto per la revisione dei casi discordanti, sarà opportuno procedere a una revisione tra i due radiologi che hanno eseguito la prima e seconda lettura concordando un referto conclusivo

Il nome, data e giudizio del radiologo revisore deve essere registrato.

3.5.3.6 Tempi per la refertazione

Gli esami saranno assegnati dall'amministratore di sistema secondo un programma concordato con i radiologi. L'esame dovrà essere refertato nel rispetto degli standard definiti a livello nazionale dal GISMa.

3.5.4 Formazione dei radiologi e requisiti per il mantenimento della qualità professionale

Una adeguata formazione del medico radiologo è fondamentale per la assicurazione di qualità del programma di screening organizzato. Le indicazioni della letteratura evidenziano come consistenti volumi di attività correlano con la buona qualità del programma. Le proposte che seguono sono il risultato di un preliminare confronto tra

medici radiologi dello screening regionale in attesa di indicazioni più strutturate delle Società Scientifiche di settore ed in particolare del GISMa.

Un radiologo che viene per la prima volta inserito in un servizio di screening mammografico e comunque in un arco temporale di 6 mesi deve leggere (terza lettura cieca) almeno 5000 esami con tutoraggio e provvedere alla esecuzione di 200 approfondimenti diagnostici in tutoraggio, preferibilmente quelli visti al primo livello. Alla fine della formazione il medico deve refertare come positive almeno il 90% delle diagnosi del tutor e contenere il proprio tasso di richiamo al di sotto del 10%. Per il mantenimento della qualità professionale i medici radiologi dovranno :

- avere un'attività annuale di almeno 5.000 letture. E' fortemente auspicabile che si tratti di letture di screening ed è comunque necessario che le letture di screening non siano inferiori ad almeno il 60% del volume complessivo di letture annuali,
- impiegare almeno il 50% del proprio lavoro in attività di screening,
- partecipare ogni anno ad almeno un corso di formazione/convegno in cui si trattano temi legati alla attività di screening mammografico.

Un radiologo può essere chiamato alla revisione dei discordanti solo dopo il mantenimento dei volumi annuali prefissati per almeno 5 anni consecutivi.

Nel caso che gli indicatori della performance dei singoli radiologi o dell'intera struttura non risultino entro gli standard raccomandati dovranno essere previsti audit di qualità (esempio site visit) e interventi di retrainig e/o revisione dell'attività di refertazione.

3.5.5 Monitoraggio

Con periodicità semestrale devono essere redatti e discussi report sulle performance di ciascun lettore con l'indicazione di:

- tasso di richiamo per primi esami ed esami ripetuti (R3, R4, R5/numero donne refertate*100)
- tempo medio di lettura (da data caricamento immagini a data di refertazione)
- tasso di early recall (<1% dei soggetti esaminati)
- tasso di partecipazione agli audit interni di qualità per la discussione delle performance e dei casi clinici.

3.6 Protocolli di secondo livello

3.6.1 Introduzione

L' esecuzione in modo non corretto di un approfondimento diagnostico in casi selezionati dallo screening mammografico comporta un rischio di errore diagnostico, in quanto il medico che effettua l'approfondimento deve essere in grado di integrare le diverse tecniche diagnostiche per dirimere il dubbio diagnostico, rinviando al normale controllo di screening le donne che presentano lesioni benigne e avviando a un corretto iter terapeutico le donne che presentano lesioni maligne.

Il rischio di errore diagnostico è correlato con:

- non corretta utilizzazione delle diverse metodiche diagnostiche
- non raggiungimento di elevati livelli di diagnosi definitiva preoperatoria tramite una corretta esecuzione di micro biopsia percutanea imaging guidata
- errata localizzazione di lesioni segnalate alla mammografia, al successivo controllo ecografico, citologico e/o microbiotico
- falsi negativi dovuti ad errata conduzione dell'approfondimento.

3.6.2 Precauzioni

- utilizzare medici radiologi di elevata esperienza professionale di screening, ma anche con una adeguata formazione in ambito clinico-diagnostico e in grado di effettuare correttamente i diversi esami (esame clinico, ecografico, prelievo citologico e micro biotico),
- utilizzare protocolli diagnostici definiti,
- utilizzare attrezzature adeguate che soddisfino requisiti definiti e adottare procedure di controllo periodico della qualità.

3.6.3 Procedura di esecuzione dell'approfondimento diagnostico

3.6.3.1 Protocollo diagnostico

In molti dei casi richiamati ad approfondimento diagnostico si rende necessario un approfondimento radiologico (ingrandimento in presenza di microcalcificazioni, proiezione medio laterale per corretta localizzazione della sede nei casi sospetti, particolari mirati o proiezioni aggiuntive i casi dubbi).

Se si conferma il dubbio diagnostico è opportuno eseguire anche l'esame clinico ed ecografico e, se necessario, un prelievo citologico o microbiotico sotto guida ecografia se la lesione è evidenziabile o sotto guida stereotassica.

Al termine degli approfondimenti diagnostici la donna viene riavviata al normale controllo di screening se non si ravvisano elementi di sospetto o alla cura del caso se si conferma la presenza di una neoplasia mammaria documentata all'esame citologico e/o istologico (C5 o B5). Il numero di diagnosi incerte che richiedono biopsia chirurgica a fini diagnostici (B3, B4, C3, C4 o B1, C1) non dovrebbero superare il 20% (rapporto Benigni/Maligni = 1/5) delle donne avviate a intervento chirurgico dallo screening.

Il ricorso a controlli ravvicinati (6 o 12 mesi) deve essere limitato a casi particolari (<1%), mentre il ricorso a mammografie intermedie dopo mammografia di screening negativa è fortemente sconsigliato.

3.6.3.2 Richiamo ad approfondimento

Quando l'esame di screening evidenzia una lesione classificabile come R3 o R4 o R5 o in presenza di sintomi meritevoli di approfondimento diagnostico, la donna sarà richiamata in una data prefissata, preferibilmente per telefono, proponendo un appuntamento ravvicinato al fine di evitarle un'inutile ansia di attesa e il ricorso ad accertamento al di fuori del programma di screening. Il richiamo telefonico può essere svolto da personale che deve avere una specifica esperienza in ambito di comunicazione, al fine di contenere la possibile ansia indotta dal richiamo stesso.

3.6.3.3 Accoglienza

Il medico, che deve essere chiaramente identificabile, coadiuvato dalla assistenza infermieristica, accoglie la donna e le fornisce tutte le informazioni relative al dubbio diagnostico evidenziato all'esame mammografico di screening spiegando in linea di massima l'iter diagnostico. Se al momento dell'esame di screening era prevista l'esecuzione di un esame mammografico diagnostico (proiezioni particolari, ingrandimento etc.), la donna potrà essere avviata in prima istanza al TSRM e presentarsi in ambulatorio dopo aver già eseguito gli approfondimenti radiologici.

3.6.3.4 Compilazione della scheda clinica

Il medico che ha preso in carico l'utente provvederà a compilare una scheda riepilogativa degli accertamenti effettuati presso il servizio contenente:

- dati identificativi della donna,
- motivo di richiamo (sintomi o tipo di lesione identificata allo screening),
- risultato degli esami effettuati (mammografia diagnostica, esame clinico, ecografia, citologia, micro-biopsia) espresso in classi diagnostiche,
- conclusioni diagnostiche e consiglio (regolare intervallo di screening, controllo ravvicinato a 6-12 mesi, exeresi, altra terapia etc.)

3.6.3.5 Risposta

In caso di conclusione dell'approfondimento diagnostico deve essere consegnata alla donna una relazione conclusiva, firmata dal medico che l'ha presa in carico, riportante il consiglio definitivo e, in presenza di lesione meritevole di trattamento, l'indicazione chiara di sede, dimensioni, livelli di sospetto diagnostico.

In caso si renda necessario effettuare ulteriori esami in differita presso la stessa sede (ad esempio microbiopsia o risonanza magnetica o altro) deve essere dato appuntamento o indicazione sui tempi e modalità di richiamo. In questi casi deve essere consegnato un referto dattiloscritto firmato dal medico che ha fino ad allora preso in carico la donna

contenente possibili ipotesi diagnostiche e indicazioni cliniche all' esecuzione dell'esame richiesto.

3.6.3.6 Esami di approfondimento diagnostico

L'approfondimento diagnostico di 2° livello si avvale di procedure non invasive e invasive.

Le procedure non invasive:

1) Esame clinico.

E' raccomandato in tutti i casi richiamati ad approfondimento al fine di:

- verificare se la lesione è palpabile. In caso di lesione non palpabile che viene avviata ad intervento chirurgico dovrà essere indicato nel referto conclusivo la necessità di una localizzazione pre-operatoria e la successiva radiografia del pezzo operatorio al fine di verificare la completa asportazione della lesione e di mostrare al patologo la sede della lesione.
- se palpabile, dare un giudizio diagnostico clinico (spesso dirimente per presenza di retrazione o alterazioni della cute e del capezzolo o linfonodi palpabili etc.)
- se palpabile fornirne l'esatta localizzazione.

2) Mammografia diagnostica.

L'esame di screening viene completato con proiezioni accessorie o particolari mirati o ingrandimento diretto che verranno selezionate in base allo specifico quesito.

- Proiezione medio-laterale (ML)

E' ortogonale e complementare alla proiezione cranio caudale e dà la possibilità di una localizzazione spaziale di un' eventuale lesione.

- Proiezioni cranio-caudali ruotate

Sfalsando le strutture all'interno della ghiandola mammaria, permettono di evidenziarne eventuali alterazioni

- Proiezione per evidenziare il cavo ascellare

Mediante l'utilizzo di compressori dedicati, permette di evidenziare gran parte del cavo ascellare, che viene posto il più possibile al centro del piano di appoggio.

- Proiezioni tangenziali

Sono indicate per la dimostrazione e/o localizzazione di lesioni cutanee o sottocutanee. L'area di studio deve essere collocata in corrispondenza del piano cutaneo e deve essere ben compressa. L'obliquità del tubo radiogeno deve consentire un'incidenza del raggio centrale sul bordo della cute. Dei piccoli reperi metallici posti in prossimità della cute possono essere di aiuto. Si raccomanda di utilizzare la tecnica manuale.

- Esami mirati effettuati con limitatore e compressore di piccole dimensioni che permettono di dissociare le strutture del parenchima mammario eliminando eventuali artefatti, di distendere anche modeste quantità di tessuto e di evidenziare sia lesioni di piccole dimensioni che focolai localizzati in sedi poco accessibili (regione sottoclaveare ed aree contigue alla parete toracica)

- Ingrandimento mammografico diretto: si utilizza per lo studio delle microcalcificazioni o per lo studio dei contorni di opacità di piccole dimensioni. Il fattore d'ingrandimento ($\times 1,5 - 2$) è ottenuto dalla distanza mammella-detettore, il fuoco deve essere uguale a circa $100 \mu\text{m}$ per consentire una migliore risoluzione, il rendimento del tubo radiogeno deve essere sufficiente per ovviare a lunghi tempi di posa e la griglia deve essere rimossa in quanto lo strato d'aria presente tra il detettore e la mammella compressa serve come antidiffusore (fattore air-gap). E' consigliato l'uso di compressori e limitatori di piccole dimensioni.

3) Ecografia

L'esame ecografico assume un ruolo essenziale nell'approfondimento di lesioni mammografiche dubbie, nonché una valida guida per gli esami diagnostici invasivi in quanto, eccetto che per alcuni focolai di calcificazioni, nella maggioranza dei casi le lesioni sono identificabili all'ecografia.

L'esame ecografico deve essere esteso al cavo ascellare per evidenziare la possibile presenza di linfodi ascellari meritevoli di indagine cito/istologica.

Gli ecografi dovranno essere dotati di:

1. piattaforma digitale di ultima generazione.
2. sonde lineari elettroniche ad alta densità di cristalli, a matrice ed alta frequenza (12-15Mhz). Le sonde lineari a larga banda dovranno avere preferibilmente ampio campo di vista (50mm)
3. elevato Dynamic Range

- 4.armonica tessutale integrata ad altissima risoluzione su tutti i trasduttori disponibili
- 5.modulo Compound in trasmissione e ricezione
- 6.eventuale modulo integrato per lo studio dell'elasticità dei tessuti
- 7.eventuale modulo integrato Dicom 3

È parere ormai condiviso che anche le apparecchiature ecografiche siano da considerarsi dispositivi medici per cui si ritiene necessario che, come accade per altre apparecchiature radiologiche, vengano sottoposte a controlli periodici da parte di un esperto come da circolare LR-154 del 25/02/1999 del Ministero della Sanità.

Strumento essenziale per la verifica di qualità è la disponibilità di "fantocci".

I parametri tecnici che dovrebbero essere comunque verificati a cadenza annuale nel caso di ecografi multidisciplinari si considerano essenziali per ottenere una "prova di stato o di costanza" dell'apparecchiatura.

4) Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) non è un'indagine proponibile ai fini dello screening, se non come completamento diagnostico di bilancio pre-operatorio per valutare l'esatta estensione di lesioni mal definibili e per escludere multifocalità e multicentricità.

Per le indicazioni cliniche si rinvia alle linee guida europee (EUSOMA 2010 e Raccomandazioni Cliniche ITT).

Le procedure invasive

Le procedure invasive sono rappresentate dall'esame citologico su ago aspirato con ago fine e dall'esame microistologico. In una casistica italiana circa il 20-30% delle donne richiamate ad approfondimento è soggetta ad agoaspirato o prelievo microbiotico. Entrambe possono essere eseguite a mano libera, sotto guida ecografica, stereotassica (stx) o RM.

1) Esame citologico.

I principali vantaggi dell'esame citologico sono riferibili alla semplicità e basso costo della metodica, alla minore invasività e l'elevato valore predittivo positivo nei casi classificabili C4-C5.

Purtroppo la metodica presenta lo svantaggio di essere operatore-dipendente, in particolare per quanto riguarda la proporzione di casi inadeguati (5-20%), è gravata da un maggior tasso di falsi negativi rispetto alla microbiopsia (7-20%), ha uno scarso

valore predittivo positivo nelle diagnosi di dubbio (C3) e non è in grado di definire l'infiltrazione o meno della neoplasia. Per questi motivi vi è una tendenza generale ad approcciarsi direttamente con la microbiopsia nei casi in cui vi sia un dubbio diagnostico fondato.

2) Esame microbioptico mediante CNB (core needle biopsy) o VAB (vacuum-assisted biopsy)

I principali vantaggi dell'esame microbioptico consistono nella maggiore sensibilità, nella possibilità di identificare aree di sicura infiltratività, nella possibilità di ulteriore caratterizzazione biologica preoperatoria e quindi migliore pianificazione del trattamento definitivo in particolare nei casi in cui è opportuno procedere ad una terapia medica neoadiuvante.

Tra gli svantaggi si evidenzia la maggiore invasività e il costo, il rischio di sottostima (neoplasie in situ che risultano poi essere infiltranti o lesioni proliferative atipiche che risultano poi associate a carcinoma in situ od infiltrante all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio). La metodica VAB a fronte di maggiori costi consente di ridurre, anche se solo in parte, la sottostima di carcinoma in situ od infiltrante in particolare in presenza di focolai di microcalcificazioni.

In caso di prelievo microbioptico per microcalcificazioni è mandatoria, da parte del radiologo, la radiografia dei frustoli prelevati per documentare la presenza di microcalcificazioni. Inoltre i frustoli con microcalcificazioni vanno inviati per l'esame istologico separati (in contenitori diversi) dai frustoli senza microcalcificazioni. In tutti i casi di microbiopsia (CNB o VAB) va indicato, nella richiesta dell'esame istologico:

- tipo (gauge) di ago utilizzato,
- tipo di guida strumentale utilizzata per il prelievo,
- numero di frustoli prelevati,
- presenza o meno delle microcalcificazioni alla radiografia dei frustoli (in caso di prelievo su microcalcificazioni).

Il prelievo microbioptico (CNB o VAB) è comunque indicato:

- in presenza di citologia inadeguata (C1) o atipica (C3),
- in presenza di discordanza tra quadro clinico-strumentale e diagnosi citologica (sospetto lieve con citologia C4 o sospetto forte con citologia C2),
- in presenza di lesioni apprezzabili solo mammograficamente (microcalcificazioni, distorsioni),

- necessità di diagnosi istologica pre-operatoria.

Nel caso di microcalcificazioni è necessario verificare di aver campionato correttamente il focolaio di microcalcificazioni dimostrando, mediante radiografia dei frustoli, la presenza di microcalcificazioni nei frustoli prelevati.

La VAB, a causa dei costi maggiori, andrebbe riservata nelle procedure in stereotassi come dimostra la netta superiorità in termini di qualità del campione microbiotico o in casi selezionati.

3.6.4 Refertazione anatomo-patologica

L'esame citologico su agoaspirato e quello istologico su microbiopsia devono essere refertati secondo quanto stabilito dalle Linee Guida Europee sull' Assicurazione di Qualità dei Programmi di Screening Mammografico. In particolare è mandatoria la refertazione per esteso del tipo di patologia e la conclusione in classi (C1-C5 per l'esame citologico e B1-B5 per l'esame microbiotico). E' auspicabile la doppia lettura dei preparati istologici da microbiopsia. Le indicazioni e la gestione del prelievo definite dalle Raccomandazioni cliniche ITT (paragrafo 1.3.5 e 1.4.1-2) sono appropriate e interamente applicabili a lesioni identificate allo screening.

3.6.4.1 Formazione del personale e requisiti per il mantenimento della qualità professionale

La lettura e refertazione dei preparati citologici deve essere affidata a patologi o citopatologi esperti; il patologo o citopatologo di nuovo inserimento nel servizio deve nell'arco temporale di 6 mesi leggere in tutoraggio almeno 50 casi relativi a preparati citologici su agoaspirato.

La lettura e refertazione dei preparati istologici deve essere affidata a patologi esperti e dedicati alla patologia mammaria per almeno il 25% della propria attività lavorativa settimanale. Per garantire livelli di qualità ottimale il patologo deve refertare almeno 50 carcinomi mammari operati per anno (Protocollo Eusoma 2013).

Il patologo di nuovo inserimento nel servizio deve nell'arco temporale di 6 mesi leggere in tutoraggio almeno 50 casi relativi ad esami istologici microbiotici e 50 casi relativi ad esami istologici su pezzo operatorio di lesioni maligne.

Per ogni citopatologo o patologo è necessario monitorare il Valore Predittivo Positivo dei C4 e dei C5 proposti dalle Linee Guida Europee Quarta Edizione (2006).

Cap 3.6.5. Riunioni periodiche per discussione dei casi clinici

Nell'ambito del programma di screening ed in sinergia con i Gruppi Oncologici Multidisciplinari è fortemente raccomandato che i medici radiologi, i patologi, i chirurghi, gli oncologi medici e i radioterapisti di riferimento del programma di screening, nonché il personale tecnico ed infermieristico, partecipino periodicamente (da definire in base alla numerosità della casistica e alla sinergia con il GOM) a riunioni per la discussione dei casi clinici. Durante la riunione si dovrà:

- verificare la completezza della diagnosi preoperatoria;
- concordare il trattamento più adeguato da offrire alla paziente;
- verbalizzare le decisioni cliniche concordate;
- riportare i risultati di accertamenti o trattamenti effettuati su casi discussi in precedenza,
- nel corso degli incontri dovranno essere disponibili le immagini diagnostiche (mammografie e ecografia ed eventuale RM) e tutte le notizie cliniche necessarie per discutere il caso. In linea generale sarebbe opportuno che fossero portati alla riunione tutti i casi diagnostici complessi o comunque i casi positivi in cui è necessario un trattamento.

3.7 Gestione delle donne ad alto rischio di tumore mammario ereditario

L'alto rischio mammario di origine genetica, stando alle stime del USPSTF (US Preventive services Task Force) riguarda una quota molto limitata della popolazione; infatti, non più di 2 o 3 donne ogni mille ne sono affette e questa condizione spiega complessivamente non più dell'1-2 % dei tumori mammari. D'altra parte, le donne portatrici della mutazione hanno un rischio nella loro vita di sviluppare un tumore della mammella (e/o dell'ovaio dal 25 al 40%) circa 6-7 volte di più della popolazione generale (dal 50 all'85%) e generalmente in età più giovanile rispetto al tumore mammario cosiddetto sporadico. Un elemento particolare di questa condizione (che la differenzia da altre condizioni ad alto rischio) è che ci troviamo di fronte a una

condizione trasmissibile dominante e che dunque ogni atto di conoscenza coinvolge la discendenza.

Nell'affrontare questa situazione si deve pertanto, da un punto di vista di sanità pubblica:

a) garantire alle donne con profilo anamnestico sospetto e che vogliono saperlo se sono portatrici di tale mutazione genetica o meno,

b) garantire una buona informazione/comunicazione/counseling adeguata ai vari livelli del percorso tale che:

- sappia adeguatamente accompagnare le donne nel loro percorso,
- non determini situazioni di ansietà in persone che non vogliono conoscere il proprio rischio familiare,
- sia in grado di rassicurare adeguatamente le persone che erroneamente temono di avere un rischio familiare su base genetica.

c) garantire alle donne affette da tale mutazione una presa in carico complessiva, il miglior sistema di sorveglianza, di intervento profilattico e di riduzione del rischio,

d) creare un sistema equo di diagnosi, sorveglianza, di intervento profilattico e di riduzione del rischio.

Pur essendoci molte linee guida a livello internazionale, giudicate di buon livello, esistono aree di incertezza sul miglior sistema di sorveglianza da adottare per le donne portatrici di mutazioni (vedi revisione Cochrane 2013). Esistono inoltre aree di limitata evidenza sulla maggior efficacia di procedure di sorveglianza periodica, di terapia medica profilattica, di modifica degli stili di vita e più consolidate per gli interventi profilattici chirurgici rispetto alle procedure standard proposte per tutta la popolazione.

Sulla base quindi delle precedenti premesse e sulla base di altre esperienze intraprese nella gestione delle donne ad alto rischio di sviluppare il cancro alla mammella si raccomanda di:

1. organizzare un percorso di diagnosi, sorveglianza e profilassi per le donne identificate portatrici di mutazione genetica o con rischio elevato per carcinoma mammario ereditario,

2. che l'organizzazione del percorso preveda che siano individuate strutture qualificate, strumenti di selezione della popolazione a rischio, di verifica delle donne portatrici di mutazione genetica, le modalità di presa in carico, gli interventi di counseling, i protocolli di sorveglianza, di intervento profilattico e di riduzione del rischio.

(utilizzando solo strumenti validati a livello di letteratura). Il percorso organizzativo dovrebbe prevedere:

a) un primo livello che intercetta una richiesta di approfondimento (da parte del MMG, dello specialista, dello stesso utente, dei programmi di screening) con somministrazione di un test (tipo il Cuzick e Tyrer o simili) e di valutazione probabilistica del livello di rischio. Tale primo livello potrebbe essere gestito dalle Breast Unit di riferimento presenti sul territorio con personale all'uopo formato,

b) un secondo livello, (concentrato in una sola Breast Unit per Area Vasta) a cui accedono gli utenti il cui livello di rischio è stimato superiore ad una certa soglia. La gestione di questa utenza deve essere affidata ad un team multidisciplinare caratterizzato da competenze genetiche, radiologiche, oncologiche, chirurgiche, psicologiche e di nursing/counselling. Il programma di screening, date le sue peculiarità in termini di sorveglianza attiva secondo protocolli standardizzati, può essere la sede più appropriata per quanto concerne il follow up strumentale attivo della mammella in soggetti appartenente a famiglie con alto rischio per tumore della mammella.

3. definire e adottare sistematicamente protocolli di diagnosi e sorveglianza. A tal proposito si suggerisce che le raccomandazioni cliniche dell'ITT contemplino, in ottemperanza alla DGRT 220/2011, i criteri selettivi per l'invio al centro di secondo livello (es. rischio di tumore della mammella profilo 3 secondo linee guida NICE o secondo il modello di Cuzick e Tyrer) e a criteri di selezione per l'effettuazione dei marcatori genetici (rischio a priori di mutazione secondo il modello probabilistico BRCAPRO >30-40%),

4. permettere l'accesso gratuito a ogni donna che desidera approfondire il proprio rischio eredo/familiare e le donne inviate in base a consiglio medico,

5. mettere a punto un sistema di raccolta puntuale e sistematica delle informazioni che permetta di tracciare il percorso della donna con relativo monitoraggio informatico atto a valutare, in presenza di evidenze di efficacia scarse o assenti, l'impatto del protocollo di sorveglianza sullo stato di benessere psico-fisico di questa particolare utenza.

3.8 Follow up delle lesioni operate

Il follow up delle lesioni operate richiede un approccio articolato in funzione delle caratteristiche della lesione operata. Le raccomandazioni cliniche dell'ITT hanno

individuato criteri di follow up per le donne operate di tumore della mammella che prevedono un monitoraggio più ravvicinato nei primi 10 anni e, dal decimo anno in poi, una mammografia a cadenza biennale. La gestione multidisciplinare delle donne operate di neoplasia maligna è di competenza delle Breast Unit territoriali e, analogamente alla gestione dell'alto rischio, il programma di screening, date le sue peculiarità in termini di sorveglianza attiva secondo protocolli standardizzati, può essere la sede più appropriata per la sorveglianza strumentale di questa utenza alle scadenze programmate. Un ulteriore valore aggiunto del programma di screening nel fornire supporto a tale attività è il monitoraggio continuo delle performance attraverso il calcolo di indicatori di processo e di esito.

3.9 Monitoraggio ed indicatori

Un programma di screening oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre trattandosi di un Livello Essenziale di Assistenza il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito stabiliti dall'Osservatorio Nazionale Screening in collaborazione con il GISMa devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. Alcuni di questi indicatori possono essere declinati per singolo operatore e per tale motivo sono stati citati più nello specifico nei paragrafi relativi alla formazione e mantenimento dei requisiti di qualità professionali. Nella appendice al presente documento sono elencati gli indicatori da monitorare.

La valutazione di impatto del programma di screening prevede anche il monitoraggio dei cancri di intervallo ovvero di quei cancri che insorgono successivamente ad una mammografia di screening (o di un approfondimento diagnostico) negativo e prima del successivo controllo. I dati di letteratura stimano tali lesioni pari al 2-3 per mille suggerendo quindi come essenziale la loro periodica rilevazione. I criteri per la rilevazione dei cancri di intervallo (CI) devono essere uniformi tra le Aziende. Per tale motivo è il coordinamento regionale che deve definire sia le modalità che le tempistiche per la valutazione periodica attraverso l'utilizzo di fonti informative codificate quali le Schede di Dimissione Ospedaliera e il flusso dei Referti di Anatomia Patologica. La

revisione radiologica dei cancri di intervallo può rappresentare un utile strumento per la formazione/aggiornamento dei radiologi. Più recentemente, sulla base dei dati di letteratura, sembra di estrema rilevanza procedere anche alla revisione dei casi avanzati (T2+) screen-detected agli esami successivi. Affinché la revisione radiologica diventi strumento fruibile di formazione e aggiornamento, è auspicabile che di concerto od in alternativa alla revisione dei CI che si presenta di scarsa fattibilità in regime routinario, si proceda alla revisione semi-informata dei cancri avanzati agli esami successivi. Si rimanda al coordinamento regionale una sistematizzazione dei criteri per la revisione radiologica a scopo formativo e di aggiornamento suggerendo l'adozione dei criteri stabiliti dalle Linee Guida Europee per l'Assicurazione di Qualità dei programmi di screening mammografico.

Con periodicità almeno annuale verranno redatti e discussi in sede multidisciplinari i report sulle performance complessive di programma con particolare richiamo a:

- Estensione e adesione
- Tasso di richiamo
- Tempi di attesa
- Tasso di identificazione diagnostica, tasso di carcinomi inferiori a 1 cm, proporzioni di diagnosi pre-operatoria positiva (B5/C5) nei casi di carcinoma, Rapporto benigni maligni etc

Nell'appendice del Cap.3 sono elencati nello specifico gli indicatori da monitorare.

3.10 Bibliografia di riferimento

Linee guida e raccomandazioni

- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis .Fourth Edition, European Commission,2006
- Linee Guida clinico-organizzative per la Regione Piemonte. Tumore della mammella. Assessorato Sanità Regione Piemonte. Luglio 2002. <http://www.regione.piemonte.it/sanita>
- FONCam. I tumori della mammella. Linee Guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Novembre 2003.

- Gruppo Regionale Patologi. Linee Guida per lo Screening Mammografico. Padova, maggio 2006
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press editore, Firenze. Carcinoma mammario aggiornamento 2012. Accessibile all'indirizzo http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/01_mammario.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Clinical guidelines for breast cancer screening assessment. Third edition NHSBSP Publication No 49 June 2010
- Ilse Vejborg, Ellen Mikkelsen, Jens Peter Garne, Martin Bak, Anders Lernevall, Nikolaj Borg Mogensen, Walter Schwartz & Elsebeth Lynge. Mammography Screening in Denmark Clinical guidelines. Danish medical bulletin. 2011;58(6):C4287
- Familial breast cancer. Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Issued: June 2013. NICE clinical guideline 164
- Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Syntheses, No. 101

Letteratura internazionale

- Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011; 260:658-63.
- A cura di Paci e, Puliti D. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. 2011, Pacini Editore SpA, Pisa.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: literature review. J. Med Screen 2012, Volume 19, Suppl.1.
- Distante V, Ciatto S, Frigerio A, et al. Recommendations of a National Italian Consensus Conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. Epidemiol Prev. 2007, 31(1):15-22.

- Ministero della salute. Direzione generale della prevenzione. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice e del cancro del colon-retto. 2006, Zadig Editore, Roma.
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann. Inter Med, 2009 Nov 17;151(10):716-26.
- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D. et al. Integration of 3D mammography with tomosintesis for population breast cancer screening (STORM): a prospective comparison study. Lancet. Oncol, published online April 25, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70134-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70134-7).
- La prevenzione del tumore della mammella. I costi dello screening. Una indagine in logica activity-based. A cura di Mantellini P e Lippi G. 2011, Zadig Editore, Roma.
- I costi sociali dello screening mammografico. A cura di Mantellini P. 2014, Pacini Editore, Pisa.
- Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, Bravetti P, Paci E, Petrella M, Ponti A, de' Bianchi PS; Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico. [Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella](#). Epidemiol Prev. 2006 Mar-Apr;30(2 Suppl 1):5-9, 11-47.
- Ciatto S, Ambrogetti D, Risso G, Catarzi S, Morrone D, Mantellini P, Rosselli Del Turco M. [The role of arbitration of discordant reports at double reading of screening mammograms](#). J Med Screen. 2005;12(3):125-7.
- [Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J](#). Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. [Breast](#). 2001 Dec;10(6):455-63.
- GW Eklund, RC Busby, SH Miller: Improved imaging of the augmented breast. Am J Roentgenol. 151: 469-473, 1988.
- Monitoraggio e promozione della qualità del trattamento del carcinoma mammario nei programmi di screening e nelle unità di senologia in Italia. Documento del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa). Attualità in Senologia. Suppl. N. 1, 3-16, 2001.

- Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella nella regione Emilia-Romagna, Assessorato Sanità Regione Emilia-Romagna. 2[^] Edizione. Novembre 2004.
- Protocollo Diagnostico Terapeutico Dello Screening Per La Diagnosi Precoce Dei Tumori Della Mammella Della Regione Emilia-Romagna 4a edizione – Anno 2012
- BreastScreen Australia. Quality Improvement Program. April 2008
- A.R.M. Wilson, L. Marotti, S. Bianchi, L. Biganzoli, S. Claassen, T. Decker, A. Frigerio, A. Goldhirsch, E.G. Gustafsson, R.E. Mansel, R. Orecchia, A. Ponti, P. Poortmans, P. Regitnig, M. Rosselli Del Turco, E.J.Th. Rutgers, C. van Asperen, C.A. Wells, Y. Wengstro, L. Cataliotti. The requirements of a specialist Breast Centre. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 3579–3587
- Massimo Midiri, Raffaele Novario e Carlo Martinoli “Controlli di qualità in ecografia” Supplemento de “Il radiologo” 1/2004. Documenti SIRM 2004
- [Ciatto S](#), Bernardi D, Pellegrini M et al. Proportional incidence and radiological review of large (T2+) breast cancers as surrogate indicators of screening programme performance. *Eur Radiol.* 2012 Jun;22(6):1250-4.
- Molins E, Macià F, Ferrer F, Maristany MT, Castells X: Association between radiologists’ experience and accuracy in interpreting screening mammograms. *BMC Health Serv Res* 2008, 8:91.
- Morrone D, Giorgi D, Ciatto S, Frigerio A, Catarzi S, Rosselli Del Turco M: Assessment of diagnostic accuracy of mammography carried out for secondary prevention: results of a test with a sample caseload conducted by 75 Italian radiologists. *Radiol Med* 2001, 101:44-47.
- Ciatto S, Ambrogetti D, Morrone D, Del Turco MR: Analysis of the results of a proficiency test in screening mammography at the CSPO of Florence: review of 705 tests. *Radiol Med* 2006, 111:797-803.
- Elmore JG, Wells CK, Howard DH: Does diagnostic accuracy in mammography depend on radiologists’ experience? *J Womens Health* 1998, 7:443-449.
- Scott HJ, Gale AG: Breast screening: PERFORMS identifies key mammographic training needs. *Br J Radiol* 2006, 79:S127-133.

Appendice Cap.3 :

Indicatori proposti :

- 1. Indicatore LEA “ Persone sottoposte a screening / (popolazione target - persone escluse prima dell’invito).** Il valore viene utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di screening. Per lo screening mammografico viene utilizzato uno score di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se tra 6-34%; 2 se è tra 35-59%; 5 se il valore è $\geq 60\%$. Il punteggio complessivo ottenuto con la somma degli score ottenuti per i tre programmi dovrebbe essere >13 (valore proposto).

score	0	1	3	5
Scr.Mam	0%-5%	6%-34%	35%-59%	$\geq 60\%$
Scr Cerv	0%-5%	6%-24%	25%-49%	$\geq 50\%$
Scr.Colo-retto	0%-5%	6%-24%	25%-49%	$\geq 50\%$

- 2. Estensione effettiva:** grezza “Numero donne invitate nell’anno – inviti inesitati nell’anno/ popolazione bersaglio annua x 100” ; corretta “Numero donne invitate nell’anno – inviti inesitati nell’anno/ (popolazione bersaglio annua – donne escluse prima dell’invito nell’anno) x 100”
- 3. Adesione all’invito:** grezza ovvero donne che effettuano il test di screening sul totale delle donne invitate; corretta ovvero donne che effettuano il test di screening” / (totale delle donne invitate – inviti inesitati nell’anno – donne escluse prima dell’invito nell’anno) x 100
- 4. Tempo tra la mammografia di screening e l’esito (casi negativi)** (standard GISMa: accettabile 90% entro 28 giorni di calendario; desiderabile: 90% entro 21 giorni di calendario)
- 5. Tempo tra la data di effettuazione del test e la data di effettuazione dell’approfondimento** (standard GISMa accettabile : 90% entro 20 giorni di calendario; desiderabile:90% entro 11 giorni di calendario)
- 6. Tempo tra il richiamo per approfondimenti e la sessione di approfondimento** (GISMa standard accettabile: 90% ≤ 5 giorni lavorativi; desiderabile: $>70\% \leq 3$ giorni lavorativi)
- 7. Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito** (standard GISMa accettabile: 90% ≤ 5 giorni lavorativi; valore desiderabile $>70\% \leq 5$ giorni lavorativi)

8. **Tasso di Approfondimento diagnostico tot** (standard Gisma accettabile: <7% primi esami e esami successivi <5%; desiderabile: primi esami <5% e esami successivi <3%)
9. **Tasso di ripetizione per motivi tecnici totali** (standard GISMa accettabile: <3%; desiderabile <1%)
10. **Tasso di richiami intermedi anticipati globali** (standard GISMa accettabile <1% e desiderabile 0%).
11. **Richiami intermedi per effettuare una mammografia di primo livello** (valore di riferimento GISMa sia desiderabile che accettabile = 0%);
12. **Richiami intermedi per effettuare una seduta di approfondimento** (valore accettabile GISMa <1% e desiderabile 0%)
13. **% di carcinomi invasivi tra i richiami ad approfondimento**: n° invasivi all'esame citologico/ tot richiamati)
14. **Rapporto Prevalenza/Incidenza (IR incidence rate)** (standard GISMa accettabile per i primi esami 3 x IR e per gli esami successivi 1,5 x IR; desiderabile: >3 x IR per i primi esami e per gli esami successivi >1,5 x IR)
15. **Tasso di identificazione totale** (DR- Breast cancer detection Rate) (GISMa suggerisce il calcolo ma non fornisce standard)
16. **Tasso di identificazione dei tumori invasivi** (GISMa suggerisce il calcolo ma non dà standard; le linee guida europee non lo valutano)
17. **Proporzione dei tumori invasivi <= 10mm** (standard accettabile GISMa per i primi esami >= 20% e per gli esami successivi >=25%; valore desiderabile >= 25% per i primi esami e >=30 % per gli esami successivi) (linee guida europee solo per esami ripetuti valore accettabile >=25%; valore desiderabile per primi esami >=25% e per gli esami successivi >= 30%)
18. **Tasso di identificazione dei tumori invasivi <=10mm** per primi esami ed esami ripetuti (nessuno standard GISMa)
19. **Tasso di identificazione e proporzione di tumori duttali in situ** per primi esami ed esami ripetuti (GISMa non fornisce standard)
20. **Proporzione di tumori di stadio II e più diagnosticati allo screening** (standard GISMa accettabile per i primi esami <=30% e per esami successivi <= 25%; valore desiderabile per primi esami <30% e per esami successivi <25%)
21. **Tasso di cancri di intervallo**
22. **Tasso di T2+ agli screening successivi suddivisi per esito del round**

- 23. Proporzione di casi invasivi inferiore a 2 cm (pt1) che hanno avuto un trattamento chirurgico conservativo. Dati suddivisi per primi esami ed esami ripetuti.**
- 24. Intervallo tra data del test e data dell'intervento chirurgico**
- 25. Valore predittivo positivo di C5/B5:** numero di carcinomi identificati (numero di C5 e B5 meno i falsi positivi) espresso come percentuale del totale dei C5 o B5
- 26. Valore predittivo positivo di C4/B4:** numero di carcinomi identificati come sospetti (numero di C4 o B4 meno i falsi sospetti) espresso come percentuale del totale dei C4 o B4.
- 27. Valore predittivo positivo di C3 o B3** numero di carcinomi identificati come C3 o B3 meno il numero di B3 o C3 benigni espresso come percentuale del totale dei C3 o B3.
- 28. Tasso di inadeguati:** numero di inadeguati (C1o B1) espresso come % del totale dei casi campionati.(per la citologia valore minimo <25%, desiderato <15%,)
- 29. Diagnosi preoperatoria di carcinoma sul totale di carcinomi operati:** (= 90 desiderabile, >= 70 accettabile).
- 30. La percentuale di donne con diagnosi di cancro al seno da parte del servizio di screening per le quali il servizio riceve informazione sull' istopatologia chirurgica.**
Standard: ≥ 90

Cap 4 Lo screening per il tumore cervice uterina

4.1. L'efficacia dello screening nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina : dal Pap test al test HPV

Lo screening cervicale mira ad individuare e trattare le lesioni preinvasive, prevenendo così i tumori invasivi. Attività di screening dei precursori del carcinoma cervicale sono in atto da molti anni nella maggior parte dei paesi industrializzati.

L'efficacia dello screening tramite Pap test è stata dimostrata da numerose evidenze scientifiche quali :

- riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina osservata in aree geografiche in cui sono stati attuati interventi attivi su fasce specifiche di popolazione,
- studi non randomizzati che hanno evidenziato riduzioni significative dell'incidenza di tumori invasivi nelle donne sottoposte a Pap test.

L'Handbook della IARC sullo screening cervicale valuta che lo screening citologico con intervalli di 3-5 anni riduca del 70% o più il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo.

L'efficacia dell'intervento di screening dipende essenzialmente dalla partecipazione della popolazione invitata, dalla qualità del test citologico, dall'adesione al follow-up e dall'efficacia del trattamento.

Diverse prove indicano che lo screening cervicale organizzato è più efficace e soprattutto più costo efficace di quello spontaneo. Per programma organizzato si intende un'attività coordinata che includa inviti attivi alla popolazione bersaglio, protocolli definiti in base al risultato del test di screening e di quelli di approfondimento, sistemi di fail-safe che garantiscano un'elevata compliance con gli approfondimenti ed i trattamenti raccomandati, controlli di qualità su tutte le fasi del processo, registrazione sistematica dei dati e loro uso per il monitoraggio.

Esperienze in passato hanno dimostrato che anche le criticità di una sola parte del processo possono rendere inefficace tutto il programma di screening che basa il suo successo, rispetto agli screening opportunistici, sulla piena integrazione e sul monitoraggio della qualità delle fasi consequenziali ad ogni passaggio del processo. La sensibilità della citologia convenzionale per CIN2 o lesioni più gravi (CIN2+) confermate istologicamente è stata stimata soprattutto attraverso studi basati sul doppio test (co-testing con Pap test e test HPV) alle stesse donne ed invio in colposcopia di quelle positive ad almeno uno dei test. In un'analisi pooled di studi europei e nord americani la sensibilità della citologia era del 53% (95%CI 49-57). Diversi studi condotti in Italia hanno inoltre mostrato una bassa riproducibilità tra lettori, in particolare per la categoria ASC-US, con valori di concordanza (kappa di Cohen) comunque spesso inferiori a 0.4. I dati dei programmi di screening organizzati italiani indicano una notevole variabilità tra centri nella percentuale di donne sottoposte a screening che presentano anomalie citologiche, nella proporzione di donne inviate a colposcopia e nel valore predittivo positivo (VPP) delle diagnosi citologiche di anormalità.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi sperimentali per la valutazione dell'uso del test HPV come test primario di screening che hanno dimostrato che lo screening cervicale basato su test validati per il DNA di tipi oncogeni di HPV (test HPV) è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasive della cervice.

Il test HPV è quindi oggi raccomandabile per lo screening primario a condizione che sia proposto a donne di almeno 30 anni di età, vengano applicati protocolli appropriati e siano usati test HPV validati per lo screening primario. Infatti uno screening basato sull'HPV offerto a partire da almeno 30 anni di età limita il rischio di sovradiagnosi di CIN regressive, criticità invece esistente se si applica questo test in età più giovanili.

I risultati degli studi sperimentali di efficacia hanno dimostrato che il test HPV di screening ha una maggior sensibilità rispetto al Pap-test, ma una specificità più bassa che comporterebbe, con l'invio diretto in colposcopia dei casi HPV positivi, un aumento elevato di colposcopie ed una diminuzione del valore predittivo positivo (VPP) del test di primo livello. L'introduzione di un esame citologico filtro fra il test HPV DNA ad alto rischio oncogeno e la colposcopia permette di riportare la specificità su valori accettabili. La logica è quella di rovesciare l'attuale algoritmo Pap test con test HPV di triage eseguendo prima il test più sensibile (test HPV) e successivamente il test più specifico (Pap test). In questo contesto il test HPV individua le donne a rischio di sviluppo di malattia e il Pap Test individua quelle infezioni in cui il virus ha iniziato a produrre alterazioni cellulari. In questo modo rovesciando l'attuale algoritmo, l'introduzione del Test HPV ha dimostrato, negli studi sperimentali, di offrire una protezione verso il carcinoma invasivo del 60-70% più elevata rispetto al Pap test.

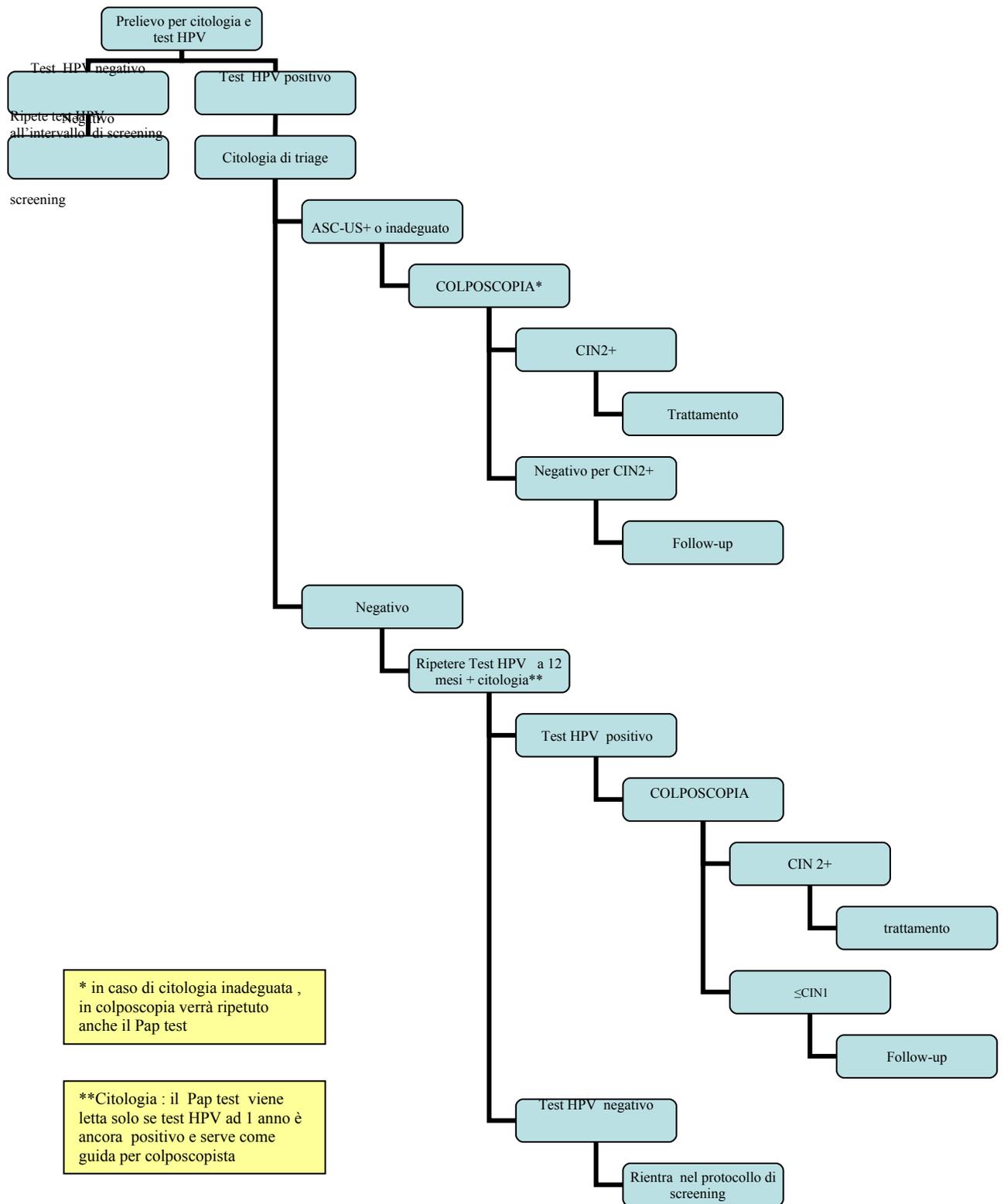
L'algoritmo raccomandato per lo screening con test HPV (Figura 1) che prevede per le donne con test HPV positivo la lettura della citologia permette di stratificare la popolazione di screening in tre fasce:

- popolazione a bassissimo rischio di patologia: donne con test HPV negativo che vengono inviate a nuovo round di screening a 5 anni,
- popolazione ad alto rischio di patologia: donne con test HPV positivo e citologia di triage con ASC-US o citologia più grave (ASC-US+) da inviare a colposcopia,
- popolazione a medio rischio di patologia: donne con test HPV positivo e citologia di triage negativa da inviare a ripetizione del test HPV ad un anno. Se il test HPV ad un anno si mantiene positivo evidenziando un'infezione HPV persistente, si prevede un invio diretto in colposcopia. indipendentemente dalla risposta del Pap test di triage. Il risultato del test di triage in questo caso verrà utilizzato come guida dal colposcopista anche per valutare il protocollo del follow-up.

Allo stato attuale questa è la strategia raccomandata per i programmi che utilizzano il test HPV come test primario in attesa di dati più consistenti e di un preciso algoritmo

interpretativo, anche in termini di intervalli tra test e di biomarcatori molecolari di specificità (genotipizzazione HPV, iperespressione Proteina p16ink4a, over-espressione di oncogeni virali, modificazione epigenetiche, miRNA ecc). Per motivi di qualità e di costo, sia le attività di lettura dei test citologici sia l'esecuzione del test HPV richiedono di essere centralizzate. Questo requisito richiede di essere rispettato in particolare per ciò che concerne i costi dell'esecuzione del test HPV. Il percorso di centralizzazione presso un unico laboratorio già avviato a livello regionale risponde quindi appieno a questi specifici criteri.

Figura 1 Protocollo HPV primario e citologia di triage



4.1.1 Il test molecolare HPV DNA nello screening

I test per HPV attualmente in uso in diagnostica si basano sulla rilevazione del DNA dei vari tipi HPV nei campioni clinici e nel contesto di protocolli di screening è ancora sufficiente testare il gruppo di HPV ad alto rischio ‘in toto’.

Secondo la classificazione IARC del 2009 , un gruppo di 12 tipi di HPV causa virtualmente tutti i casi di carcinoma cervicale (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59). Il termine ‘test HPV’ nello screening indica unicamente la ricerca dei tipi di HPV ad alto rischio.

Il test HPV applicato ad un programma di screening per il cervico-carcinoma deve essere validato per l’uso; in questo contesto il test HPV viene utilizzato come fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni pre-invasive e cancro e non per individuare infezioni transienti non evolutive. E’ noto che l’infezione HPV è’ la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale, ma l’80-90% delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente. L’infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l’evoluzione a carcinoma. Per la diagnosi di malattie virali (epatite B, epatite C, ecc..) generalmente vengono utilizzati test con la massima sensibilità analitica, cioè capaci di individuare anche la presenza di un solo genoma virale. Al test HPV nello screening invece deve essere associato non un’elevata sensibilità analitica, ma una elevata sensibilità clinica (proporzione di donne con lesioni CIN2+ che sono correttamente identificate da un test HPV positivo) ed una elevata specificità clinica (proporzione di donne senza lesioni CIN2+ che sono correttamente identificate da un risultato negativo). Il test, in altre parole, deve avere un cut-off di positività adeguato agli scopi dello screening

Per la validazione e l’introduzione di nuovi test HR-HPV in ambito di screening primario vengono seguite a livello nazionale ed internazionale le indicazioni contenute in un recente articolo che stabilisce i criteri per la validazione di nuovi test consentendo anche il confronto di un nuovo test rispetto al test validato. Poiché il test HR-HC2 è il saggio usato nella maggior parte dei trials che hanno dimostrato l’efficacia del test HPV nello screening, viene raccomandato che i nuovi saggi per test HPV, prima di poter essere utilizzati all’interno di programmi di screening, debbano passare attraverso un processo di validazione clinica in cui dovranno mostrare caratteristiche cliniche (sensibilità, specificità, riproducibilità, ecc..) simili a quelle di HC2.

Un nuovo test HPV per essere applicabile nel contesto dello screening dovrà avere, in donne di almeno 30 anni di età:

- una sensibilità clinica per lesioni CIN2+ pari almeno al 90% della sensibilità di HC2, valutata con il test di non inferiorità T test
- una specificità clinica per lesioni CIN2+ almeno pari al 98% di quella del test HC2
- una riproducibilità intralaboratorio e agreement inter-laboratorio testata su almeno 500 campioni, con un kappa di Cohen di almeno 0,5

E' importante rilevare che i test attualmente validati per lo screening individuano non solo i 12 tipi oncogeni della classificazione IARC, ma anche uno o due tipi aggiuntivi che non rientrano nella definizione IARC dei tipi HPV ad alto rischio. Alcuni test combinano poi la ricerca totale di tipi di HPV ad alto rischio con una genotipizzazione parziale per HPV-16 e HPV-18.

Se i laboratori utilizzano metodi con specifiche di qualità e prestazioni analitiche diverse da quelle utilizzate negli studi sui quali si basano i risultati dei trial con HPV primario, il programma di screening ne risentirà perdendo in efficacia e gli errori diagnostici saranno inevitabili. L'inserimento del test HPV comporta un cambiamento radicale nel programma con un investimento di energie molto consistente da parte di un sistema sanitario dotato di risorse economiche limitate e che potrà assicurare la massima utilità pubblica soltanto partendo da un adeguato livello di qualità analitica e una sufficiente standardizzazione delle modalità di refertazione del test di primo livello. Pur nell'ambito di realtà organizzative territoriali diverse è fondamentale valorizzare la fase pre-analitica, ottimizzando le fasi di raccolta, conservazione e trasporto dei campioni, raccomandare l'adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio e l'utilizzazione di indicatori di qualità e di processo in grado di monitorare l'andamento del test e dell'intero programma.

4.1.2 Il controllo di qualità del test HPV

Al momento attuale non esistono standard per il numero di esami annui refertati, ma in ogni caso questo chiaramente è legato non solo al metodo utilizzato ma anche all'interfaccia della strumentazione con l'applicativo informatico di laboratorio.

L'introduzione del test HPV nei programmi di screening può aumentarne l'efficienza nell'identificare precocemente il carcinoma e le lesioni CIN2/3. Il grande sviluppo di nuove metodologie diagnostiche basate sull'utilizzo di tecniche di biologia molecolare sofisticate e complesse, rende però sempre più attuale l'esigenza di un'armonizzazione e standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti. Per l'HPV

primario esiste un livello importante da raggiungere, cioè assicurare la confrontabilità dei risultati ottenuti da laboratori e metodi diversi.

Per ora il test HPV rappresenta una nuova tecnologia, confinata in ambiti ristretti e controllati. La rapida diffusione dei laboratori che eseguono il test rende necessario un programma di assicurazione di qualità per monitorare e confermare l'accuratezza dei risultati. Infatti, l'ingresso del test HPV nei protocolli dei programmi di screening ha una ricaduta sulla gestione della donna e sull'efficacia dell'intervento di prevenzione.

Il laboratorio che effettua la refertazione del test HPV deve monitorare costantemente i livelli di positività, la riproducibilità interna e il numero dei campioni borderline o che necessitano di ripetizione per motivi tecnici.

In tutti i laboratori devono essere attivi controlli di qualità intra-laboratorio archiviati giornalmente (controlli di qualità interni, CQI, almeno un'esecuzione per ogni sessione analitica). Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare, il CQI consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale, così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta. È importante sottolineare che nessun programma di CQI può migliorare la qualità analitica del test HPV utilizzato. I materiali di controllo utilizzati dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti. Dovrebbero inoltre comprendere l'intera fase di processazione effettuata per i vari tipi di materiali utilizzati per i pazienti. Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto/ lo stesso materiale di controllo per un periodo di tempo il più lungo possibile. Il cambio di lotto/materiale clinico dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all'ultimo 'lotto' utilizzato.

È inoltre necessario che il laboratorio predisponga una procedura con la definizione delle regole di allarme e di rifiuto della serie analitica. Occorre infine una precisa definizione delle azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità.

Accanto ai CQI, i controlli di qualità inter-laboratorio (VEQ) sono un irrinunciabile strumento per promuovere la qualità delle prestazioni: essi, infatti, permettono di produrre dati che consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri (accuratezza).

.Scopi fondamentali dei programmi di VEQ sono la valutazione dell'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti, e la valutazione comparativa di metodi differenti.

Nel contesto di HPV primario, il laboratorio HPV deve aderire a programmi di VEQ adatti al contesto, cioè in cui viene valutata la sensibilità clinica e non solamente quella analitica.

La VEQ ha il compito di segnalare eventuali prestazioni non accettabili o risultati outlier che vengono esclusi dall'elaborazione. Deve essere tenuto sotto controllo l'andamento delle sue prestazioni nella VEQ cercando di rispettare l'obiettivo di errore totale stabilito; deve inoltre essere analizzato ogni report di VEQ indagando sulle eventuali cause di non accettabilità e definendo le opportune azioni correttive.

Il problema maggiore dei programmi di VEQ è che essi forniscono una valutazione di performance analitica dei metodi applicati all'analisi dei materiali di controllo. In alcuni metodi tali materiali tendono a comportarsi in maniera diversa rispetto al materiale biologico da paziente. Quindi, a volte, la performance verificata con questi materiali può non coincidere con la performance analitica nell'analisi dei campioni da paziente, cioè, in definitiva, con quello che interessa conoscere. In ogni caso, i programmi di VEQ rappresentano un indispensabile complemento dei programmi di CQI, perché forniscono una valutazione comparativa della qualità analitica del singolo laboratorio rispetto a quella del gruppo di laboratori partecipanti. Un avveduto utilizzo dei risultati di VEQ può condurre ad una selezione di metodi che portino ad uniformare i risultati ottenuti da un gruppo di laboratori differenti all'interno dei programmi.

L'esecuzione di programmi di CQI e la partecipazione a programmi di VEQ è obbligatoria e rappresenta anche un requisito per i procedimenti di accreditamento e di certificazione. E' necessario mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione delle serie analitiche per quanto concerne sia l'esecuzione dei CQI sia la partecipazione al programma di VEQ.

Per la governance clinica, la confrontabilità dei risultati è sicuramente un elemento fondamentale nei progetti di miglioramento della qualità e per la credibilità del sistema screening verso vari stakeholders .

L'aumento della circolazione dei pazienti rappresentano fenomeni significativi e sempre più importanti che rendono essenziale la confrontabilità dei risultati.

4.1.3 La citologia come test di triage

Dopo un test HPV positivo il campione cervicale (citologia convenzionale o citologia in fase liquida) viene colorato e letto. Il triage citologico rappresenta il punto fondamentale

dell'algoritmo per riportare la specificità a livelli accettabili. In questi casi la prevalenza di citologie anormali è alta e si stima che la frequenza di anomalità si attesti intorno al 30-50% dei casi esaminati. Tenendo conto che la media nazionale di invio al secondo livello colposcopico basata sulla survey nazionale del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma GISCI è circa il 2,9%, la possibilità di trovare anomalità nel triage è più che decuplicata.

4.1.4 Il ruolo della colposcopia

In questo nuovo protocollo l'esame colposcopico viene raccomandato in due contesti diversi. Il primo è dopo un test HPV positivo e citologia anormale, il secondo è quello dopo HPV persistente nelle donne richiamate a 1 anno per test HPV positivo indipendentemente dal Pap test. Rispetto allo screening citologico era stato stimato che il primo anno il numero di colposcopie dovesse rimanere quantitativamente simile. Per il secondo anno invece, era stato previsto un aumento del carico colposcopico a causa delle colposcopie indicate alle donne con HPV persistente. In realtà, per alcuni programmi, le colposcopie sono aumentate (<http://www.gisci.it/relazioni-convegni-gisci/302--convegno-annuale-gisci-firenze-2014>) già il primo anno a causa dell'elevato numero di citologie anormali nel triage citologico. Quindi, il numero di colposcopie dipende oltre che dalla prevalenza dell'HPV nell'area geografica anche dalla percentuale di anomalità nella citologia di triage.

Quindi il numero di colposcopie al primo round dovrebbe complessivamente aumentare per poi diminuire ai successivi round di screening per il prolungato effetto protettivo del test HPV.

4.1.5 La ripetizione del test HPV

La ripetizione ad un anno è chiaramente il punto più critico dell'algoritmo in quanto mette la donna con un test HPV positivo in una situazione di attesa. E' molto importante per questa fase un intervento comunicativo di rassicurazione che chiarisca in modo esauriente che la presenza di infezione non sottintende la presenza di patologia e che la maggior parte di queste infezioni sono transienti e si negativizzano in un arco temporale limitato (12-24 mesi).

4.1.6 L'integrazione fra la strategia vaccinale e quella di screening

Fondamentale sarà da capire come la vaccinazione potrà integrarsi con i programmi di screening per la prevenzione del carcinoma cervicale.

Il vaccino non sostituirà lo screening, ma lo screening dovrà modificarsi. Nelle donne immunizzate la sensibilità e specificità dei test di screening dovrà essere rivalutata. Con la diminuzione dell'incidenza e della prevalenza della malattia sarà importante valutare l'impatto sul numero totale di anomalie citologiche e individuare la migliore strategia di screening in una popolazione vaccinata (età di intervento, tipo di test, intervalli tra i test, procedure di follow-up) per minimizzare le procedure non necessarie e i costi. In una situazione di bassa prevalenza diminuisce infatti il valore predittivo positivo del Pap test per cui molte donne sarebbero inviate in colposcopia con una limitata probabilità di avere una lesione. In questo nuovo contesto sarà obbligatorio passare ad una unica strategia di screening basata sul test HPV con una diversa definizione delle fasce di età e degli intervalli di screening.

La piena integrazione delle politiche vaccinali con politiche di screening deve passare attraverso la necessaria costituzione di un'anagrafe vaccinale a cura dei servizi vaccinali che ne devono garantire la completezza. La completezza di questa anagrafe vaccinale sarà fondamentale per valutare l'efficacia della strategia di screening e per definire il livello di sovrapposizione delle due popolazioni (vaccinale e di screening).

4.2 Protocolli di secondo livello

4.2.1 Raccomandazioni per la gestione della citologia: cellule ghiandolari atipiche (atypical glandular cells “AGC”)

4.2.1.1 Introduzione

Il follow up delle citologie anormali con colposcopia negativa e dopo trattamento è stato condiviso a livello regionale e pubblicato nel 2013. Le indicazioni per la gestione delle AGC era rimasta in sospeso per necessità di approfondimento e ulteriore condivisione da parte degli operatori dei programmi di screening aziendali. Nel presente capitolo sono quindi contenute le proposte di gestione di questa particolare categoria di lesioni.

Secondo quanto riscontrato nella casistica di screening relativa all'anno 2013, la frequenza del riscontro di AGC, in donne senza precedenti anamnestici per patologia cervicale ghiandolare varia fra 0,02-0,78 %, in accordo con i dati simili riscontrati della letteratura internazionale.

La provenienza delle AGC risulta polidistrettuale, con possibile origine sia dall'epitelio cilindrico cervicale (eso-endocollo) che, seppur più raramente, dall'endometrio .

Le AGC sarebbero di origine endocervicale in circa il 63% dei casi, nel 5% sarebbero di origine endometriale e nel 32% si accompagnerebbero anche a cellule squamose atipiche (2).

Secondo l'attuale revisione della classificazione di Bethesda, in vigore dall'anno 2001, le anomalie delle cellule ghiandolari sono classificate in base alla derivazione: endocervicale, endometriale (o non specificata); accorgimento operato in relazione al variabile VPP delle AGC secondo le relative sottocategorie. La classificazione del 2001 elimina sia la precedente categoria "probabilmente reattivo" sia il termine "di incerto significato".

Si differenziano all'interno delle AGC le forme non altrimenti specificate (AGC-NOS) e quelle suggestive di neoplasia (AGC vs neoplastiche) e si introduce la categoria "probabile adenocarcinoma in situ - AIS".

Schematicamente riportiamo il VPP delle sottoclassi:

- AGC-NOS esiti istologici: CIN 26% dei casi (50% CIN 2+), AIS nel 2% dei casi, 2% adenocarcinoma endocervicale invasivo e adenocarcinoma endometriale nel 5% dei casi.
- AGC verosimilmente neoplastiche esiti istologici: CIN 20% dei casi (70% CIN2+), per gli AIS sono riportati valori in letteratura fino al 48% mentre per gli adenocarcinomi endocervicali invasivi si osserva un VPP fino al 12% dei casi.

Secondo un recentissimo studio che ha coinvolto più di 31 milioni di donne la categoria AGC nel suo complesso arriva ad avere un VPP per adenocarcinoma con valori oscillanti fra il 36.5 - 67%.

Infine in relazione all'età della paziente secondo altri autori in presenza di AGC vs neoplastiche la possibilità di riscontrare una neoplasia maligna andrebbe dal 18,2% per età inferiore a 35 anni fino ad incidenze maggiori del 60% in donne di età superiore 35 anni. Alcune società scientifiche pertanto categorizzano gli approfondimenti in base al cut-off dei 35 anni .

4.2.1.2 Proposta per la gestione delle AGC : come usare le raccomandazioni

Ai fini della corretta gestione delle donne con citologia AGC e AIS è fondamentale l'utilizzo da parte di tutti gli operatori che lavorano nello screening di un unico sistema di classificazione citologica quale il Bethesda 2001.

Per tutte le donne con citologia AGC e AIS (eccetto la categoria con cellule endometriali atipiche, che andrebbe indirizzata in prima battuta verso l'isteroscopia e solo in caso di negatività a colposcopia) è indicato l'approfondimento con esame colposcopico con studio dell'endocervice. La presenza del papilloma virus si associa più frequentemente a patologia di origine cervicale anche se possibili casi sporadici di falsi negativi ne fanno un test non dirimente nella gestione iniziale che dovrebbe essere condotta comunque con esame diagnostico visivo. Quindi il test HPV può essere utilizzato in abbinamento alla colposcopia e non come test di triage.

Per "studio dell'endocervice" si intendono tutti gli approfondimenti a disposizione del clinico atti alla diagnosi, tra i quali rientrano metodiche visive e non visive.

Tra le metodiche visive vi sono: l'isteroscopia, la colposcopia, lo studio endocervicale sotto guida colpo-isteroscopica, l'ecografia transvaginale.

Tra le metodiche non visive rientrano: la citologia endocervicale con cytobrush, il courettage del canale cervicale (ECC), il raschiamento diagnostico (eventualmente frazionato).

Tra le metodiche non visive la citologia endocervicale mediante cytobrush sembrerebbe più affidabile dell'ECC: quest'ultimo, data l'asportazione di una sola parte, spesso non è rappresentativo dell'intera mucosa endocervicale e nel 12% dei casi non è adeguato per scarsità di materiale. Il cytobrush al contrario riporta valori intorno al 100% di adeguatezza.

Lo studio dell'endocervice può essere praticato con una o più metodiche contemporaneamente, secondo le disponibilità della struttura e l'esperienza del clinico riguardo ai mezzi diagnostici di approfondimento.

L'IFCPC classifica la zona di trasformazione in tre tipi (vedi figura 1) :

- Il tipo I o completamente visibile e escervicale
- Il tipo II o completamente visibile con un componente endo-cervicale

- Il tipo III o non pienamente visibile

Tale classificazione assume importanza nella corretta gestione delle AGC.

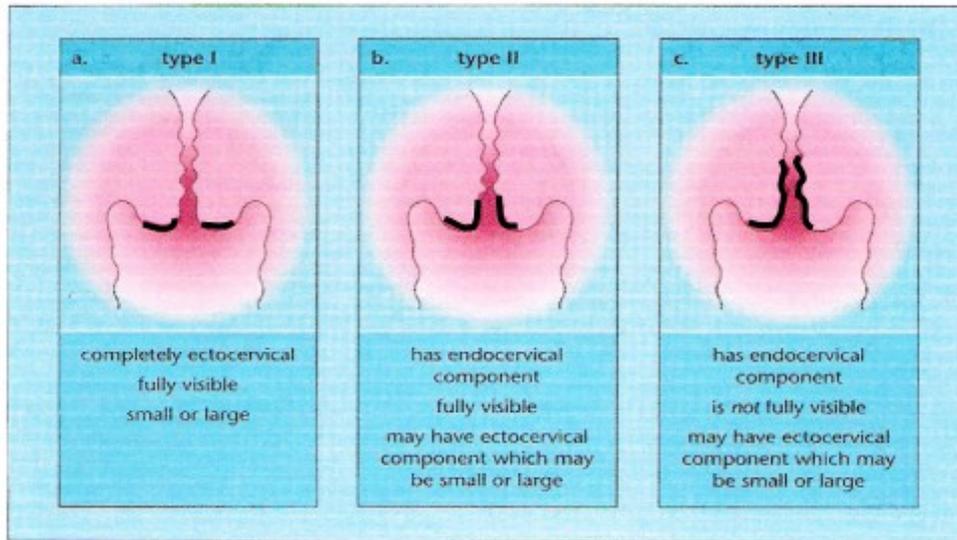


Figura 1.tre tipi di zona di trasformazione come proposti dalla nuova classificazione IFCCP."Colposcopic principles". 2010

Per la corretta gestione dell'AGC è inoltre opportuno distinguere tra:

- Donna giovane (<35 anni) asintomatica con AGC-NOS
- Donna di età superiore ai 35 anni con AGC-NOS

Nel caso di donna giovane (<35aa) asintomatica con AGC-NOS la gestione deve essere personalizzata in:

- donna con cervice tipo I-II con esito colposcopico negativo
- donna con cervice di tipo III
- donna con colposcopia positiva

Nel caso di donna giovane asintomatica con cervice di tipo I-II e con esito colposcopico negativo, sono raccomandati lo studio del canale cervicale e la ricerca del papilloma virus. Se entrambe le indagini risultano negative è consigliabile ripetizione del Pap test e del test HPV a 12 mesi e 24 mesi . Per rientrare nel protocollo di screening i due test devono essere entrambi consecutivamente negativi. In caso di positività di uno dei due test la paziente è invitata a ripetere la colposcopia. In caso di persistenza di citologia AGC saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso di donna giovane asintomatica con cervice di tipo III è raccomandato lo studio del canale cervicale con metodiche non visive e/o isteroscopia.

In caso di persistenza di citologia AGC saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso di donna giovane asintomatica con colposcopia positiva la gestione sarà determinata dall'esito istologico della biopsia in accordo con il protocollo di screening e le raccomandazioni cliniche dell'ITT.

Nel caso di donna di età superiore ai 35 anni con AGC-NOS indipendentemente dall'esito della colposcopia e dell'esito del test HPV sono preferibili lo studio del canale cervicale (fino ad escissione) e della cavità endometriale attraverso metodiche visive e non. In prima istanza può essere comunque raccomandabile la valutazione dello spessore ecografico della rima endometriale. In caso di persistenza della citologica AGC, anche in caso di colposcopia negativa, saranno indicate tutte le indagini fino alla conizzazione diagnostica.

Nel caso la donna sia sintomatica (presenza di sanguinamento uterino anomalo) con una citologia di AGC, in qualsiasi età, è indicato lo studio sia dell'endocervice che della cavità endometriale, fino all'escissione cilindrica diagnostica cervicale

Nelle donne con diagnosi citologica AGC vs cellule neoplastiche, indipendentemente dall'età della donna, è fortemente raccomandato lo studio del canale cervicale/endometriale con metodiche visive ed escissione diagnostica eventuale. In presenza di negatività delle indagini, in considerazione anche della bassa affidabilità della diagnosi citologica, in donne giovani, potrebbe essere indicata la revisione del preparato iniziale da un gruppo di esperti prima di procedere all'escissione diagnostica.

4.2.2 La scheda colposcopica

In sintonia con quanto accaduto per la citologia con la condivisione e l'utilizzo della classificazione Bethesda 2001, anche in ambito colposcopico di screening si ritiene opportuno classificare uniformemente i criteri diagnostici attraverso l'utilizzo di una scheda colposcopica regionale unica.

E' raccomandabile che la refertazione colposcopica avvenga in linea con quanto proposto dall'International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Nel referto dovrebbero essere riportate le seguenti voci:

- **valutazione generale del referto** (adeguato/inadeguato e nel caso di inadeguatezza per quale ragione; tipi di zona di trasformazione: trasformazione: tipo I giunzione squamo colonnare visibile esocervicale/tipo II visibile endocervicale/tipo III non completamente visibile; facoltativo estensione della lesione sui quadranti cervicali.),

- **normali reperti colposcopici** [epitelio originale squamoso (maturo/atrofico), epitelio colonnare (ectopia), epitelio squamoso metaplastico (cisti di Naboth, aperture delle ghiandole) deciduosi in gravidanza],
- **risultati colposcopici anormali** : indicazione del grado di ispessimento (grado 1, grado 2) con descrizione dei vasi se presenti (dilatati o atipici) , sospetta neoplasia invasiva, **altri quadri:** condiloma, infiammazione, polipo, zona di trasformazione congenita, erosione , endometriosi, esiti dopo trattamento

4.2.3 Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale in citologia

L'addestramento di figure professionali adeguate alla refertazione dei preparati citologici cervico-vaginali, viene chiaramente esplicitato nelle "Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della cervice uterina, del cancro della mammella, del cancro del colon retto" del Ministero della Salute - Direzione generale della prevenzione, adottata in data Aprile 2006, 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, redatte dai Gruppi di lavoro nominati dal Decreto del Ministro della salute del 18 ottobre 2005, in applicazione della Legge 138 del 2004 (art. 2 bis).

La formazione e l'aggiornamento in citologia cervico-vaginale devono essere organizzate e perseguite in strutture accreditate e deputate a questo compito quali Università, le Aziende USL, i servizi di citologia in grado di avvalersi anche dell'apporto, in termini di corsi e di seminari, di Società scientifiche accreditate.

Programmare la formazione in base all'obiettivo che si vuole raggiungere significa , in citologia cervico-vaginale, tracciare un percorso, soprattutto pratico, che consenta al citologo di affrontare il carico di lavoro routinario in modo autonomo.

La corretta interpretazione di un Pap test richiede esperienza pratica e conoscenza della materia. Il percorso formativo iniziale richiede lezioni teoriche e molta pratica di microscopio con la guida di un tutor dedicato. Il programma di durata annuale deve affrontare tutti gli aspetti fisiologici e patologici, il sistema di refertazione , i controlli di qualità , gli screening etc,

Un laboratorio di citopatologia accreditato che abbia un carico di lavoro minimo di 15.000 casi l'anno, che disponga di collezioni di vetrini didattici e che possa garantire l'assistenza di un citologo esperto o di un docente tutor è la sede idonea per la

formazione di professionisti da inserire quali lettori nell'ambito degli screening per la prevenzione del cervico carcinoma.

L'inserimento di un citologo formato in un programma di screening per la lettura di Pap test deve successivamente prevedere per i primi 6 mesi di attività la revisione da parte di un citologo esperto del 10% dei casi negativi e di tutti i casi giudicati anormali da inviare al controllo di qualità interno (ad esempio lettura collegiale).

La formazione "classica" nell'ambito della citologia cervicale è oggi implementata dall'applicazione delle nuove tecnologie la cui incessante evoluzione determina, oltre alla necessaria conoscenza delle loro applicazioni, un affiancamento sempre più frequente delle stesse alla tradizionale e valida lettura al microscopio.

La citologia in fase liquida e la lettura computer assistita sono due innovazioni tecnologiche in grado di migliorare le performance della lettura citologica..

La lettura di un preparato citologico in monostrato, richiede un iter formativo del tutto peculiare, che si caratterizza per una curva di apprendimento correlata al numero di vetrini esaminati, mentre la lettura computer-assistita del Pap test convenzionale e non, rappresenta una esperienza che deve essere preceduta da una fase di istruzione relativa alla colorazione dei preparati e alla capacità di utilizzare il microscopio e le strumentazioni deputate alla revisione dei preparati medesimi.

Le più recenti tecniche di immunocitochimica relative anche alla rilevazione della p16INK4 in cellule infettate da HR-HPV, e quelle di biologia molecolare per la rilevazione e tipizzazione dell'HPV, devono fare parte del bagaglio culturale del citologo.

Con l'implementazione di programmi di screening basati sul test HPV primario una corretta contestualizzazione della citologia di triage in questo nuovo processo diventa essenziale per garantire corrette specificità e valore predittivo positivo del Pap test .

Cap 4.2.4 Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale nel laboratorio HPV

La ricerca di HPV è basata su metodiche di biologia molecolare complesse che richiedono una precisa competenza professionale e la garanzia del monitoraggio della qualità analitica dei test e il loro corretto e coerente inserimento nel processo di screening. Questo deve avvenire non solo perseguendo la massima accuratezza,

attraverso le procedure ed i controlli di qualità, ma anche valutando la performance ottimale del test sulla base di indicatori di processo legati alla qualità dello screening.

L'inserimento nell'attività deve essere preceduto da un adeguato percorso formativo e competenza in ambito molecolare. In particolare inoltre il biologo o il medico impegnato nella organizzazione e gestione del processo o nella refertazione del test HPV deve ricevere una formazione mirata che gli consenta di: analizzare, comprendere, risolvere eventuali discrepanze di risultati di laboratorio con la clinica o con i risultati attesi positivi e negativi per seduta analitica, identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi richiesti dal programma di screening.

Il percorso formativo iniziale richiede lezioni teoriche e pratica di laboratorio con la guida di un tutor dedicato. Esso deve affrontare tutti gli aspetti fisiologici e patologici, il sistema di refertazione, i controlli di qualità, gli screening etc. Deve essere inoltre prevista la partecipazione a formazione continua con corsi specifici di aggiornamento. La partecipazione a progetti condivisi di ricerca e la possibilità di una rete di rapporti inter regionali di collaborazione, può facilitare l'ottimizzazione dei processi e delle criticità routinarie.

4.2.5 Formazione e requisiti per il mantenimento della qualità professionale in colposcopia

4.2.5.1 Introduzione

La colposcopia effettuata a seguito di un Pap test anormale, rappresenta il cardine clinico dello screening del cervicocarcinoma. L'approfondimento colposcopico è infatti dirimente nella gestione del percorso decisionale costituendo il punto di sintesi per diagnosi, la terapia ed il follow-up delle pazienti. Nonostante questo delicato ruolo la colposcopia ha un basso VPP, soprattutto per lesioni di basso grado, perfino in mani esperte, come dimostrato da numerosi studi. Analizzando infatti l'accuratezza nella diagnosi di lesioni CIN2+, le maggiori società scientifiche ritengono eccellente un valore $\geq 65\%$. Il compito del colposcopista è pertanto complesso, frutto di formazione specifica e necessita di continuità clinica, aggiornamento e revisione del proprio lavoro. Nel corso dell'anno 2012 l'Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO) ha riunito un consensus di operatori dello screening aperto a ginecologi, anatomopatologi, epidemiologi, finalizzato alla stesura di percorsi di II livello in previsione della graduale

implementazione del test HPV. Le nuove raccomandazioni sul follow up delle lesioni citologiche colposcopia negative e del post-trattamento pubblicate nel 14° Rapporto Annuale Regionale, redatte e condivise dai colposcopisti toscani diventano infatti una realtà innovativa con il passaggio al “nuovo” screening ad HPV come test primario. Questo sforzo collegiale rappresenta la necessità di parlare la stessa lingua, condividere lo stesso atteggiamento decisionale in un'unica regione, continuando a mantenere gli stessi standard di qualità. Da questo contesto nasce, in sintonia con quanto proposto anche per il programma di screening del tumore della mammella e del collo dell'utero, la necessità di definire i criteri di formazione e i requisiti necessari al mantenimento della qualità professionale del colposcopista con l'obiettivo di garantire:

- standard adeguati sistematicamente monitorabili con indicatori di qualità colposcopica,
- un inserimento formativo che permetta di acquisire competenze e autonomia in logica di screening,
- formazione continua con corsi specifici di aggiornamento,
- progetti condivisi di ricerca e la possibilità di una rete di rapporti intraregionali di collaborazione.

Queste modalità di formazione e monitoraggio formalizzato permettono inoltre di approfondire le riflessioni intorno ai temi di comunicazione e di counselling, allineandosi agli standard europei ed ai suggerimenti delle maggiori società operanti nel settore.

4.2.5.2 Formazione del colposcopista

Per lavorare nello screening è necessario il possesso di alcuni requisiti minimi tra cui la conoscenza dei percorsi di I e II livello del programma di screening per il tumore della cervice uterina e dei protocolli organizzativo-clinici adottati. Per tale motivo tutti i neoassunti dovranno partecipare a corsi di formazione a questo scopo costituiti a livello regionale,

Per il mantenimento della qualità inoltre il colposcopista deve:

- effettuare nell'ambito dello screening almeno 100 casi /anno di cui almeno 50 devono essere nuovi casi,
- effettuare, per chi li esegue, almeno 30 trattamenti, nuovi casi /anno documentati con report chirurgico. E' auspicabile che il trattamento sia eseguito da chi ha eseguito la colposcopia di screening,

- partecipare a corsi formazione/convegni, preferibilmente almeno tre all'anno, inerenti tematiche colposcopiche.

Nel servizio di colposcopia deve essere previsto un registro delle complicanze e predisposto un report annuale delle complicanze e delle recidive dei trattamenti chirurgici. E' importante raccogliere le complicanze insorte entro 30 giorni dal trattamento. Le recidive, intese come il tasso di CIN2+ identificate dopo trattamento, devono essere contenute entro il 10%. E' auspicabile definire un sistema di monitoraggio periodico.

4.3 Monitoraggio e indicatori

Un programma di screening oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre trattandosi di un Livello Essenziale di Assistenza il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito stabiliti dall'Osservatorio Nazionale Screening in collaborazione con il gruppo italiano dello screening cervicale GISCi devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. Alcuni di questi indicatori è auspicabile che siano anche declinati per operatore al fine di monitorare la qualità tecnico-professionale. Per valutare l'impatto del programma sullo stato di salute dei cittadini è raccomandato ricorrere al monitoraggio dei tumori d'intervallo ovvero di quei tumori che insorgono in seguito ad un test di screening (o di un approfondimento diagnostico) negativo e prima del successivo controllo dopo 3/5 anni.

A questo proposito la ricostruzione della storia di screening delle donne affette da carcinoma della cervice uterina e residenti in aree coperte dal programma di screening rappresenta uno strumento estremamente utile per valutare l'efficacia di un programma di screening per il tumore della cervice uterina, permettendo di analizzare sia l'efficienza del programma nel raggiungere la donna che la sensibilità del test utilizzato e l'adeguatezza dell'approfondimento diagnostico e dei trattamenti eseguiti. L'identificazione degli aspetti problematici del programma di screening (adesione all'invito, intervallo dello screening, lettura del Pap test, follow-up dei Pap test anormali) che possono aver contribuito a un risultato sfavorevole può essere di aiuto nel perfezionare il funzionamento del programma di screening al fine di ridurre ancora di

più l'incidenza del cancro invasivo. Nell'appendice al presente documento sono elencati gli indicatori da monitorare.

4.4 Bibliografia di riferimento

Linee guida e raccomandazioni

- GISCI, Gruppo Italiano Screening Cervicale. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. Accessibile all'indirizzo http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf
Ultimo accesso 20.01.15
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20
- Massad LS et al: 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening tests and Cancer Precursors. *Obstet and Gynecol* 2013; 121:4:829-846. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology GUIDELINES - ASCCP.org
- Manuale del 2° livello Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening. www.gisci.it
- NHSCSP 20 (2nd edition) May 2010 Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press editore, Firenze. Tumori ginecologici aggiornamento 2012. http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/04_ginecologici.pdf
- European guidelines for quality assurance in cervicalcancer screening.2008, European Commission, Second Edition

Letteratura internazionale

- IARC, International agency for research on cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Cervix Cancer Screening. Vol 10 (2005). Lyon: IARC Press.

- Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J cancer* 2009 ;45:2649-58.
- [Cuzick J](#), [Clavel C](#), [Petry KU](#), [Meijer CJ](#), [Hoyer H](#), [Ratnam S](#), [Szarewski A](#), [Birembaut P](#), [Kulasingam S](#), [Sasieni P](#), [Iftner T](#). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. [Int J Cancer](#). 2006 Sep 1;119(5):1095-101
- Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P et al Interlaboratory reproducibility of atypical cells of undetermined significance (ASCUS) report: a national survey. *Cytopathology*. 2003;14:263-68.
- Confortini M, Di Bonito L, Carozzi F et al. Interlaboratory reproducibility of atypical glandular cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology* 2006;96(2):353-60.
- Tinacci G, Biggeri A, Pellegrini A et al The use of digital images to evaluate the interobserver agreement on cervical smear readings in Italian cervical cancer screening. *Cytopathology* 2010. Accessibile all'indirizzo <http://www.gisci.it/relazioni-convegni-gisci> Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Naucler, P., W. Ryd, S. Tornberg, A. Strand, G. Wadell, K. Elfgrén, T. Radberg, B. Strander, B. Johansson, O. Forslund, B. G. Hansson, E. Rylander, and J. Dillner. 2007. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 357:1589-97
- Ronco G., P. Giorgi-Rossi P, Carozzi F, M. Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, and Cuzick J. 2010. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:249-57
- Bulkman NW et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007;370(9601):1764-72.
- Kitchener HC et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):672-82.

- Rijkaart DC et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJLM and the International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based Screening for Preventing Invasive Cervical Cancer: follow-up of European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):524-32
- Ronco G et al. Health technology assessment report. HPV-DNA-based primary screening for cervical cancer precursor. *Epidemiol Prev.* 2012;36(Suppl1):e1-39
- Confortini M, Giorgi Rossi P, Barbarino P, Passarelli AM, Orzella L, and Tufi MC. Screening for cervical cancer with the Human papillomavirus test in an area of central Italy with no previous active cytological screening program. *J Med Screen.* 2010 Jun;17(2):79-86.
- Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Callegaro S, Del Sole A, Stomeo A, Cirillo E, Fedato C, Pagni S, Barzon L, Zorzi M; Veneto HPV-screening Working Group. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women. *J Med Screen.* 2014 Mar;21(1):30-7
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
- Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A, de'Bartolomeis L, Frayle-Salamanca H, Baboci L, Bertazzo A, Cocco P, Fedato C, Gennaro M, Marchi N, Penon MG, Cogo C, Ferro A. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013 Sep;120(10):1260-7;
- Krane J.F., Lee K.R., Sun D., Yuan L., Crum C.P.: Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol* 2004;121:87-92
- Hemelt B.A., Bengneaud W.P., Finan M.A.: Is colposcopy always necessary with atypical glandular cells of undetermined significance on Papanicolaou smears? *Prim Care Update Ob Gyns* 2001;8:18-21

- Hammoud M.M., Haefner H.K., Michael C.W., Ansbacher R.: Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. *J Reprod Med* 2002;47:226-70
- Jones BA, Novis DA: Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a college of American Pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124, 665-671
- Jones BA, Novis DA: Cervical biopsy-cytology correlation: a College of American Pathologists Q-probes study of 22439 correlations in 348 laboratories *Arch Pathol Lab Med* 1996, 20, 523-531
- Chen YY1, You SL, Koong SL, Liu J, Chen CA, Chen CJ: Screening frequency and atypical cells and the prediction of cervical cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2014 May;123(5):1003-11.
- Chhieng D.G., Elgert P., Cohen J.M., Cangiarella J.F.: Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001;93(1);1-7
- Hare A.A., Duncan A.R., Sharp A.J.: Cytology suggestive of glandular neoplasia: outcomes and suggested management. *Cytopathology* 2003;14:12-8 *BMC Cancer.* 2004 Jul 19;4:37.
- Scheiden R1, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer.* 2004 Jul 19;4:37.
- Tjalma WA, Depuydt CE. Cervical atypical glandular cells and false negative HPV testing: a dramatic reality of the wrong test at the right place. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(2):117-20
- Mogensen S.T., Bak M., Dueholm M., Frost L., Knoblauch N.O., Praest J., Svanholm H.: Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(1):69-73
- Denehy T.R., Gregori C.A., Breen J.L.: Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):1-6
- Koss L.G. *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases* J B Lippincott, Philadelphia, 1992
- Solomon D., Davey DD., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002

- Wensveen C, Kagie M, Nagelkerke N et al “Interobserver agreement on interpreting hand drawings of colposcopy in women with borderline cytology to predict high-grade lesions.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 135(1): 123-6, 2007.
- NHSCSP Publication n°20, April 2004. Colposcopy and programme management.”.
- Iossa A., Carozzi FM., Mantellini P e il Gruppo di lavoro regionale per la prevenzione del tumore della cervice uterina. Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali e del follow-up post-trattamento delle lesioni precancerose della cervice uterina. 14° Rapporto annuale sugli screening oncologici della Regione Toscana. Accessibile all’indirizzo http://www.ispo.toscana.it/contenuti.aspx?cat_id=57 ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Redman C, Jordan J “How can the European Federation for Colposcopy promote high quality colposcopy throughout Europe?” Coll Antropol; 31 Suppl 2:131-3, 2007
- Sito ufficiale Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. www.colposcopiaitaliana.it
- Ronco G., Zappa M., Naldoni C., Iossa A., Berrino F., Anghinoni E., Dalla Palma P., Maggino T., Vettorazzi M., Segnan N. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell’utero. Supplemento a Epidemiologia e Prevenzione 1999;23 (80)
- Decimo rapporto Osservatorio Nazionale Screening. Rivista dell’Associazione italiana di epidemiologia anno 36 (6) Novembre-Dicembre 2012. Supplemento 1.
- 2011 IFCPC Nomenclature. International Federation for cervical pathology and colposcopy. Accessibile all’indirizzo <http://www.ifcpc.org/en/healthcare-professionals/resource-material/2011-ifcpc-nomenclature> Ultimo accesso 20 gnaio 2015
- Bornstein J, Sideri M, Tatti S, et al. 2011 Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Lower Genital Tract Dis 2012;16 (3):292
- Colposcopic principles Leeson S Accessibile all’indirizzo www.e-f-c.org/media/education/2010-colposcopic-principles-IFCPC-talk.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Confortini M, Bondi A, Cariaggi MP, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhella B, Minucci D, Montanari G, Parisio F, Prandi S, Schiboni ML, Ronco G.

Appendice Cap.4

Indicatori screening cervicale :

1. Indicatore LEA “ Persone sottoposte a screening / popolazione target (- persone escluse prima dell’invito). Il valore viene utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di screening. Per lo screening della cervice viene utilizzato uno score di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se tra 6-24%; 2 se è tra 25-49%; 5 se $\geq 50\%$. Il punteggio complessivo ottenuto con la somma degli score ottenuti per i tre programmi dovrebbe essere > 13
2. Standard proposto Indicatore LEA > 13

Score	0	1	3	5
Scr.Mam	0%- 5%	6%- 34%	35%- 59%	$\geq 60\%$
Scr Cerv	0%- 5%	6%- 24%	25%- 49%	$\geq 50\%$
Scr.Colo- retto	0%- 5%	6%- 24%	25%- 49%	$\geq 50\%$

3. Estensione effettiva: grezza “Numero donne invitate nell’anno – inviti inesitati nell’anno/ popolazione bersaglio annua x 100” ; corretta “Numero donne invitate nell’anno – inviti inesitati nell’anno/ (popolazione bersaglio annua – donne escluse prima dell’invito nell’anno) x 100”
4. Adesione all’invito: grezza ovvero donne che effettuano il test di screening sul totale delle donne invitate; corretta ovvero donne che effettuano il test di screening” / (totale delle donne invitate – inviti inesitati nell’anno – donne escluse prima dell’invito nell’anno) x 100
5. Detection rate: n° di lesioni CIN2 o più gravi (CIN2+) diagnosticate per 1000 screenate

6. Valore predittivo positivo (VPP) per categoria diagnostica (ASC-US, L-SIL, H-SIL) e complessivamente : standard per le citologie H-SIL VPP= 65-85% .
7. Compliance alla colposcopia : standard proposto per qualsiasi invio desiderabile $\geq 90\%$,accettabile $\geq 80\%$. Invio per HSIL:accettabile $\geq 90\%$,desiderabile $\geq 95\%$
8. % isterectomie su casi individuati dallo screening accettabile $< 2\%$ dei casi
9. % citologie inadeguate : standard proposto desiderabile $< 5\%$,accettabile $< 7\%$
10. Intervallo test referto standard proposto $> 80\%$ entro 4 settimane;100% entro 6 settimane.
11. n° di donne viste per colposcopista : 50 nuovi casi all'anno
12. Intervallo test- referto approfondimento per qualsiasi motivo di invio a colposcopia (ASC-US+) intervallo $\geq 90\%$ < 8 settimane.
13. Percentuale di invio a ripetizione del Pap test; non esiste uno standard (indicatore da monitorare).
14. Percentuale di adesione alla ripetizione del Pap test (indicatore da monitorare).
15. Referral Rate o tasso di invio alla colposcopia: non esiste uno standard (indicatore da monitorare)
16. % di trattamenti ignoti /totale delle donne con consiglio di trattamento : non esiste uno standard (indicatore da monitorare)
17. Proporzione di donne trattate per CIN1: numero di donne con diagnosi di CIN1 allo screening trattate/ numero di donne con diagnosi allo screening di CIN1non esiste uno standard (indicatore da monitorare).
18. Registrazione motivo di invio a colposcopia : 100% delle colposcopie (tratto da NHSCSP)
19. Utilizzare una classificazione in linea con la Classificazione Internazionale: 100% dei casi
20. Descrizione della giunzione squamo-colonnare (GSC) riportata nel 100% dei casi
21. Le Biopsie a guida colposcopia devono essere adeguate in almeno il 90% dei casi
22. Presenza di CIN all'esame istologico su biopsia: presente in almeno l' 85% dei casi di pazienti inviate per citologia HSIL.
23. Valore Predittivo Positivo (VPP) per lesioni CIN 2 +: accettabile almeno al 65%

Indicatori HPV:

1. Estensione degli inviti: Donne invitate / target nel periodo *100

2. Adesione corretta all'invito: donne aderenti/(donne invitate-inviti inesitati-donne escluse dopo l'invito per test recente)*100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
3. Proporzione di test HPV positivi: HPV positivi/HPV totali *100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
4. Proporzione di test HPV smarriti o vuoti: HPV smarriti o vuoti/HPV totali *100
5. Proporzione di pap test positivi: Pap test positivi/pap test totali *100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
6. Proporzione di pap test inadeguati: Pap test inadeguati/pap test totali *100
7. Tasso di richiamo a colposcopia: donne inviate a colposcopia/donne screenate *100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
8. Adesione alla colposcopia: donne aderenti alla colposcopia/donne inviate a colposcopia *100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
9. VPP di HPV+ / Pap+ alla colposcopia: donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+/donne sottoposte a colposcopia *100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
10. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al reclutamento: donne con diagnosi CIN2+/ donne screenate *1000(per tipo di lesione.;per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
11. Tasso invio a 1 anno: donne inviate a 1 anno/donne screenate *100(per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
12. Adesione al richiamo: donne aderenti al richiamo a un anno dopo HPV+PAP-/donne HPV+ Pap- *100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64) (standard desiderabile: 90% delle donne deve aderire al richiamo ad un anno. In attesa di quanto verrà stabilito a livello nazionale).
13. Distribuzione per intervallo effettivo del richiamo dal test indice: donne che effettuano il richiamo a 6-9, 10-12, 13-15, ecc. mesi dal test indice/donne aderenti al richiamo. Per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64
14. Proporzione di test HPV positivi al richiamo: HPV positivi/totale richiami eseguiti *100(per classe quinquennale d'età e nelle classi 25-34 e 35-64; per intervallo del test indice)
15. Proporzione di pap test positivi in colposcopia: Pap test positivi/Pap test totali in colposcopia *100 (per categoria diagnostica, per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64)

16. Adesione alla colposcopia dopo richiamo: donne aderenti alla colposcopia/donne inviate a colposcopia dopo richiamo *100 (per classe quinquennale d'età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
17. VPP del test HPV+ di richiamo a 1 anno: donne sottoposte a colposcopia con diagnosi CIN2+/donne sottoposte a colposcopia dopo richiamo *100 (per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
18. Tasso di identificazione di lesioni istologiche CIN2+ al richiamo: donne con diagnosi CIN2+/totale richiami eseguiti *1000 (per tipo di lesione. Per classe quinquennale di età e nelle due classi 25-34 e 35-64)
19. .Tempo fra test di screening ed esecuzione del test: donne con esecuzione del test entro 21 (15) giorni di calendario/donne screenate *100
20. Tempo tra test di screening ed invio richiamo ad 1 anno: donne con invio del richiamo ad 1 anno per HPV+ e Pap – entro 21 (15) giorni di calendario/donne con test di screening HPV+e Pap- *100
21. Tempo fra test positivo ed esecuzione dell'approfondimento: donne che effettuano la colposcopia entro 30 giorni dalla data del prelievo di primo livello/donne che effettuano la colposcopia *100

Cap 5 Lo screening per il tumore del colon retto

5.1 Evidenze di efficacia

Lo screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale (CCR). Recenti evidenze mostrano che lo screening con sigmoidoscopia flessibile (FS) è in grado di ridurre significativamente sia la mortalità che l'incidenza della malattia.

Agenzie scientifiche internazionali raccomandano strategie diagnostiche individuali differenziate, quali:

- colonscopia totale (ogni 10 anni)
- sigmoidoscopia (ogni 5 anni, una volta nella vita o con altro intervallo)
- FOBT immunologico (annuale)

- colongrafia TC (CTC) ogni 5 anni
- DNA fecale con intervallo incerto

In Italia, le raccomandazioni del Ministero della Salute emanate nel novembre del 2006 indicano come programmi di screening per il cancro del colonretto (CCR) da attuare sul territorio nazionale:

- la ricerca del sangue occulto fecale per gli uomini e le donne ogni due anni fra i 50 e i 69/74,
- la sigmoidoscopia una volta nella vita o con intervallo non inferiore a 10 anni per le persone di 58-60 anni.

I test di screening possono essere distinti in due gruppi:

- test mirati a rilevare la presenza di marker di neoplasia del colon-retto nelle feci,
- test basati sulla visualizzazione diretta delle lesioni neopastiche intestinali.

5.1. 1 Test mirati a rilevare la presenza di marker di neoplasia del colon-retto nelle feci

5.1.1.1. Test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT)

Esistono evidenze provenienti da quattro grandi studi randomizzati che dimostrano che un programma di screening basato sul FOBT al guaiaco (gFOBT) riduce la mortalità CCR specifica del 16% (fino al 23% secondo l'analisi "per protocol").

Il test al guaiaco presenta però sensibilità subottimali, sia per il CCR (25-50%) che per gli adenomi avanzati (AA) (16-31%).

La sensibilità del test può essere aumentata mediante una reidratazione delle cartine prima dello sviluppo ma questo influisce in maniera significativa sulla specificità.

Tale test ha inoltre numerose limitazioni di tipo tecnico:

1. non essendo specifico per l'emoglobina umana, deve essere eseguito mediante restrizioni dietetiche con possibile perdita di adesione da parte dei soggetti reclutati nello screening.
2. è influenzato da sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, con ulteriore perdita di specificità
3. la lettura del test non è automatizzata ed è affetta da un'alta variabilità inter-operatore e tra i vari lotti.

5.1.1.2. Test immunochimico per l'emoglobina fecale (FIT-Hb)

Non sono disponibili evidenze provenienti da trial clinici controllati circa l'efficacia del test immunochimico per l'emoglobina fecale (FIT-Hb) nel ridurre la mortalità da cancro coloretale. Un recente studio italiano ha mostrato rispetto ai controlli una riduzione del 22% della mortalità CCR-specifica in aree dove i programmi di screening basati sul FIT-HB erano attivi. Un impatto di tale strategia è stato descritto anche per quanto riguarda l'incidenza .

Esistono prove indirette emergenti da studi che hanno confrontato le performance di diversi tipi di FIT-HB rispetto al gFOBT. La sensibilità complessiva del FIT-HB risulta comunque superiore a quella del gFOBT sia per il cancro (61-91%) che per gli AA (27-67%), con specificità simili (range 91-98% vs. 98-99%).

A differenza del gFOBT, il FIT-HB è specifico per il sangue umano ed è più specifico del gFOBT per sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore. Sono disponibili FIT-HB quantitativi che consentono una regolazione del cut-off, fattore determinante per il rapporto costo/beneficio del test di screening.

Non vi è ancora un accordo nella comunità scientifica su quale sia il numero ottimale di campioni fecali da utilizzare nello screening e su quale sia il cut-off che garantisce il miglior rapporto sensibilità/specificità. In realtà, la possibilità di modulare le performance del test deve tenere conto delle risorse locali dei programmi di screening.

Le linee guida europee indicano come test di prima scelta il FIT-HB per i programmi che adottano una strategia basata sulla test per la ricerca del sangue occulto fecale.

Le condizioni di stoccaggio (ad esempio temperatura eccessiva) possono aumentare i tassi di falsi negativi e richiedono soluzioni tecnologiche da parte dei produttori.

5.1.1.3. Dna fecale

Il possibile impiego di tale test si basa sul fatto che le cellule neoplastiche che contengono DNA alterato esfoliano continuamente nel lume intestinale. A causa della eterogeneità del cancro, nessun singolo marcatore molecolare ha mostrato una sensibilità ottimale mentre studi preliminari su panel di diversi marcatori hanno segnalato un tasso diagnostico superiore sia per CCR che per gli adenomi avanzati. Tuttavia, studi successivi su popolazioni di maggiori dimensioni apparivano meno incoraggianti, mostrando una discreta sensibilità per cancro ma bassa sensibilità per gli adenomi avanzati. Un recente studio condotto da Imperiale ha confrontato un test fecale basato su un panel di marcatori molecolari ed un FIT-HB commerciale in una vasta coorte di

soggetti a rischio medio per il cancro del colon-retto. La sensibilità del test al DNA per cancro (92,3%) e per neoplasia avanzata (42,4%) è risultata superiore a quella del FIT-HB di circa 20 punti percentuali, anche se quest' ultimo è risultato più specifico. Per capire l'impiego del Dna fecale nello screening sono necessari ulteriori studi che tengano conto di altri fattori chiave quali l'intervallo di screening, che è ancora indeterminato, la partecipazione della popolazione ed i costi.

La proteomica clinica è una nuova frontiera di studio che si basa sullo studio di composti a basso peso molecolare in grado di segnalare una crescita anormale delle cellule. Purtroppo, non sono ancora disponibili applicazioni cliniche al momento e grandi studi multicentrici in popolazioni a rischio medio sono necessari al fine di comprendere il vero potenziale di questa nuova tecnologia .

5.1.2. Test basati sulla visualizzazione diretta delle lesioni neopastiche intestinali.

5.1.2.1 Sigmoidoscopia flessibile (FS)

Il razionale dello screening basato sull'impiego della sigmoidoscopia come test di primo livello si basa sulle seguenti considerazioni:

- il 90% dei CCR compare dopo i 55 anni,
- il 65% dei cancri sono distali: asportando i polipi si può ipotizzare che il 70% dei cancri invasivi distali fra i 55 e i 75 anni e il 50% di quelli che compariranno negli anni successivi siano prevenibili,
- un 25-30% dei carcinomi prossimali può essere prevenuto sulla base di una colonscopia totale nei soggetti che alla FS presentano adenomi villosi oppure di diametro maggiore di 1 cm, con displasia grave o multipli.

Recenti risultati provenienti da trial clinici randomizzati hanno dimostrato che lo screening con FS riduce la mortalità causa specifica del 22-31% e l'incidenza da 18-23% .

Ancora più recentemente, un trial randomizzato di popolazione condotto in Norvegia ha confermato la riduzione di mortalità ed incidenza dopo un follow-up di 11 anni, estendendo l'effetto anche alle classi di età più giovanili .

La metodica richiede una preparazione intestinale contenuta se confrontata alla colonscopia (un clistere poche ore prima dell'esame). I dati riguardanti la fase di reclutamento degli studi europei permettono di concludere che il test offerto alla popolazione generale a rischio medio risulta accettabile.

Lo screening con FS si è dimostrato una procedura sicura con un tasso di complicanze molto basso.

5.1.2.2 Colonscopia totale (CT)

La colonscopia totale è considerata il gold standard delle metodologie diagnostiche del colon-retto. Presenta alta sensibilità e specificità per il CCR e gli adenomi avanzati anche se gravata da un miss-rate variabile dal 0,2% ed il 5,0% .

Non sono ad oggi disponibili studi sull'efficacia della colonscopia come test di screening di primo livello nella riduzione di mortalità per CCR.

Esistono prove indirette a favore della sua efficacia, quali:

- le evidenze disponibili per lo screening con FS si potrebbero applicare anche alla CT;
- la riduzione della mortalità ottenuta con FOBT dipende in realtà dall'effettuazione della colonscopia come test di conferma;
- sono disponibili studi osservazionali che confermano che la CT è altamente efficace nel ridurre la mortalità e l'incidenza rispetto alla popolazione generale per il CCR.

Una strategia basata sulla colonscopia totale in soggetti di determinate coorti di età offre, teoricamente, grandi vantaggi, essendo in grado di rimuovere gran parte degli adenomi ad alto rischio e dunque di prevenire gran parte dei carcinomi, permettendo intervalli di screening molto più lunghi (fino a 10 anni). Ciò nonostante, in nessun Paese sono stati avviati screening di popolazione di questo tipo, soprattutto per problemi di sostenibilità e accettabilità a livello di popolazione della strategia.

Essa è infatti una procedura invasiva, che richiede un'adeguata pulizia intestinale ed una sedazione a causa del discomfort per il soggetto. In esperienze e studi italiani ed internazionali, sono state registrate basse partecipazioni all'invito. A causa dell'elevata variabilità inter-operatore nel detection rate degli adenomi, necessita, per essere applicata in una strategia di screening, di un costante controllo di qualità e programmi di formazione adeguati per endoscopisti. Gli effetti collaterali della CT sono complessivamente rari ma più frequenti che con FS.

5.1.2.3 Colonografia TC

La colonografia TC (CTC) o colonscopia virtuale è una tecnica radiologica scarsamente invasiva per l'imaging del tratto coloretale, in grado di fornire immagini bidimensionali e tridimensionali. Numerosi studi hanno dimostrato che la CTC ha un'alta sensibilità per

polipi di dimensioni superiori a 10 mm (83% -93%) che scende al 60%-86% per polipi più piccoli (6-9 mm). La specificità della CTC è anch'essa elevata per le lesioni superiori a 9 mm (95% -97%) . Il rischio di complicanze è estremamente basso.

La CTC è ben tollerata dai pazienti e può essere eseguita anche con una preparazione intestinale limitata. Un trial randomizzato condotto in Olanda in un setting di screening ha mostrato una maggiore partecipazione dei soggetti invitati ad effettuare una CTC rispetto a quelli invitati ad una colonscopia tradizionale.

Per queste caratteristiche, la CTC potrebbe essere utilizzata come test di primo livello in uno screening di popolazione.

Possibili svantaggi dell'impiego della CTC come test di screening primario sono:

- un alto tasso di recall rate alla colonscopia, con un aumento dei costi,
- l' individuazione di lesioni extracoliche: (fino al 6% in popolazioni di soggetti asintomatici a medio-rischio),
- esposizione degli individui alle radiazioni ionizzanti; (in realtà la probabilità di malignità indotte dalle radiazioni ionizzanti è molto bassa, soprattutto con protocolli a bassa dose).

La lettura delle immagini da parte del radiologo può essere time-consuming. Sono stati perciò recentemente sviluppati sistemi computerizzati per aiutare i radiologi a individuare lesioni coliche alla CTC (Computer aided diagnosi - CAD) e dati preliminari sull'affidabilità della lettura CAD sono promettenti .

Non sono ancora disponibili evidenze di efficacia della CTC come test di screening. Sono in corso in Italia due studi clinici randomizzati che confrontano la CTC test di primo livello versus FIT-HB biennale e versus la colonscopia tradizionale o versus FS . Entrambi questi studi forniranno fondamentali informazioni circa l'accettabilità, la resa diagnostica e costi di uno screening basato sulla CTC in confronto a FIT-HB o FS.

5.1.2.4 Videocapsula

La capsula endoscopica, chiamata anche videocapsula, è una tecnica relativamente nuova di visualizzazione del colon di cui è già disponibile una versione di seconda generazione (CCE-2). Quest' ultima risulta migliorata rispetto alla prima per quanto riguarda l'angolo di visione e la capacità di adattare la velocità di acquisizione delle immagini in base alla velocità della sua progressione lungo il colon, risparmiando così energia.

Due studi, condotti in Israele e in Italia, hanno valutato l'accuratezza diagnostica della videocapsula per i polipi con risultati di sensibilità per polipi di almeno 6 mm variabili

dal 84 all' 89% e per i polipi di almeno 10 mm di dimensione intorno all'88%. La specificità è risultata tra il 64 ed 76% per i polipi più piccoli e tra l'89% ed il 95% per quelli di almeno 10 mm di diametro. Gli studi disponibili sono ad oggi comunque pochi e non esistono ancora sperimentazioni su popolazioni di screening.

Uno studio prospettico multicentrico è in corso in Italia, con l'obiettivo di valutare l'accuratezza della videocapsula PillCam colon2 in un contesto di screening. La preparazione intestinale necessaria per questa procedura diagnostica rappresenta un fattore critico per la sua applicabilità nello screening. Recenti studi hanno valutato un nuovo protocollo con uno split-dose di PEG e una bassa dose di sodio fosfato, con buoni risultati.

In conclusione, il possibile ruolo della CCE come test di primario nello screening del cancro del colon-retto rappresenta una prospettiva affascinante, ma sono necessari ulteriori studi per comprenderne il reale impatto.

5.2 Gestione e controllo di qualità per il test immunologico (FIT-Hb)

Come conseguenza dell'incremento del numero di programmi di screening, è stato incrementato il numero di metodiche disponibili per la ricerca dell'emoglobina fecale sia nel mercato internazionale che in quello nazionale. Questo sta rendendo indispensabile una rivisitazione sia delle strategie di screening più opportune (tempi di consegna, stabilità dei tamponi, tempi e temperature di conservazione dei campioni) che una rivisitazione organica del concetto di valore di soglia (cut-off).

L'obbiettivo di questo capitolo è riassunto nei seguenti punti:

- valorizzare la fase pre-analitica: pur nell'ambito di realtà organizzative territoriali diverse; è indispensabile ottimizzare le fasi di raccolta e conservazione dei campioni,
- raccomandare l'adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio,
- raccomandare l'utilizzazione di indicatori di qualità e di processo in grado di monitorare l'andamento del test e dell'intero programma.

5.2.1 Fase pre-analitica

L'organizzazione relativa alle fasi di raccolta, trasporto e consegna dei campioni dai vari centri territoriali al laboratorio deve tener conto delle caratteristiche di stabilità del campione che risultano legate alle caratteristiche del tampone utilizzato dall'azienda produttrice.

Secondo i dati nazionali raccolti negli ultimi anni, il 31,7% dei campioni impiegano 1 giorno dalla raccolta del materiale da parte dell'utente alla consegna al laboratorio ed il 64,6% dei campioni vengono conservati fino alla loro esecuzione a temperatura refrigerata.

Per gestire al meglio le tempistiche di esecuzione dell'esame, sarebbe auspicabile:

- 1- prevedere in tutti i programmi la rilevazione della data di campionamento.
- 2- dotare tutti i centri di raccolta di appositi contenitori refrigerati in cui gli utenti possano depositare i campioni pervenuti fino al momento dell'invio al laboratorio.

5.2.2 Fase analitica

La determinazione dell'emoglobina fecale deve essere eseguita nei laboratori delle strutture accreditate del Servizio Sanitario Nazionale che devono garantire un rigoroso controllo di processo e soddisfare le seguenti specifiche:

- identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi,
- sottoporre la strumentazione a tutte le procedure e verifiche previste dalla buona pratica di laboratorio per i test di tipo immunometrico (fogli macchina, esecuzione e registrazione interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria, gestione seduta analitica, uso materiali di controllo di terza parte, gestione e conservazione fogli di lavoro),
- aderire ad almeno uno dei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) attivi sul territorio nazionale. Il laboratorio dovrà adoperarsi perché il sistema utilizzato aderisca ad un programma in cui la strumentazione utilizzata abbia un'adeguata rappresentatività numerica,
- mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione degli esami dei pazienti per quanto concerne sia l'esecuzione dei controlli di qualità interni (CQI) che la partecipazione al programma di VEQ,

- riportare chiaramente ed in maniera esaustiva nelle proprie procedure le azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità (relativamente sia ai CQI, sia alla VEQ),
- per la VEQ; il laboratorio deve rispondere al 100% degli esercizi. L'imprecisione complessiva del metodo dovrebbe rimanere all'interno dei range riportati dal gestore del programma di VEQ,
- per il CQI, che rappresenta il parametro più significativo per il controllo del processo analitico all'interno del singolo laboratorio, ogni struttura dovrà essere in grado di produrre una documentazione dettagliata sulla sua gestione complessiva. Il laboratorio dovrà valutare periodicamente le performance del sistema utilizzato e verificare l'assenza di trend negativi all'interno del proprio processo analitico secondo i seguenti score di valutazione del coefficiente di variazione (CV) tra serie:
 - Ottimo: $\leq 5\%$
 - Buono: $\leq 7\%$
 - Accettabile: $\leq 10\%$,
- garantire la completa tracciabilità del processo di invio, accettazione, refertazione e consegna del referto,
- esecuzione del test di screening su un unico campione utilizzando una metodica di tipo immunologico quantitativo (adeguata sensibilità, specificità e valori predittivi),
- esecuzione in singola determinazione utilizzando un unico valore di soglia (cutoff). Non esistono evidenze scientifiche che supportino la procedura di ripetizione dei valori intorno al valore decisionale ed in base alle scelte operative dei programmi di screening attivi sul territorio nazionale non deve essere richiesto un ulteriore campionamento,
- al fine di semplificare la comprensione della risposta analitica ed agevolare il processo assistenziale il risultato deve essere riportato in termini di negativo/positivo. Il dato quantitativo dovrà essere registrato ed archiviato nel database al fine di consentire successive rielaborazioni di tipo statistico ed epidemiologico.

Considerato che in Regione Toscana l'acquisizione della strumentazione diagnostica è legata a gare di appalto a livello Regionale o di Area Vasta, si ritiene opportuno suggerire alle singole Aziende e/o all'ESTAR di adoperarsi, pur nel rispetto delle normative

vigenti, affinché venga attribuito il massimo spazio possibile non soltanto alle specifiche tecnico- organizzative ma anche agli standard qualitativi ed alla garanzia di abbattimento del rischio biologico e chimico legato all'esecuzione del test. Gli standard qualitativi possono essere estrapolati dai dati di sensibilità, specificità e valore predittivo ottenuti dalle rilevazioni dell'Osservatorio Regionale sull'incidenza della patologia nella regione Toscana.

A questo scopo è consigliabile che vengano coinvolti nella stesura dei capitolati di gara i professionisti di medicina di laboratorio con competenze specifiche nella gestione dei test immunometrici e nel loro utilizzo nell'ambito dei programmi di screening..

5.3 I protocolli di secondo livello

5.3.1 La comunicazione di positività al paziente

5.3.1.1 Comunicazione dell'esito positivo del test

L'invito ad eseguire l'esame di approfondimento nel caso di esito positivo risulta in genere fortemente ansiogeno per il paziente e per tale motivo rivestono una grande importanza gli aspetti relativi alla comunicazione.

I tempi di programmazione della colonscopia dovranno essere particolarmente contenuti e comunque non superare i 30 giorni dalla data di accettazione del test di screening.

In caso di risposta interlocutoria all'invito (necessità di pensarci, di parlare con il medico, momentanea indisponibilità) dovranno essere previsti uno o più solleciti (entro sei mesi), salvo esplicito rifiuto definitivo.

È consigliabile che tutti i dati clinico-anamnestici emergenti dai colloqui con il paziente che possano configurare un alto rischio di complicanze della colonscopia o potenziali controindicazioni vengano registrati dall'operatore sanitario deputato al contatto e riferiti al medico responsabile dello screening o dell'endoscopia che potrà in alcuni casi, previa autorizzazione dell'interessato, contattare il MMG.

Nel caso il soggetto risultato positivo al test decida di eseguire l'esame di approfondimento presso altro centro si chiederà all'interessato di fornire la documentazione relativa ovvero autorizzazione ad attingere dagli archivi relativi ove accessibili.

5.3.1.2 Informazione e consenso per l'esame endoscopico

L'esame deve essere accuratamente illustrato al paziente, meglio se con l'ausilio di moduli/depliant appositamente studiati, sia riguardo il suo svolgimento, sia riguardo le possibili complicanze e i provvedimenti necessari per risolverle. Dovrà sempre essere raccolto e conservato un valido consenso informato, firmato, prima dell'esecuzione dell'esame .

È necessario, se non eseguita in precedenza, far precedere l'esame endoscopico da una breve raccolta anamnestica volta all'individuazione di patologie cardiache, respiratorie, coagulopatie, assunzione di farmaci a potenziale effetto sull'emostasi, allergie a farmaci e ogni altro potenziale fattore di rischio per complicanze legate alla colonscopia o alle pratiche ad essa correlate (sedazione/analgesia/narcosi o polipectomia).

Argomenti da trattare nelle informazioni:

- cos'è la colonscopia ed eventuali metodiche alternative,
- modalità di esecuzione e durata,
- vantaggi e limiti della procedura,
- rischi nel sottoporsi e nel non sottoporsi alla procedura,
- sedazione con relativi vantaggi, precauzioni e rischi,
- necessità di fornire informazioni sullo stato di salute e sulle terapie in corso,
- preparazione intestinale,
- possibilità di essere sottoposti a manovre operative con descrizione delle possibili complicanze,
- possibilità di ritirare in qualsiasi momento il consenso precedentemente dato,
- comportamento dopo la procedura

Un sintetico inquadramento del livello di rischio per patologia neoplastica coloretale (anamnesi familiare e anamnesi patologica remota per patologia neoplastica) è assai auspicabile ai fini stessi dell'indagine di screening e della definizione dei successivi protocolli di follow-up o di eventuali indagini aggiuntive (i.e. genetiche).

5.3.2 Esami pre-colonscopia

Molti studi dimostrano che normalmente i test di screening pre-operatori non sono necessari. In uno studio di Kaplan del 1985 su 2000 pazienti meno dell'1% dei test evidenziò anomalie in grado di influenzare il management perioperatorio.

Devono essere valutati anche i costi e la presenza di test falsamente positivi che possono indurre all'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici inappropriati.

5.3.2.1 Fattori della coagulazione: PT, INR, PTT

In anamnesi negativa per alterazioni della coagulazione, il PT, l' INR e il PTT non predicono e non correlano con emorragia intra e post operatoria. (PT alterato in meno 1% dei soggetti; PTT alterato nel 6.5% dei pazienti). Poiché l'emofilia è una malattia rara non è raccomandato uno screening con PTT per tale malattia, in assenza di sospetto clinico, nella fase di preparazione alla colonscopia.

La determinazione di PT e PTT è quindi clinicamente utile nello screening solo nei seguenti casi:

- storia di sanguinamento anomalo,
- presenza di disturbo della coagulazione,
- malnutrizione,
- trattamento prolungato con antibiotici associati a deficienze di fattori della coagulazione,
- terapia anticoagulante,
- ostruzione biliare prolungata.

5.3.2.2 Piastrine

La trombocitopenia è presente in meno di 1% dei pazienti operati.

La valutazione routinaria del numero delle piastrine è perciò indicata solo in caso di sanguinamento eccessivo o facilità a formazione ematomi, malattie mieloproliferative, uso di farmaci che possono alterare conta piastrinica e non è quindi raccomandata per l'esecuzione della colonscopia come esame di approfondimento dello screening.

5.3.2.3 Tempo di sanguinamento

Nonostante esistano tecniche nuove, gli studi sono contraddittori e il tempo di sanguinamento non risulta essere utile nel predire l'emorragia.

5.3.2.4 Radiografia del torace

Spesso raccomandata in pazienti con più di 60 anni, soprattutto se fumatori e con pregresse infezioni respiratorie o malattie cardiopolmonari, la radiografia del torace evidenzia un'alta incidenza di anomalie che non modificano l'outcome clinico.

La radiografia del torace di routine prima di una endoscopia non è raccomandata ad eccezione di nuova presenza di segni o sintomi respiratori ed insufficienza cardiaca scompensata.

5.3.2.5 Elettrocardiogramma

L'uso dell'elettrocardiogramma (ECG) come test pre-operatorio è limitato dall'alta incidenza (30%) di anomalie.

Spesso viene richiesto:

- in base all'età del paziente (ma non vi è consenso sul limite di età),
- in presenza di comorbidità (cardiopatie, aritmie, alterazioni elettroliti) in pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico, soprattutto se sintomatici,
- in pazienti da sottoporre a procedure complesse o prolungate.

In pazienti con anamnesi e esame obiettivo negativo che devono essere sottoposti a chirurgia minore o ad endoscopia l'ECG pre-operatorio non è raccomandato.

L'unica eccezione è rappresentata dalla necessità di ricorrere ad una sedazione con droperidolo (che non si usa in Italia) per individuare eventuale QT allungato che configura una controindicazione all'uso di tale farmaco.

5.3.2.6 Gruppo sanguigno e prova crociata

Il rischio di sanguinamento dopo le procedure endoscopiche è minore rispetto a quello della chirurgia, pertanto la richiesta della tipizzazione del sangue prima di endoscopie in elezione non è raccomandata.

Tipizzazione, screening e prova crociata devono essere richieste nei pazienti da sottoporre ad endoscopia d'urgenza per sanguinamenti gastrointestinali che non fanno parte della popolazione oggetto di screening.

5.3.2.7 Emoglobina, ematocrito

Il dosaggio di emoglobina ed ematocrito è richiesto per pazienti da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore con previsione di importanti sanguinamenti operatori mentre non è raccomandato in previsione di interventi chirurgici minori in assenza di sintomi suggestivi di anemia.

Il dosaggio di emoglobina deve essere richiesto in caso di procedure endoscopiche con alto rischio di sanguinamento come complicanza, nei pazienti con:

- anemia preesistente o presenza di fattori di rischio per sanguinamento,

- alto rischio di eventi avversi con sanguinamento significativo,
- epatopatia avanzata,
- malattia ematologia.

Queste condizioni devono essere determinate al momento del contatto per l'appuntamento a colonscopia di approfondimento.

5.3.2.8 Esame urine

L'esame delle urine viene richiesto per identificare un'infezione delle vie urinarie o la presenza di malattie renali non diagnosticate (alterazioni preoperatorie riscontrate in 19-39% pz) e quindi non è raccomandato prima di procedure endoscopiche.

5.3.2.9 Esami basali (chimico-fisici)

Lo screening preoperatorio di elettroliti, glicemia e funzionalità renale non dovrebbe essere eseguito.

Lo studio della funzionalità renale è raccomandato in pazienti con più di 40 anni per aggiustare il dosaggio dei farmaci perioperatori. L'insufficienza renale risulta essere un fattore prognostico intermedio per lo sviluppo di complicanze in interventi chirurgici maggiori. Non vi sono evidenze per estendere tale raccomandazione ai pazienti da sottoporre a endoscopia e la presenza di lievi alterazioni della funzionalità renale non sembra compromettere la possibilità di eseguire sedazione cosciente e profonda.

L'uso routinario degli esami chimico-fisici come screening non è suggerito prima degli esami endoscopici.

Essi sono invece indicati in pazienti con anamnesi positiva per:

- patologie endocrine,
- patologie renali,
- patologie epatiche,
- uso di farmaci che possono comportare alterazioni.

5.3.3 La preparazione intestinale

Una colonscopia di qualità è l'elemento determinante per la precoce identificazione e asportazione delle lesioni adenomatose e per la riduzione della mortalità per carcinoma colo-rettale.

Risulta evidente che una migliore qualità della preparazione intestinale possa consentire una migliore visualizzazione della mucosa di tutto il colon e quindi un migliore tasso di identificazione diagnostica (Adenoma Detection Rate - ADR), permettendo conseguentemente l'asportazione di tutte le lesioni rilevate.

Purtroppo, nella pratica clinica, il 20-25 % delle colonscopie eseguite presenta una preparazione inadeguata che non permette di identificare lesioni inferiori ai 5 mm. La preparazione inadeguata ha come conseguenza un peggioramento della performance dell'esame e di due indicatori di qualità fondamentali per la colonscopia quali l'intubazione cecale e l'ADR.

Questo comporta un aumento del rischio di cancro post-colonscopia che nei dati di popolazione si colloca intorno al 6-9 %, con percentuali maggiori per il colon destro rispetto al sinistro. La cattiva preparazione si ripercuote anche sui costi dell'esame, poiché questo diventa più lungo e rischioso (riflessi negativi sull'organizzazione del servizio), aumenta il rischio di esplosione per polipectomie in colon non puliti, determina la necessità di ripetizione dell'esame e modifica gli intervalli di sorveglianza che divengono necessariamente più ravvicinati (anche per possibili conseguenze medico-legali per aumento del rischio di cancro post-colonscopia), con evidenti ripercussioni sulle liste di attesa.

La qualità della preparazione intestinale dipende da vari fattori quali la sensibilizzazione e la motivazione del paziente sulla importanza della corretta preparazione, le modalità di assunzione della stessa, la scelta della preparazione e la dieta da seguire nel giorno precedente.

Le recenti Linee Guida della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE), pubblicate nel 2013 e la cui revisione è prevista per il 2016, costituiscono le nostre linee guida di riferimento.

La distribuzione di informazioni solo scritte, senza un colloquio, aumenta del 50% il rischio di una preparazione non adeguata. E' quindi raccomandato un colloquio preliminare con personale formato.

Per quanto i dati della letteratura siano scarsi, le attuali evidenze indicano che una dieta povera di scorie il giorno prima dell'esame è ugualmente efficace rispetto ad una dieta liquida e non inferiore ad una dieta senza scorie più prolungata nei giorni precedenti l'esame. E' evidente che tale regime risulta più facilmente osservabile.

5.3.3.1 Scelta della preparazione intestinale

Per la preparazione intestinale possono essere usate:

- soluzioni a base di polietilenglicole (PEG, alto e basso volume),
- catartici salini a base di Sodio Fosfato, (NaP) iperosmolari,
- lassativi, stimolanti (sennosidi, bisacodile, sodio picosolfato e magnesio citrato).

Le soluzioni a base di PEG sono in genere iso-osmolari (280-290 mosm/Kg), agiscono bloccando l'assorbimento di acqua e sodio aumentando il volume del contenuto intestinale e la peristalsi. Esse sono associate ad elettroliti per mantenere la stessa osmolarità del plasma e ad additivi per modificare il gusto salino della composizione al fine di migliorare la compliance del paziente. Tali soluzioni possono contenere simeticone per la riduzione della formazione di "bolle" che possono ridurre la visualizzazione della mucosa. Sono necessari 4 litri della soluzione per ottenere l'effetto di lavaggio, anche se esistono preparati modificati con l'aggiunta di ascorbato (aumenta l'osmolarità, 553 mosm/kg) o di bisacodile (stimolante) che riducono il volume della soluzione a 3 litri o 2 litri. Tali soluzioni rappresentano il gold standard in termini di efficacia e sicurezza. La compliance può essere un limite per l'assunzione delle formulazione ad alto volume (nausea, vomito, gonfiore addominale).

I catartici salini a basi di NaP (iperosmolari 1331 mosm/kg) non devono essere considerati come farmaci di prima scelta poichè sono caratterizzati da elevata efficacia, ma basso profilo di sicurezza a causa del rischio di grave ipovolemia ed alterazioni idroelettrolitiche (iperNa⁺, IpoK⁺, IperP⁺, IpoCa⁺) e del rischio elevato di nefropatia acuta da fosfati (fattori predisponenti peso <55 kg, età >65aa, patologie cardiovascolari e renali, diabete, assunzione di FANS, diuretici, ACE-inibitori e sartani). Tale tipo di preparazione inoltre provoca alterazioni macro e microscopiche della mucosa intestinale con comparsa di erosioni aftoidi che possono orientare verso diagnosi errate e creare apprensioni nel paziente e ripetizioni dell'esame per "controllo". Da qui la raccomandazione ad evitarne l'utilizzo routinario riservandone l'uso in pazienti che non presentano fattori di rischio per nefropatia acuta da fosfati e nei quali altre preparazioni sono risultate inefficaci o non tollerabili, di età inferiore a 55 aa e che abbiano ricevuto informazioni adeguate circa il rischio di potenziali effetti collaterali e sull'importanza di una adeguata idratazione.

Il magnesio citrato è un lassativo salino iperosmolare (405 mosm/kg) che, determinando un aumento del volume intraluminale e della secrezione di colecistochinina, causa ritenzione di liquidi ed elettroliti nel colon e stimolo della peristalsi. Esso è associato al sodio picosolfato per migliorare la pulizia. Sono necessari 2 litri di acqua oltre la dose

catartica. Tali lassativi possono causare: ipermagnesemia e alterazioni minori elettrolitiche, soprattutto in pazienti di età >60anni, con compromissione renale, patologie cardiache, malattie infiammatorie croniche intestinali, o in terapia con diuretici, steroidi e litio. Possono determinare alterazioni della mucosa intestinale (vedi tabella 1)

Tabella 1

Preparazione	Efficacia	Tollerabilità	Sicurezza
PEG	++++	++	++++
PEG - Simeticone	++++	+++	++++
Bisacodile + PEG-CS	++++	++++	++++
PEG-ASC	+++	++++	+++
Sodio Fosfato (NaP)	++++	++++	+
Mg citrato + Na Picosolfato	+++	+++	++

5.3.3.2 Modalità e tempi di somministrazione della preparazione

L'evidenza scientifica indica che la suddivisione in due dosi della preparazione intestinale (cosiddetta Split Dose) rispetto alla assunzione dell'intera dose in una unica soluzione—permette di ottenere una adeguata efficacia ed una migliore compliance da parte del paziente, una minore nausea, un minor rischio di interruzione della preparazione e maggiore disponibilità a ripetere la preparazione con la split-dose. La dose può essere frazionata in 50 e 50 oppure due terzi ed un terzo, con analoghi risultati. Si consiglia la split-dose per gli esami programmati nella mattina e la preparazione same-day per gli esami programmati nel pomeriggio .

E' fondamentale la tempistica della preparazione: maggiore è il tempo intercorso fra l'ultima assunzione di lassativo e l'inizio della procedura maggiore è la probabilità di avere una scadente pulizia intestinale, specialmente nel colon destro. Si calcola un intervallo ideale di 4 ore dal termine dell'assunzione.

Le preparazioni a basso volume presentano efficacia sovrapponibile alle soluzioni ad alto volume ma inferiore nel colon destro.

In merito alla “split dose” e problemi anestesiológicos, è provato che il rischio di inalazione non è aumentato (volume gastrico residuo analogo a quello dei pazienti che assumono la preparazione il giorno precedente l'esame); le linee guida anestesiológicas permettono l'assunzione di liquidi “chiari” fino a due ore prima della procedura.

Il rischio di incontinenza con la split dose è molto raro (< 5%) non significativamente diverso da quello della full dose ed anche il rischio di fermata in viaggio non è diverso.

Le linee guida europee ESGE raccomandano PEG-4L in regime split come catartico da somministrare per la colonscopia, oppure PEG-4L lo stesso giorno nel caso di colonscopia prevista per il pomeriggio. Il tempo di somministrazione tra l'ultima dose e la colonscopia deve essere il più possibile ridotto e non superiore a 4 ore. In pazienti con alterazioni della funzione renale il PEG è l'unica preparazione raccomandata.

Un regime split (oppure lo stesso giorno per le colonscopie pomeridiane) di PEG-2L low-volume o di sodio picosolfato – magnesio citrato possono essere valide alternative, specie per pazienti non ricoverati (tabella 2).

Tabella 2 Modalità e dosi di somministrazione delle preparazioni intestinali

	Giorno precedente	Giorno esame
PEG-ASC	1 L PEG + 1 L acqua	1 L PEG + 1 L di acqua
Bisacodile + PEG-CS	Bisacodile + 1 L PEG-CS + 1 L di acqua	1 L PEG-CS
Na Picosolfato + Mg Citrato	Na Picosolfato 1 bicchiere + 2 L di acqua	Na Picosolfato 1 bicchiere + 1 L e mezzo di acqua

Una preparazione intestinale “ideale” dovrebbe essere efficace, sicura, tollerabile, rapida, economica, ma in realtà non esiste una preparazione ideale per tutti i pazienti.

Accanto alla efficacia, tollerabilità e sicurezza, la presenza di co-morbilità e terapie farmacologiche correlate condiziona fortemente la scelta di una preparazione nel singolo paziente, per il quale anche il gusto ed il volume da ingerire rappresentano elementi essenziali che garantiscono un'adeguata compliance all'assunzione del preparato. Un colloquio preliminare volto a “conoscere” il paziente ed a sensibilizzarlo sull'importanza della colonscopia ai fini della corretta visualizzazione della mucosa rappresenta elemento determinante per la riuscita della preparazione.

5.3.3.3 Classificazione del livello di pulizia

Altro punto importante riguarda la scala di preparazione da riportare sul referto. La scala di Boston è semplice ma il dato numerico che ne deriva non ha alcun significato per chi non è del “settore”. Pertanto, come suggeriscono le linee guida ESGE, il dato numerico (che comunque andrebbe riportato sul referto) andrebbe convertito in scadente, sufficiente, buono ed eccellente. E' fondamentale osservare che il grado di pulizia deve essere valutato dopo accurato lavaggio.

5.3.4 Gestione degli utenti in trattamento antitrombotico

La sospensione di aspirina, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti prima di eseguire un'endoscopia deve essere attentamente valutata coinvolgendo il medico che ha prescritto tale medicinale. Deve essere valutato il rischio di complicanze emorragiche legate all'uso di farmaci antitrombotici e il rischio di tromboembolismo legato alla sospensione. Di tali rischi deve essere informato il paziente e di tale informativa dovrà essere mantenuta registrazione, firmata, nel modulo di consenso informato.

5.3.4.1 Endoscopia diagnostica

Può essere eseguita senza sospendere aspirina, antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti. Si raccomanda cautela nell'effettuare l'esame evitando eccessiva insufflazione ed eseguendo l'esame nel minor tempo possibile.

5.3.4.2 Endoscopia con biopsie e procedure endoscopiche a basso rischio sanguinamento (es. tatuaggio, posizionamento stent).

Secondo le linee guida della Società di Endoscopia Gastroenterologica Giapponese pubblicate nel 2014 le biopsie possono essere eseguite senza sospensione di aspirina, antiaggreganti e anticoagulanti se in monoterapia, a differenza di quanto indicavano le linee guida precedenti che raccomandavano la sospensione di tali farmaci.

Nel caso di terapia con warfarin in monoterapia si raccomanda di controllare che l'INR sia entro il range (secondo Choudari et al. le biopsie non devono essere eseguite se $INR \geq 3$). Nel caso in cui il paziente sia in duplice o triplice terapia antitrombotica l'eventuale sospensione deve essere valutata caso per caso.

Anche le linee guida americane, inglesi e europee suggeriscono di non sospendere tali farmaci in quanto il rischio di sanguinamento con prelievo biotico è basso.

Nelle nuove linee guida giapponesi si raccomanda di evitare la sospensione dei farmaci soprattutto nei pazienti ad alto rischio di tromboembolismo eseguendo le biopsie solo se assolutamente necessario. Nei pazienti con basso rischio di tromboembolismo l'aspirina può essere sospesa 3-5 giorni prima della procedura, le thienopyridine (ticlopidina), il clopidogrel, il prasugrel 5-7 giorni prima. Pazienti in terapia con warfarin sono considerati ad alto rischio.

5.3.4.3 Endoscopie con procedure ad alto rischio di sanguinamento (polipectomia, resezione mucosa, dissezione sottomucosa)

Secondo le linee guida giapponesi, nei pazienti ad alto rischio di tromboembolismo la sospensione di aspirina in monoterapia non è richiesta, mentre in pazienti a basso rischio è consigliata la sospensione 3-5 giorni prima dell'esame. Anche le linee guida americane del 2009 e quelle europee del 2011 confermano tali indicazioni.

Nei pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici è richiesta la sospensione 1 giorno prima dell'esame mentre per le thienopyridine da 5-7 giorni secondo le linee guida giapponesi e da 7-10 giorni per le linee guida americane. Qualora non fosse possibile sospendere le thienopyridine è consigliato il passaggio ad aspirina dopo aver consultato il medico prescrivente.

Nei pazienti in trattamento con warfarin o dabigatran è richiesta la sospensione con introduzione di eparine a basso peso molecolare (EBPM). È stato segnalato un alto rischio di sanguinamenti anche dopo polipectomie in pazienti in trattamento con tali farmaci.

Per il warfarin è consigliata sospensione 3-5 giorni prima dell'endoscopia con introduzione di EBPM. La somministrazione di eparina sottocute deve essere sospesa 6 ore prima dell'esame. Prima della procedura endoscopica è necessario verificare che INR sia <1.5. Una volta confermata l'emostasi, l'EBPM e il warfarin possono essere assunti al dosaggio pre-sospensione in terapia combinata. L'eparina verrà sospesa quando INR sarà rientrato nel range terapeutico.

Il dabigatran deve essere sospeso 24-48 ore prima dell'endoscopia e la sostituzione con EBPM introdotta 12 ore dopo. Tale farmaco non necessita del monitoraggio di INR. Il farmaco, una volta confermata l'emostasi, può essere assunto al dosaggio pre-sospensione senza associazione con EBPM, vista la sua breve emivita.

In pazienti in terapia con aspirina in combinazione con antiaggreganti piastrinici è consigliabile posticipare l'esame fino alla sospensione dell'antiaggregante. Se necessario, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol in monoterapia. Le thienopyridine devono essere sospese 7 giorni prima dell'endoscopia (in terapia combinata) mentre è sufficiente 1 giorno prima per gli altri antiaggreganti.

In pazienti in terapia combinata con aspirina e warfarin o dabigatran le procedure endoscopiche dovrebbero essere posticipate fino a quando il trattamento antitrombotico non viene sospeso. Se necessario, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol e sostituzione di warfarin o dabigatran con EBPM.

In pazienti in terapia combinata con antiaggreganti piastrinici e warfarin o dabigatran le procedure endoscopiche dovrebbero essere posticipate fino a quando non viene sospeso

warfarin o dabigatran. Se necessario, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol e sostituzione di warfarin o dabigatran con EBPM.

In pazienti in trattamento con 3 farmaci (aspirina, antiaggreganti piastrinici e warfarin o dabigatran) l'esame dovrebbe essere posticipato fino alla sospensione del trattamento antitrombotico. Se necessario, l'endoscopia può essere eseguita con aspirina o cilostazol e sostituzione di warfarin o dabigatran con EBPM.

5.3.5 Requisiti strutturali delle Unità di Endoscopia di riferimento per lo screening

Ai sensi delle procedure di accreditamento e autorizzazione all'esercizio della Regione Toscana i servizi di endoscopia digestiva devono ottemperare a determinati requisiti strutturali, impiantistici, tecnologici ed organizzativi indicati dalla Regione. In particolare si ritiene necessario garantire:

- una sala endoscopica di cubatura, ricambio d'aria e comfort microclimatico adeguati, con spogliatoio/servizio igienico dedicato,
- un locale dedicato al risveglio/osservazione con postazioni monitorizzate,
- un locale/spazio adeguato per lavaggio/disinfezione degli strumenti (con lavello inox ad acqua calda e fredda a comando non manuale, con sistemi di lavaggio/disinfezione a circuito chiuso ed efficienti cappe aspiranti o sistemi di ricambio d'aria forzato),
- la possibilità di eseguire gli esami in sedazione cosciente o in sedazione profonda a seconda delle caratteristiche e delle disponibilità dei centri,
- la garanzia della presenza nel presidio durante tutto l'orario di attività dell'ambulatorio di endoscopia di un medico appartenente alla disciplina inerente l'attività svolta, di un infermiere e di un anestesista,
- tutti i processi devono essere documentati con linee guida o regolamenti interni, specificanti i comportamenti da tenere in caso di problemi (i.e. guasti o rottura improvvisa delle attrezzature),
- l'adozione di protocolli specifici locali riguardanti le procedure endoscopiche operative: accesso, accoglienza, modalità attuative e assistenza (disponibilità di sedazione, monitoraggio, etc.), dimissione, gestione complicanze precoci e tardive,

- l'adozione di protocolli specifici locali riguardanti la sterilizzazione, lo stoccaggio degli strumenti e accessori e la decontaminazione, pulizia e disinfezione degli ambienti,
- il monitoraggio microbiologico sugli strumenti come da linee guida regionali,
- la corretta archiviazione dei referti endoscopici ed istologici, informatizzata e agevolmente recuperabile.
- la disponibilità di un sistema di acquisizione e archiviazione immagini è auspicabile per documentare il raggiungimento del cieco.

5.3.6 La qualità della colonscopia

La colonscopia è una procedura tecnicamente complessa che richiede un consistente training ed una sufficiente esperienza per ottenere risultati adeguati. E' fondamentale, pertanto, che sia eseguita da personale adeguatamente preparato.

L'esame endoscopico di screening dovrebbe essere in grado di:

- esaminare tutto il colon in più del 95% dei casi. Il raggiungimento del cieco dovrebbe essere documentato con una fotografia alla convergenza delle tenie e/o all'orifizio appendicolare ed una seconda fotografia più distale della valvola ileocecale. Data l'impossibilità per quasi il 50% dei centri endoscopici in Toscana di eseguire tale procedura è auspicabile che tutti i servizi di riferimento dello screening siano dotati dell'apposita apparecchiatura. Inoltre, in caso di mancato raggiungimento del cieco, deve essere indicato il livello raggiunto ed i motivi dell'interruzione e programmato il completamento con colon TC,
- riconoscere ed identificare tutte le patologie clinicamente rilevanti,
- resecare completamente e contestualmente la maggior parte dei polipi coloretali (è sempre raccomandata la resezione dei polipi < 2 cm nel corso dell'esame endoscopico diagnostico). Al riguardo, poiché la metodica del "resect and discard" per i polipi inferiori al cm non è mai stata testata al di fuori dei centri di riferimento terziari, le linee guida ESGE raccomandano di recuperare tutti i polipi resecati per l'esame istologico. Lo standard dovrebbe essere superiore al 90%,
- garantire una colonscopia senza dolore,
- prevenire e trattare le eventuali complicanze (è opportuno il monitoraggio delle complicanze che richiedono ricovero).

Per l'esecuzione di una colonscopia di qualità inoltre:

- il grado di pulizia del viscere deve essere sempre sinteticamente indicato. In caso di toilette inadeguata è indicata la ripetizione nel più breve tempo possibile e comunque entro tre mesi,
- il tempo di retrazione dell'endoscopio non deve essere inferiore a 6 minuti,
- ogni centro deve definire la procedura di gestione del paziente portatore di pacemaker o defibrillatore in accordo con gli specialisti cardiologi come pure le indicazioni alla profilassi antibiotica,
- al termine della procedura i pazienti devono ricevere il referto con le indicazioni post procedura e l'eventuale indicazioni per il ritiro o il ricevimento postale dell'istologico e delle indicazioni di follow-up.

5.3.6.1 La refertazione endoscopica

La refertazione endoscopica deve essere effettuata con la registrazione delle seguenti variabili, che andranno a confluire nel database generale del paziente:

- dati anagrafici,
- data dell'esame,
- qualità della preparazione,
- regione raggiunta (raggiungimento del cieco con documentazione fotografica),
- descrizione delle lesioni individuate e loro sede,
- procedure eseguite,
- effettuazione o meno di sedazione (precisando tipo di farmaco/i e dose/i),
- complicanze immediate e procedure adottate per la loro risoluzione,
- diagnosi endoscopica,
- eventuali indicazioni terapeutiche,
- centro in cui è stato eseguito l'esame,
- operatori medici e infermieristici

5.3.7 La sedazione

La colonscopia risulta dolorosa in una percentuale di casi estremamente variabile e non sempre in base a parametri prevedibili. Una corretta sedazione-analgesia può migliorare

considerevolmente la tollerabilità e permettere, pressoché in ogni caso, il completamento dell'esame diagnostico e/o delle manovre terapeutiche.

In ogni centro deve essere possibile l'esecuzione di esami in sedazione e la decisione di praticarla deve essere condivisa tra medico e paziente.

La scelta del tipo di sedazione da praticare (sedazione più analgesia, narcosi con assistenza anestesiológica) è effettuata in base alla valutazione preliminare del paziente. In ogni caso il paziente va adeguatamente istruito, al momento della prenotazione dell'esame, circa i requisiti minimi per accedere alla sedazione: ovvero opportune modifiche dei regimi di pulizia intestinale, digiuno da almeno 6 ore ed assunzione di liquidi chiari fino a due ore prima, previsione di rientrare a domicilio con accompagnatore (non guidare veicoli).

La sedo-analgesia si definisce come tecnica in cui l'uso di farmaci induce una depressione del sistema nervoso centrale tale da permettere l'esecuzione di una procedura conservando la ventilazione spontanea per tutta la durata della sedazione.

La valutazione delle controindicazioni e l'uso di farmaci da somministrare è affidata al medico che esegue l'esame. Di seguito illustriamo le modalità di impiego dei farmaci più ampiamente illustrati in letteratura:

. - petidina: il range analgesico è compreso fra 0.5 e 1 mg/kg e l'eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta. Quando associata a benzodiazepine è raccomandato ridurre la dose di almeno il 30% e nell'anziano fino al 50%

- fentanyl è da preferire alla petidina (meperidina) soprattutto per l'onset e la durata di azione sensibilmente più lunghi per la petidina e per i minori effetti sul sistema cardiocircolatorio. Il dosaggio del fentanyl associato al midazolam è di 12,5-75 µg. Non va superata la dose massima di 200 µg

- midazolam: il range sedativo è compreso fra 0.05 e 0.1 mg/kg; la dose va calibrata sulla risposta specifica del paziente, iniziando con 1-2 mg e osservando l'effetto prima di procedere oltre. In generale è consigliabile non superare la dose massima di 5-6 mg. Eventuali dosi addizionali possono essere somministrate (ad esempio 1 mg di midazolam e 12,5-50 µg di fentanyl).

L'oppiaceo dovrebbe essere somministrato prima della benzodiazepina (anche perché l'onset è leggermente più lento), osservandone l'effetto prima di procedere. Questa indicazione è particolarmente utile in pazienti etilisti o consumatori abituali di benzodiazepine in cui la sedazione può risultare difficile o indurre reazioni paradosse.

Si ribadisce che la disponibilità di sedazione e analgesia è requisito fondamentale per la valutazione dei programmi: è essenziale che la procedura adottata presso ogni centro sia codificata ed è auspicabile che sia valutata (anche in via campionaria) la soddisfazione dell'utente.

Nel caso di sedazione o narcosi è necessario raccogliere il consenso informato specifico e compilare una scheda indicante i farmaci somministrati (tipo e dose), i parametri vitali rilevati prima durante e dopo la sedazione, il giudizio clinico di dimissibilità; in alternativa i suddetti dati possono essere registrati in un referto endoscopico onnicomprensivo.

Visto il grosso impegno emotivo per il paziente che si sottopone ad una colonscopia di screening, è fondamentale poter offrire la sedazione a domanda. Poiché questo non è sempre possibile organizzativamente con la sedazione classica (benzodiazepine e oppiacei), si potrebbe valutare la possibilità di impiegare il Kalinox (bombole premiscelate di protossido d'azoto e ossigeno al 50%). L'uso di tale gas è riportato anche nelle linee guida ESGE ed ha il grosso vantaggio che essendo un gas estremamente volatile è l'ideale per essere utilizzato su pazienti ambulatoriali. Al termine della sedazione, infatti, il paziente può tranquillamente essere dimesso e l'uso di questo gas non preclude la guida degli autoveicoli. Il tipo di sedazione che ne deriva è una sedazione lieve moderata e un controllo dello stato d'ansia che spesso è il motivo per il quale l'utente chiede la sedazione.

E' necessario specificare al paziente che in caso di sedazione con propofol non è possibile guidare veicoli per 12 ore mentre in caso di sedazione con Benzodiazepine e Oppiacei non è possibile guidare per 24 ore.

5.3.8 Formazione e mantenimento dei requisiti per la qualità professionale in endoscopia

La definizione della competenza nell' esecuzione di una colonscopia è cambiata nel tempo, passando dal "parere di esperti" al tentativo di stabilire criteri oggettivi.

La competenza richiede dimostrata conoscenza in tre ambiti: tecnici (psicomotori), cognitivi e integrativi (comunicazione, giudizio, ragionamento clinico e integrità etica). Essa non è solo l'aspetto numerico (numero di colonscopie, percentuale di intubazione del ceco, tempo per raggiungere il ceco o per la retrazione dello strumento), ma anche l'abilità di riconoscere le lesioni e poterle rimuovere in sicurezza.

Dalla valutazione dei dati della letteratura emerge che per ottenere una percentuale di intubazione del ceco intorno al 90% sono necessari più di 200 esami eseguiti. Il tempo medio per raggiungere il ceco in questo gruppo di endoscopisti è stato di 16 minuti.

Nei programmi di screening dovrebbero essere impiegati colonscopisti esperti; l'esperienza è sinonimo di qualità della colonscopia, sicurezza ed efficacia. Esiste una relazione tra esperienza e tempo per raggiungere il ceco come anche nella ADR e negli outcome post-polipectomia.

Uno studio canadese rileva un rischio di complicanze (perforazione e sanguinamento) incrementato di tre volte in colonscopisti che eseguono meno di 300 colonscopie l'anno.

Come proposto dalle linee guida europee, si richiede agli endoscopisti che operano nello screening l'esecuzione di almeno 300 colonscopie per anno per medico e di queste il 90% dovrebbero essere complete. L'organizzazione deve essere tale da garantire questa numerosità per operatore nella organizzazione del servizio. Non vengono definiti gli aspetti di esperienza se non per quanto riguarda la capacità di rimuovere lesioni piatte < 20 mm, polipi sessili e lesioni polipoidi più grandi e piccole lesioni in sedi difficili. (livello 3; 0-4)

Per quanto riguarda i nuovi endoscopisti che entrano a far parte del programma di screening, essi devono frequentare obbligatoriamente un corso di formazione inerente alle tematiche dello screening del colonretto. Durante l'inserimento, inoltre, i colonscopisti devono effettuare almeno 500 colonscopie certificate dal responsabile del servizio.

In considerazione della variabilità di performance degli endoscopisti e della conseguente variabilità degli outcomes devono essere previsti programmi di valutazione e miglioramento della qualità per intervenire su performance sub-ottimali.

5.3.9 La diagnosi anatomo-patologica

5.3.9.1 Notizie cliniche

Sarebbe auspicabile che il materiale da esaminare fosse accompagnato da copia del referto endoscopico analitico in cui sono riportati:

1. dati anagrafici completi,
2. storia personale e familiare di malattia neoplastica del grosso intestino,
3. procedure endoscopiche:

- biopsia (su mucosa piana o formazione poliposa),
- polipectomia endoscopica,
- polipectomia endoscopica frazionata,

4. sede della lesione

5. configurazione della lesione,

6. dimensioni della lesione.

5.3.9.2 Trattamento dei reperti (“handling”)

Tutte le lesioni asportate o i frustoli corrispondenti a biopsie vengono inviati al laboratorio di anatomia patologica fissate in formalina tamponata al 10%. Le formazioni polipose diminutive/minimali (< 0,5 cm) saranno, a cura dello staff di endoscopia, previamente appoggiate su supporto rigido con la faccia corrispondente alla superficie di exeresi. L'endoscopista seleziona tra i polipi > 0,5 cm quelli con caratteristiche (polipi semipedunculati, pedunculati con peduncolo < di 0,3 cm, etc.) che presumibilmente rendono difficile l'identificazione della base di resezione dopo fissazione e provvede alla marcatura della stessa con idoneo repere o con inchiostro di china.

5.3.9.3 Esame macroscopico

Le dimensioni del polipo deve essere effettuata dall'endoscopista, se il polipo viene inviato frammentato e dal patologo se inviato intero. La misurazione del polipo intero deve essere effettuata su materiale fissato in formalina valutando il diametro maggiore ed escludendo dalla misurazione il peduncolo, se costituito da mucosa normale. Si suggerisce di valutare e misurare al microscopio la reale componente di adenoma sui vetrini colorati in ematossilina-eosina.

Nel referto istologico va riportata la misurazione macroscopica e quella istologica, esprimendo dimensionalmente la componente adenomatosa identificata al microscopio.

La descrizione macroscopica del polipo lo definisce:

- pedunculato,
- sessile,
- piatto.

Relativamente al campionamento è necessario provvedere a un prelievo para-centrale (comprensivo del piano medio-sagittale del polipo) con separazione delle due calotte laterali dalla parte centrale che garantisce la valutazione su ampia superficie della

interfaccia tra tessuto epiteliale ed asse vascolo-stromale comprensivo della sottomucosa. La settorializzazione della sezione para-centrale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere compresi in un'unica inclusione. Sono inoltre necessari ulteriori prelievi paralleli a quello para-centrale ogni 2 mm (sezioni "paramediane" progressivamente contrassegnate) con inclusione finale del tessuto residuo delle calotte laterali.

Le sezioni effettuate vengono separatamente incluse in blocchetti di paraffina da ognuno dei quali si allestiscono almeno 3 sezioni di 5 mm. colorate con ematossilina-eosina.

5.3.9.4 Diagnosi istopatologica

Nella diagnosi istopatologica è fortemente raccomandata la definizione di istotipo (polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso).

Per la definizione di istotipo è prerequisite irrinunciabile la polipectomia endoscopica completa: prelievi biotici, anche multipli, della testa del polipo o la frammentazione della lesione (anche se con un volume tissutale complessivo quantitativamente adeguato) non consentono la sicura definizione di istotipo, l'attendibile valutazione del grado di displasia o dell'architettura e, soprattutto, la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi del campione in esame (es.: " frammenti di tessuto adenomatoso ad esclusiva/prevalente architettura villosa, con displasia di basso grado").

Secondo la classificazione istologica WHO 2000 si distinguono i seguenti tipi di polipo adenomatoso (adenoma) :

-tubulare: > 80% architettura tubulare

-villosa: > 80% architettura villosa

-tubulo-villosa: ciascuna delle due componenti presente in misura compresa tra 20% e 80%

-serrato: caratterizzato dalla configurazione seghettata del polipo iperplastico ma con presenza di displasia nella porzione superiore delle cripte e nell'epitelio superficiale

-polipo misto iperplastico/adenomatoso: lesione che presenta aree distinte di polipo iperplastico e di adenoma

Nel polipo adenomatoso (adenoma) la displasia viene distinta in due categorie:

-displasia di basso grado (lieve/moderata)

-displasia di alto grado

In ragione della scarsa riproducibilità della distinzione morfologica tra displasia lieve e moderata e delle analogie nelle caratteristiche fenotipiche e biologiche tra le due forme, è ragionevole il loro accorpamento in “displasia di Basso Grado”, riservando alla sola displasia grave o severa l’Alto Grado. Aspetti esasperati della displasia di alto grado vengono talora riportate come “Carcinoma in Situ”. L’infiltrazione neoplastica della tonaca propria e/o dei fasci della muscularis mucosae (senza superamento ed invasione della sottomucosa) viene da molti patologi riferita come “Carcinoma Intramucoso del Colon”. Dal punto di vista istologico, entrambe le definizioni sono corrette, ma dato che il carcinoma in situ e, nella fattispecie del grosso intestino, anche il carcinoma intramucoso sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia fortemente l’uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nell’ambito della displasia di alto grado. È pratica comune identificare differenti gradi di displasia nel contesto di un singolo adenoma: il grado diagnostico è basato sulla componente più altamente displastica osservata, indipendentemente dalla sua sede (superficiale o profonda prossima alla muscularis mucosae) e dalla estensione nel tessuto adenomatoso. Secondo le linee guida europee sullo screening coloretale basta identificare due cripte con displasia di alto grado per definire l’adenoma con displasia di alto grado.

In assenza della displasia di alto grado si suggerisce di definire l’adenoma come adenoma con displasia di basso grado ed inserire tale definizione nel referto istologico. In pratica due possibilità da riportare sempre nella diagnosi:

- adenoma con displasia di basso grado,
- adenoma con displasia di alto grado.

Alterazioni cito-architetturali sulla superficie del polipo adenomatoso dovuti a traumi, erosioni, prolasso non debbono essere interpretati come displasia di alto grado e non vanno riportati nella diagnosi istologica.

Con la dizione adenoma cancerizzato si fa riferimento ad adenomi in cui può essere inequivocabilmente accertata l’infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della muscularis mucosae da parte di tessuto neoplastico. È la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1 sec. TNM), dotata di potenziale metastatico linfonodale variabile (0%-37%) associato ai seguenti parametri istologici che, orientando la programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico), devono essere esplicitati nel referto istologico:

1) Grado istologico di differenziazione del carcinoma

- distanza dal margine <1 mm

Il margine non valutabile viene considerato come margine positivo.

Vi sono inoltre altri parametri istologici che possono aggiungere indicazioni sul rischio delle lesioni ma non sono obbligatori nella refertazione:

- “Budding” Tumorale. Descrive la presenza di cellule di carcinoma isolate o disposti in gruppi di meno di 5 elementi nello stroma del margine di avanzamento tumorale: basso grado (0-9 focolai di budding ad un ingrandimento 250x) vs alto grado 10 o più focolai a 250x).

- Rapporto Percentuale Tessuto Adenomatoso/Adenocarcinoma: valutazione quantitativa del rapporto percentuale tra tessuto adenomatoso e carcinomatoso (lesioni con piccoli volumi di carcinoma invasivo hanno potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo).

- Microstadiazione: livello di infiltrazione del peduncolo (terzo superficiale-medio-profondo, Livelli di Haggitt) e di invasione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili (Kikuchi sm1, sm2, sm3).

- Misurazione dell'ampiezza e della profondità dell'infiltrazione della sottomucosa espressa in mm (ampiezza: < 4 mm o ≥ 4 mm; profondità: $\geq 0,5$ mm < 1 mm, ≥ 1 mm < 2 mm, ≥ 2 mm < 3 mm (categorie di Ueno). E' importante che le misurazioni vengano eseguite sul vetrino.

In caso di lesioni multiple la diagnosi e la rispettiva codifica vanno formulate separatamente per ognuna delle lesioni.

Per quanto riguarda i polipi misti e i polipi serrati, ai fini delle procedure di screening saranno comparati agli adenomi in termini di estensione e grado di displasia.

Per quanto riguarda i focolai di cripte aberranti (ACF) si ritiene utile, per le implicazioni morfo/tumorigenetiche attualmente riferite a tali lesioni, la segnalazione di ACF occorrenti nel materiale biptico di screening, anche con l'uso di terminologia (microadenoma, sino a 5 cripte adenomatose) più usuale nella patologia umana. Non si ritiene di annoverare tra i criteri diagnostici minimi la necessità di identificare le ACF di tipo non-displastico, sia per le oggettive incertezze nell'inquadramento nosografico di tali microlesioni, sia per la mancanza, allo stato attuale delle conoscenze, di un loro diretto coinvolgimento nella tumorigenesi coloretale.

5.3.9.5 Refertazione e revisione della casistica

Non si ravvisa, in questa fase di attività di screening, il razionale e la necessità di una scheda informatica di diagnosi istopatologica analitica dedicata alle biopsie derivanti da attività di screening, se non già in uso routinario nei servizi di anatomia patologica coinvolti in tale attività.

Nell'ambito dei programmi di screening si ritiene raccomandabile prevedere la revisione da parte di un secondo patologo dei soli casi di adenoma cancerizzato, prima di decidere il tipo di trattamento, anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento .

Auspicabile l'organizzazione di incontri periodici di discussione e riesame della casistica con l'obiettivo di verificare ed aggiornare gli standard di diagnosi riguardo ai parametri istologici degli adenomi (architettura e grado di displasia) strategici nello screening del carcinoma del colon-retto, a fronte del reiterato riscontro di alti valori di disaccordo diagnostico interosservatori.

5.3.10 Formazione e mantenimento dei requisiti per il mantenimento della qualità professionale in anatomia-patologica

Le indicazioni si basano su quanto stabilito del decreto regionale della Toscana n 1235 del 2012, che stima che il volume annuale di risposte di un patologo, per bilanciare il rischio tra possibile errore e formazione continua, è di 2000-2500 referti firmati l'anno.

Tenendo presente che le diagnosi relative alla patologia del colon rappresentano circa il 25% dell'attività annuale diagnostica di un patologo, si può considerare che quest'ultimo sia sufficientemente esperto in tale campo quando ha diagnosticato in prima persona 2500 casi. Affinché questo requisito sia rispettato, è necessario individuare patologi dedicati alla diagnosi della patologia del colon-retto. Inoltre, proprio per il raggiungimento della massima accuratezza diagnostica, si dovrebbero attivare a livello regionale riunioni a cadenza bimensile per valutare la concordanza diagnostica tra i patologi, anche con metodiche di telepatologia.

Nella fase di iniziale inserimento di un patologo si suggerisce di formulare la diagnosi in prima persona in cieco con il tutor, per evitare la sindrome del cosiddetto "Big dog"; infatti con la sua "esperienza", il patologo senior può influenzare notevolmente la libertà diagnostica del patologo in formazione.

5.3.11 Il ruolo della colonscopia virtuale nel secondo livello dello screening

La colonografia TC è raccomandata come esame di secondo livello alternativo o complementare alla colonscopia in caso di:

- rifiuto o controindicazioni alla colonscopia,
- colonscopia incompleta.

Data la migliore accuratezza diagnostica della CTC, si raccomanda di limitare l'impiego del RX clisma a doppio contrasto.

Nel caso di colonscopia incompleta durante la quale sia stata eseguita una polipectomia è raccomandato posticipare la colonografia TC di almeno due settimane.

5.3.11.1 Preparazione intestinale

La colonografia TC necessita di una preparazione intestinale che richiede alcune restrizioni dietetiche nei tre giorni che precedono l'esame (basso contenuto di fibre) e somministrazione di un lassativo, preferibilmente non osmotico.

E' indispensabile inoltre la somministrazione di un agente per la marcatura fecale, preferibilmente mezzo di contrasto iodato idrosolubile; questo deve essere somministrato il giorno stesso dell'esame, per via orale, 2-3 ore prima dell'insufflazione, in ambiente ospedaliero. Vie di somministrazione alternative (per via rettale) possono essere prese in considerazione qualora vi siano controindicazioni/intolleranza alla somministrazione del mezzo di contrasto per os.

In caso di allergia al mezzo di contrasto iodato può essere somministrato bario per os o per via rettale.

In caso di intolleranza alla preparazione catartica del giorno precedente si raccomanda un regime di preparazione catartico ridotto (una bustina di macrogol 3350 sciolta in un bicchiere d'acqua ai tre pasti principali dei tre giorni precedenti l'esame).

5.3.11.2 Acquisizione

La colonografia TC deve essere eseguita con apparecchiatura TC multi-detettore, nei decubiti supino e prono, con protocolli di acquisizione a bassa dose (≤ 50 mAs). Il decubito laterale può essere preso in considerazione nei pazienti che non sono in grado di assumere un decubito prono.

La distensione colica può essere ottenuta con aria ambiente, ma è preferibile utilizzare un insufflatore automatico di CO₂. L'uso di spasmolitici è raccomandato, ma non indispensabile.

5.4.11.3 Interpretazione

La colonografia TC deve essere interpretata da medici radiologi che hanno effettuato un training specifico. Il training dovrebbe prevedere l'addestramento dei medici radiologi su workstation dedicate con interpretazione di casi verificati endoscopicamente. L'addestramento deve essere erogato da centri con riconosciuta esperienza in ambito scientifico e clinico-assistenziale. La refertazione di colonografie TC di screening richiede come requisito minimo la lettura di almeno 300 casi, anche se è auspicabile un numero maggiore (1000). Per il mantenimento della qualità professionale in colonografia TC è richiesta la refertazione di almeno 100 casi all'anno. Per la lettura dell'esame è indispensabile un sistema di visualizzazione (workstation) che consente una valutazione combinata 2D e 3D. Se presente un sistema CAD, questo può essere utilizzato da medici radiologi esperti in colonografia TC; le attuali evidenze suggeriscono l'uso del CAD come secondo lettore.

5.4.11.4 Refertazione

Nella refertazione dei polipi devono essere indicati per ciascun reperto: sede (segmento colico), morfologia (sessile, peduncolato, lesione piatta), diametro massimo (nel caso di polipo peduncolato deve essere preso in considerazione il diametro massimo della porzione cefalica).

Nel caso di massa colica (neoplasia), devono essere segnalati sede (segmento colico), morfologia (vegetante, ulcerato, stenosante), diametro massimo (se misurabile), estensione segmentaria, eventuale infiltrazione del tessuto adiposo pericolico o di organi adiacenti, e linfadenopatie.

Devono essere inviati a colonscopia tutti i pazienti con rilievo di polipi con diametro maggiore od uguale a 6 mm.

Nel caso di polipi con diametro inferiore a 6 mm la colonscopia è indicata se ne vengono rilevati con buona confidenza diagnostica in numero uguale o superiore a 3.

I reperti extracolici devono essere segnalati e di questi indicato il livello di significatività in base alla classificazione E-RADS (tabella 3)

Tabella 3 Classificazione dei reperti extracolici (E-RADS).

E1	<u>Esame normale o Varianti Anatomiche</u> . Non sono visibili anomalie degli organi extra-colici. a. <u>Varianti Anatomiche</u> : es. vena renale sinistra retroaortica.
E2	<u>Reperto clinicamente non rilevante</u> . Non è indicato l'approfondimento diagnostico. Esempi: a. <u>Fegato, Reni</u> : cisti semplici b. <u>Colecisti</u> : colelitiasi c. <u>Vertebre</u> : angioma
E3	<u>Reperto verosimilmente non rilevante o non completamente caratterizzato</u> . Può essere indicato l'approfondimento diagnostico in base alla pratica locale ed alla scelta del paziente. Esempi: a. <u>Renj</u> : cisti minimamente complesse o omogeneamente iperdense
E4	<u>Reperto potenzialmente importante</u> . Comunicare al curante che lo prende in carico secondo le specifiche linee guida. Esempi: a. <u>Renj</u> : masse solide b. <u>Linfoadenopatie</u> c. <u>Vascolare</u> : aneurisma aortico d. <u>Polmoni</u> : nodulo parenchimale non uniformemente calcificato ≥ 1 cm

5.4 Follow up endoscopico degli adenomi

Le colonscopie di follow-up rappresentano un numero consistente di esami soprattutto per quei centri che eseguono programmi di screening e sono quindi un grosso carico di lavoro per i servizi di endoscopia. E' fondamentale pertanto che venga rispettata la corretta indicazione e il timing del follow-up post polipectomia. Ci sono numerosi studi che hanno dimostrato come gli intervalli di sorveglianza tendono ad essere accorciati rispetto alle indicazioni delle linee guida o in alcuni casi allungati. Questo è legato fondamentalmente a problematiche medico legali e/o alla mancata conoscenza delle linee guida. E' raccomandato, per tali ragioni, che il follow-up endoscopico venga effettuato con chiamata attiva da parte del servizio di screening.

L'aderenza alle linee guida dovrebbe essere verificata nell'ambito di un programma di screening

Il medico endoscopista è responsabile di fornire una raccomandazione scritta per il follow-up post polipectomia.

Le linee guida europee per l'assicurazione di qualità dello screening del colon retto individuano:

1) gruppo a basso rischio: pazienti con 1 o 2 adenomi minori di 10 mm. Per questo gruppo si consiglia il protocollo di screening con FIT-Hb (adenomi tubulari e con displasia di basso grado).

2) gruppo a rischio intermedio: pazienti con 3-4 piccoli adenomi o almeno uno ≥ 10 mm e < 20 mm. o adenoma villosa o displasia di alto grado. Per tale gruppo si consiglia colonscopia a 3 anni. Dopo tale colonscopia, chi risulta negativo dopo il primo esame esegue colonscopia a 5 anni e chi risulta negativo per due esami consecutivi rientra nello screening. Chi risulta invece nelle altre classi di rischio passa alla relativa frequenza di monitoraggio indicato.

3) gruppo di pazienti ad alto rischio: pazienti con più di 5 piccoli adenomi o con almeno uno ≥ 20 mm. Si consiglia colonscopia entro un anno. Se tale colonscopia risulta poi negativa oppure il paziente si trova nel gruppo a basso rischio o a rischio intermedio si consiglia colonscopia a tre anni. Dopo due colonscopie negative di controllo il paziente passa a 5 anni.

Più recentemente le linee guida ESGE hanno individuato:

1) gruppo a basso rischio: pazienti con 1-2 adenomi tubulari di dimensioni inferiori al cm con displasia di basso grado. Pazienti con adenomi serrati < 10 mm senza displasia. Questi pazienti dovrebbero rientrare nei programmi di screening del cancro del colon retto dopo 10 anni dalla esecuzione dell'esame endoscopico o in alternativa ripetere una colonscopia dopo 10 anni.

2) gruppo ad alto rischio: pazienti con adenomi con componente villosa o displasia di alto grado o dimensioni ≥ 10 mm o ≥ 3 adenomi. Pazienti con adenomi serrati ≥ 10 mm o con displasia.

Pazienti con 5 o più polipi serrati prossimali al sigma (dei quali 2 o più ≥ 10 mm) o con 20 o più polipi serrati di qualunque dimensione, distribuiti in tutto il colon devono essere sottoposti a test genetico.

Questi pazienti dovrebbero ripetere una colonscopia dopo 3 anni. Al controllo successivo se sono presenti altri adenomi il paziente dovrà nuovamente essere sottoposto a colonscopia di follow-up a 3 anni, in caso contrario dovrà eseguire un controllo a 5 anni.

I pazienti con più di 10 adenomi devono essere sottoposti a test genetico

In caso di resezioni eseguite con tecnica piecemeal deve essere previsto un controllo entro 6 mesi.

Tali linee guida suggeriscono di interrompere il follow-up a 80 anni o anche prima in base alla aspettativa di vita

E' importante sottolineare che tali raccomandazioni per la sorveglianza post-polipectomia devono essere applicate soltanto dopo una colonscopia basale di alta qualità con completa rimozione di tutte le lesioni neoplastiche rilevate. Per quanto riguarda la scelta tra le linee guida europee e le più recenti linee guida esge si rimanda al capitolo “questioni ancora aperte” in cui si ritiene comunque opportuno segnalare l’opportunità di seguire le linee guida ESGE laddove siano rispettati i criteri relativi alla pulizia dell’esame endoscopico.

5.5 Questioni aperte

5.5.1 Qual è il miglior test di screening?

Ad oggi non vi è una chiara evidenza di superiorità di un test di screening rispetto agli altri.

In realtà molte sono le strategie adottate in diverse esperienze di screening e questa variabilità rispecchia le incertezze scientifiche su quale sia il miglior test di screening per il cancro del colon-retto. E' ormai universalmente accettato che il FIT-HB offra performance migliori del guaiaco in termini di accuratezza diagnostica e costo-efficacia.. D’altro canto, i test endoscopici hanno dimostrato una maggiore sensibilità rispetto al FIT-HB in particolare per la diagnosi delle lesioni precancerose. Essi inoltre offrono una più lunga protezione individuale e un più forte impatto sull’incidenza delle lesioni coliche. Tuttavia il FIT-HB è un test di screening più accettabile per l’utenza rispetto alla sigmoidoscopia, come ampiamente dimostrato dai dati provenienti dalle survey nazionali di questi ultimi anni. In termini di impatto sulla popolazione quindi la sua minore sensibilità viene in parte controbilanciata dalla maggiore adesione all’invito di screening. Un miglioramento delle attuali potenzialità dei test di screening per il carcinoma coloretale può essere ottenuto sia mediante strategie che combinano test diversi sia migliorando le performance dei test o utilizzando nuovi test. L’utilizzo di una strategia combinata in cui il FIT-HB è offerto ai soggetti non rispondenti alla sigmoidoscopia è efficacemente utilizzata nei programmi di screening piemontesi, consentendo un recupero di adesione intorno al 10%. Non esistono invece studi che valutano una sequenza opposta dei due test. La futura ricerca su nuovi test potrà contribuire alla possibile implementazione di nuove strategie di screening.

5.5.2 Qual è la migliore modalità per la misurazione del diametro degli adenomi?

In questo documento si raccomanda che la misurazione debba essere effettuata su materiale fissato in formalina (diametro maggiore e, se significativi, dai due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti pertinenti al peduncolo) e direttamente sul vetrino considerando (nelle lesioni miste o dove la componente adenomatosa è limitata) solo la parte francamente displastica. Il peduncolo se costituito da mucosa normale non va considerato nella dimensione.

La maggiore criticità risultante da questa nuova modalità di misurazione delle lesioni consiste nel confronto con le casistiche storiche. Sono auspicabili studi retrospettivi che permettano di fare previsioni di impatto in termini di follow up endoscopico delle lesioni adenomatose diagnosticate allo screening.

5.5.3 Qual è il miglior protocollo di follow-up per gli adenomi screen-detected?

Come esposto nel paragrafo 5.4, recentemente la società europea di gastroenterologia ha emanato delle linee guida che, a differenza di quanto raccomandato da quelle europee del 2010, considerano due soli gruppi di adenomi (basso ed alto rischio).

Un' accurata pulizia intestinale è elemento determinante della qualità della colonscopia ed è direttamente correlata con la ADR e con la completezza dell'esame. In questo documento si propone l'adozione del protocollo ESGE per il follow-up degli adenomi screen detected, in condizioni di buona toeletta intestinale. Tale scelta è motivata dalla maggiore semplicità per l'uso clinico e dal presumibile minor carico endoscopico di tale protocollo.

5.6 Monitoraggio e indicatori

Un programma di screening oncologico organizzato deve essere accuratamente monitorato in tutte le sue fasi. Inoltre trattandosi di un Livello Essenziale di Assistenza il monitoraggio di alcuni indicatori rappresenta un debito informativo nazionale e regionale. Gli indicatori di processo e di esito stabiliti dall'Osservatorio Nazionale Screening in collaborazione con il Gruppo Italiano Screening coloretale (GISCoR) devono essere regolarmente prodotti a livello aziendale e regionale e devono essere

considerati strumenti di lavoro costante per valutazioni di efficacia e di efficienza del programma. E' auspicabile che alcuni di questi indicatori (% di raggiungimento del ceco, ADR, etc) siano anche declinati per singolo operatore al fine di monitorare la qualità tecnico-professionale. E' inoltre opportuno prevedere un monitoraggio sistematico delle complicanze che hanno richiesto un ricovero entro 30 giorni dall' esecuzione dell'esame. La valutazione di impatto del programma di screening passa attraverso il monitoraggio dei cancri di intervallo ovvero di quei cancri che insorgono successivamente ad un FOBT di screening (o di un approfondimento diagnostico) negativo e prima del successivo controllo dopo 2 anni. I criteri per la rilevazione dei cancri di intervallo devono essere uniformi tra le Aziende. Per tale motivo è il coordinamento regionale che deve definire sia le modalità che le tempistiche per la valutazione periodica attraverso l'utilizzo di fonti informative codificata quali le Schede di Dimissione Ospedaliera e il flusso dei Referti di Anatomia Patologica. Nell'appendice al presente documento è riportata una lista degli indicatori reputati più significativi.(appendice cap.5)

Appendice Cap 5.

Indicatori screening colonretto proposti:

- 1. indicatore LEA “ Persone sottoposte a screening / popolazione target (- persone escluse prima dell'invito).** Il valore viene utilizzato per calcolare un punteggio complessivo per i tre programmi di screening. Per lo screening del colonretto viene utilizzato uno score di 0 se il valore è tra 0-5%; 1 se tra 6-24%; 2 se è tra 25-49%; 5 se $\geq 50\%$. Il punteggio complessivo ottenuto con la somma degli score ottenuti per i tre programmi dovrebbe essere > 13 (valore proposto)

score	0	1	3	5
Scr.Mam	0%-5%	6%-34%	35%-59%	$\geq 60\%$
Scr Cerv	0%-5%	6%-24%	25%-49%	$\geq 50\%$
Scr.Colo-retto	0%-5%	6%-24%	25%-49%	$\geq 50\%$

- 2. Estensione effettiva:** grezza “Numero persone invitate nell'anno – inviti inesitati nell'anno/ popolazione bersaglio annua x 100” ; corretta “Numero persone invitate

nell'anno – inviti inesitati nell'anno/ (popolazione bersaglio annua – persone escluse prima dell'invito nell'anno) x 100”

3. **Adesione all'invito:** grezza “Persone che effettuano il test di screening/totale delle persone invitate” x 100 corretta “Persone che effettuano il test di screening /(totale delle persone invitate – inviti inesitati nell'anno - persone escluse prima dell'invito nell'anno) x 100
4. **tempo tra l'esecuzione del FIT-Hb e l'invio dell'esito negativo** (Accettabile >90 % entro 21 giorni di calendario; desiderabile >90% entro 15 giorni di calendario)
5. **tempo tra la data di esecuzione del FIT-Hb positivo e la data di effettuazione dell'approfondimento** (Accettabile: >90% entro 30 giorni di calendario; Desiderabile: >95% entro 30 giorni di calendario)
6. **tempo tra l'esecuzione della colonscopia operativa e la disponibilità delle conclusioni diagnostiche** (>90% entro 30 giorni per le conclusioni diagnostiche; >90% entro 21 giorni per il referto istologico conclusivo)
7. **tempo tra la diagnosi pre-intervento di cancro e la data dell'intervento chirurgico** (>90% entro 30 giorni)
8. **proporzione di test inadeguati** (FIT-Hb accettabile <1%)
9. **proporzione di persone con test positivo** (calcolato per i primi esami e per gli esami successivi, globale, per sesso, per classi di età quinquennali). (FIT-Hb primi esami: accettabile <6% desiderabile<5%; esami successivi: accettabile <4,5% e desiderabile <3,5 %)
10. **proporzione di aderenti all'approfondimento** (per sesso, per classi quinquennali di età) (FIT-Hb: accettabile >85%; desiderabile>90%.)
11. **proporzione di colonscopie complete** (accettabile >85%; desiderabile >90%)
12. **proporzione di polipectomie non contestuali alla colonscopia diagnostica** (<10%)
13. **numero assoluto e % di complicanze che richiedono un ricovero entro 30 giorni dall'esecuzione della colonscopia divisi per colonscopia diagnostica e terapeutica**
14. **valore predittivo positivo (VPP) del FIT-Hb alla colonscopia** (per adenoma avanzato o carcinoma); (al primo esame: accettabile >25%, desiderabile >30%; agli esami successivi: accettabile >15%, desiderabile >20%)
15. **tasso di identificazione (DR)** (globale, per sesso, per classi di età quinquennali, per esame, per tipo di lesione), sia per carcinoma che per adenoma avanzato.: FIT-Hb-carcinoma: al primo esame >2‰ accettabile, >2,5‰ desiderabile; agli esami successivi accettabile >1‰, desiderabile 1,5‰; FIT-Hb-adenoma avanzato: al primo

esame >7,5‰; desiderabile >10‰; agli esami successivi accettabile >5‰, desiderabile >7,5‰

16. proporzione di tumori in stadio III e più diagnosticati allo screening (accettabile <30%, desiderabile <20%)

17. tasso di cancri di intervallo (non esistono standard)

18. tasso di intubazione cecale con fotografia (esami di screening): 95%

19. audit delle pratiche di sedazione, comprese dosi medie di farmaci utilizzati insieme con i punteggi di comfort. Standard proposto: non più dell'1% dei pazienti dovrebbe diventare ipossico (saturazione inferiore all'85% per più di 30 secondi) o per altri motivi richiedere la somministrazione di un farmaco antagonista

20. tasso di recupero del polipo: Standard proposto: $\geq 90\%$ dei polipi asportati devono essere recuperati per l'analisi istologica

Indicatori di qualità del FIT-Hb :

- 1. percentuale di campioni inadeguati** (accettabile $\leq 2\%$; desiderabile $\leq 1\%$)
- 2. percentuale di campioni non correttamente identificati** (accettabile $\leq 1\%$; desiderabile $\leq 0\%$)
- 3. imprecisione CQi. Verificare trend nel corso dell'anno e registrare interventi di trend negativi**: Ottimo: $\leq 5\%$; Buono: $\leq 7\%$; Accettabile: $\leq 10\%$.
- 4. percentuale di controlli di qualità interni fuori dai criteri di accettazione** (serie ripetute): $< 5\%$ anno
- 5. verifica della posizione del laboratorio nei cicli della valutazione esterna della qualità**:
 - a. **imprecisione** nel corso dell'esercizio inferiore sempre a 2 DS rispetto all'imprecisione del metodo.
 - b. **numero di mancati invii dei risultati della VEQ** 0% (il laboratorio deve rispondere a tutti gli esercizi effettuati dal gestore della VEQ a cui aderisce).
- 6. Controllo periodico degli indicatori epidemiologici** (semestralmente).

5.7 Bibliografia di riferimento

Linee guida e raccomandazioni

- 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, novembre 2006 a cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute. Disponibile all'indirizzo <http://www.osservatorionazionalecreening/documentazione/raccomandazioni.htm>

- Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH; U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1296
- Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008;140:496-504
- Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208
- Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012;76:18-24
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;105:1257-67
- Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc.* 2014 Jan;26(1):1-14
- Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI et al. Guidelines: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 70: 1060–70

- Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322–29
- Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2011; 43: 445–58
- Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 493–8
- Testo coordinato del decreto del Presidente della Giunta Regionale 24 dicembre 2010, n. 61/R “Regolamento di attuazione della legge regionale 5 agosto 2009 n. 51 (Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento) in materia di autorizzazione ed accreditamento delle strutture sanitarie”. Modifiche approvate con DPGR 10/R del 22 marzo 2012
- Riphaus A, Wehrmann T, Weber BJ et al. S3 Guideline: sedation for gastrointestinal endoscopy 2008. *Endoscopy* 2009;41:787-815
- Dumonceau JM, Ripheus A, Aparicio JR et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guidelines :Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:1016-1030
- Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: European recommendations. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. *Virchows Arch.* 2011 Jan;458(1):1-19
- Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, De Haan MC, Dumonceau JM, Ferlitsch M, Halligan S, Helbren E, Hellstrom M, Kuipers EJ, Lefere P, Mang T, Neri E, Petruzzello L, Plumb A, Regge D, Taylor SA, Hassan C, Laghi A. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy.* 2014 Oct;46(10):897-915

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENAS). ESGE-ESGENA guideline: cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy. 2008.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal, endoscopes, 2011
- World Gastroenterology Organisation (WGO) World Endoscopy Organization (WEO). Global guidelines, endoscope disinfection a resource e-sensitive approach, 2011
- Gruppo di lavoro del 1°livello-Area di laboratorio del GISCoR. Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale Metodo immunologico. Epidemiol Prev 2009; 33(4-5) suppl 3:1-16
- Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters Anesthesiology: [March 2011 - Volume 114 - Issue 3 - pp 495-511](#)
- European guidelines for qualità assurance in colorectal cancer screening and diagnosis 2010, European Commision, First Edition
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi 2005. Scientific press editore, Firenze. Tumori del colon-retto aggiornamento 2012. Accessibile all'indirizzo http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/raccomandazioni_cliniche_2012/03_retto.pdf Ultimo accesso 20 gennaio 2015

Letteratura internazionale

- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1:CD001216
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of

- colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1624–1633
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C; SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1310–1322
 - Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD; PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366:2345–2357
 - Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, Eide TJ, Skovlund E, Schneede J, Tveit KM, Hoff G. [Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial.](#) *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):606-15
 - Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149:638–658
 - Zappa M., Castiglione G., Paci E., Grazzini G., Rubeca T., Turco P., Crocetti E., Ciatto S. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience *Int J Cancer* 92: 151-154, 2001
 - Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371
 - Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, Nicolini A, Haglund C, Holubec L, Fraser CG, Halloran SP. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011; 128: 3–11
 - Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, Fedato C, Saugo M, Dei Tos AP. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes

- based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2014. [accepted for publication]
doi:10.1136/gutjnl-2014-307508
- Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, Castiglione G, Buzzoni C, Rubeca T, Sacchetti C, Paci E, Zappa M. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2014; 46:82-6
 - Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107:2152–2159.
 - Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1359–1364
 - Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56:210–214
 - van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135:82–90
 - Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:450–457
 - Young GP. Population-based screening for colorectal cancer: Australian research and implementation. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (Suppl 3):S33–S42
 - [Grazzini G](#), [Ventura L](#), [Zappa M](#), et al Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010 Nov; 59 (11):1511-5
 - Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1287-97
 - Liotta LA, Ferrari M, Petricoin E. Clinical proteomics: Written in blood. *Nature* 2003; 425: 905

- Senore C, Ederle A, Fantin A, Andreoni B, Bisanti L, Grazzini G, Zappa M, Ferrero F, Marutti A, Giuliani O, Armaroli P, Segnan N. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen.* 2011;18(3):128-34
- Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123:1786–1792
- Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:96-102
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz LC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, and the National Polyp Study Workgroup Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977–1981
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and longterm prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366:687–696
- Segnan N1, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G, Zappa M; SCORE3 Working Group-Italy. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2304-12
- Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007; 39:168–173
- Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259: 393-405
- Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1593–8
- Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142:635–50

- Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; 120:203–10
- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237:893–904
- Chaparro M, Gisbert JP, del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; 80:1–17
- Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006; 239:313-16
- Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, van de Vijver MJ, Biermann K, Thomeer M, van Leerdam ME, Fockens P, Stoker J, Kuipers EJ, Dekker E. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:55–64
- Iussich G, Correale L, Senore C, Hassan C, Segnan N, Campanella D, Bert A, Galatola G, Laudi C, Regge D. Computer-Aided Detection for Computed Tomographic Colonography Screening. *Invest Radiol* 2014; 49:173-182
- Sali L, Grazzini G, Carozzi F, Castiglione G, Falchini M, Mallardi B, Mantellini P, Ventura L, Regge D, Zappa M, Mascalchi M, Milani S. Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical colonoscopy: study protocol for a randomized controlled trial in the Florence district (SAVE study). *Trials* 2013; 14:74
- Regge D, Iussich G, Senore C, Correale L, Hassan C, Bert A, Montemezzi S, Segnan N. Population screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy or CT colonography: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* 2014; 15:97
- Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Lachter J, Gal E, Sapoznikov B, Konikoff F, Leichtmann G, Fireman Z, Kopelman Y, Adler SN. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41:1026-1031

- Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, Coron E, Gay G, Toth E, Riccioni ME, Carretero C, Charton JP, Van Gossum A, Wientjes CA, Sacher-Huvelin S, Delvaux M, Nemeth A, Petruzzello L, de Frias CP, Mayershofer R, Amininejad L, Dekker E, Galmiche JP, Frederic M, Johansson GW, Cesaro P, Costamagna G. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:581-589
- Singhal S, Nigar S, Paleti V, Lane D, Duddempudi S. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Ther Adv Gastroenterol* 2014; 7:115–122
- Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Screening for colorectal by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000;7:35-7.
- Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135(1):82-90
 - o -Zorzi M, Baracco S, Fedato C, et al. Screening for colorectal cancer in Italy, 2009 survey. *Epidemiol Prev* 2011;35:55-77
- Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for haemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1-5
- Rapi S, Rubeca T, Fraser CG. How to improve the performance of Fecal Immunological tests (FIT): Need for standardization of the sampling and pre-analytical phases and revision of the procedures for comparison of method. *Int J Biol Markers*. 2014 May22:0. doi: 10.5301/jbm.5000093 (epub ahead of print)
- Rubeca T, Peruzzi B, Confortini M, Rapi S. Overall evaluation of an immunological latex agglutination system for fecal occult blood testing in the colorectal cancer screening program of Florence. *Int J Biol Markers*. 2012 Jul 31:0.doi:10.5301/jbm.2012.9343
- ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Acosta R, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli R, Faulx AL, Fonkalsrud L, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Saltzman JR, Shaikat A, Wang A, Cash B. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jul;80(1):28-33
- Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* 1985;253:3576-81

- Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413-25
- ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Acosta R, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli R, Faulx AL, Fonkalsrud L, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Cash B. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2014 Jul;80(1):28-33
- Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2012;116:522-38
- Rucker L, Frye EB, Staten MA. Usefulness of screening chest roentgenograms in preoperative patients. *JAMA* 1983;250:3209-11
- Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2006;97:1103-6
- Vargo JJ, DeLegge MH, Feld AD, et al. Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76:e1-25
- Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68:815-26
- Smallwood JA. Use of blood in elective general surgery: an area of wasted resources. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:868-70
- Faris PM, Spence RK, Larholt KM, et al. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999;22:s135-40
- Campbell IT, Gosling P. Preoperative biochemical screening. *BMJ* 1988;297:803-4
- Johnson H Jr, Knee-Ioli S, Butler TA, et al. Are routine preoperative laboratory screening tests necessary to evaluate ambulatory surgical patients? *Surgery* 1988;104:639-45
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–909

- Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: Diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464–6
- Il Reprocessing in Endoscopia Digestiva: criticità e strumenti per la sicurezza del percorso.'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, in collaborazione col Centro Regionale per il Rischio Clinico Accessibile all'indirizzo www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2013/doc_ars_70_2013_ok.pdf
Ultimo accesso 20 gennaio 2015
- Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. 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
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki M, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-1872
- Leufkens AM, van Oijen MGH, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012;44:470-475
- Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT., Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-28
- Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011;8:554-564
- Rex DK, Hewett DG, Raghavendra M, Chalasani N. The impact of videorecording on the quality of colonoscopy performance: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2312-2317
- Coe SG, Panjala C, Heckman MG, Patel M, Qumseya BJ, Wang YR, Dalton B, Tran P, Palmer W, Diehl N, Wallace MB, Raimondo M. Quality in colonoscopy reporting: an assessment of compliance and performance improvement. *Dig Liver Dis* 2012;44(8):660-664
- Berzin TM. Endoscopic sedation training in gastroenterology fellowship. *Gastrointest Endosc* 2010;71:597-599
- Cohen LB, Ladas SD, Vargo JJ et al. Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:425-442

- Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol* 2010;16:2451-2457
- Fanti L, Agostoni M, Gemma M et al. Remifentanyl vs. meperidine for patient-controlled analgesia colonoscopy: a randomized double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1119-1124
- John K Triantafyllidis, Emmanuel Merikas, Dimitrios Nikokakis and Apostolos E.Papalois. Sedation in gastrointestinal endoscopy: Current issues. *World J Gastroenterol* 2013 January 28; 19(4): 463-481
- Sung-Hoon Moon Sedation Regimens for Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Endosc* 2014;47:135-140
- Lanza G., Messerini L, Gaffa R., Risio M. Colorectal tumors the histology report. *Dig Liv Dis* 2011 suppl 4:344-355
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-94
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT et al., editors. *World Health Organization classification of tumours. WHO. Classification of tumors of the digestive system*. Lyon, France: IARC Press; 2010, pp. 131-146
- Plumb AA, Halligan S, Taylor SA, Burling D, Nickerson C, Patnick J. CT colonography in the English Bowel Cancer Screening Programme: national survey of current practice. *Clin Radiol*. 2013;68:479-87
- Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Atkin W; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients(SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013;381:1185-93
- Neri E, Halligan S, Hellström M, Lefere P, Mang T, Regge D, Stoker J, Taylor S, Laghi A; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2013 ;23:720-9
- Sali L, Grazzini G, Carozzi F, et al. Screening for colorectal cancer with FOBT, virtual colonoscopy and optical colonoscopy: study protocol for a randomized controlled trial in the Florence district (SAVE study). *Trials*. 2013 Mar 15;14:74
- Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, Glick SN, Laghi A, Macari M, McFarland EG, Morrin MM, Pickhardt PJ, Soto J, Yee J;

Working Group on Virtual Colonoscopy. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005;236:3-9

- ASC Quality Collaboration Endoscope Reprocessing Toolkit 2012 Accessibile all'indirizzo <http://www.ascquality.org/endoscopereprocessingtoolkit.cfm> Ultimo accesso 20 gnaio 2015
- Cosentino F, Battaglia G, Ricci E. La gestione del rischio tecnico e biologico. In: Il libro bianco dell'endoscopista: a cura di Riccardo Marmo, Maria Grazia Mortilla e Giuliano Bedogni, 2004 Ed. Area Qualità s.r.l., Milano
- Zorzi M., Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore C e gruppo di lavoro sugli indicatori GISCoR. Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori coloretali. *Epidemiologia e Prevenzione* Anno 31(6) Novembre-Dicembre 2007 Supplemento 1.
- Schoenfeld PS and Cohen J. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy. [Tech Gastrointest Endosc. Apr 2013; 15\(2\): 59-68](#)
- Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T. ESGE Quality assurance in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) *Endoscopy* 2012; 44: 957-968
- Hassan C, Giorgi Rossi P, [Camilloni L](#) et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):929-40
- A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 63 (7):894-909

Raccomandazioni per lo screening oncologico organizzato. Informazione in pillole

- I programmi di screening devono essere dotati di adeguate risorse in termini di hardware e software informatico.

- Tutte le fasi del percorso dalla lettera di invito fino all'eventuale indicazione al trattamento devono essere monitorate con indicatori di processo e di esito.
- Il personale coinvolto a vario titolo durante il percorso deve avere specifica formazione in ambito di screening e deve essere monitorato sistematicamente con indicatori di performance che ne garantiscano la qualità professionale.

Informazioni in pillole per lo screening mammografico

- Fascia 50-74 anni: screening mammografico biennale, doppia proiezione, doppia lettura.
- Fascia 45-49 anni: screening mammografico annuale, doppia proiezione, doppia lettura.
- L'applicazione di protocolli di screening personalizzati, l'uso della tomosintesi e dell'ecografia come test di screening primari devono essere realizzati in contesti di ricerca o nell'ambito di progetti pilota e devono essere sottoposti ad un monitoraggio strutturato e sistematico con la raccolta puntuale ed informatizzata di tutti gli elementi necessari per valutarne l'efficacia e la fattibilità.
- Stante la peculiarità di percorso standardizzato secondo logiche di sorveglianza attiva, il programma di screening può essere il contesto adatto per il follow up strumentale delle donne operate per carcinoma mammario e quello delle donne in sorveglianza per rischio eredo-familiare.

Informazioni in pillole per lo screening cervicale

- Fascia 25-34 anni: screening con Pap test ad intervallo triennale. Test HPV di triage nelle citologie con risultato ASC-US. Nelle citologie ASC-US con test HPV positivo e nelle citologie > ASC-US indicato l'approfondimento colposcopico. Controllo con test HPV ad un anno nelle citologie ASC-US e test HPV negative. Ripetizione del Pap test raccomandata solo nel caso di Pap test inadeguato. Nelle citologie ASC-US con test HPV positivo e nelle citologie > ASC-US indicato l'approfondimento colposcopico.

- Fascia 35-64 anni: screening cervicale con test HV ad intervallo quinquennale Pap test di triage nelle donne con test HPV positivo. Donne con test HPV positivo e Pap test \geq ASC-US indicato l'approfondimento colposcopico. Raccomandato il controllo con test HPV ad un anno nelle donne con test HPV positivo e Pap test negativo.
- Indipendentemente dall'età, è raccomandato l'utilizzo del test HPV per il monitoraggio delle citologie anormali con colposcopia negativa per lesioni CIN1 e più.
- Fortemente sconsigliato il co-testing con Pap test e test HPV per lo screening primario del carcinoma cervicale.
- L'utilizzo di biomarcatori molecolari di specificità (ad esempio genotipizzazione HPV, iperespressione Proteina p16^{ink4a}) non è attualmente raccomandato e deve essere circoscritto in ambito di progetti di ricerca.
- In previsione del futuro accesso allo screening delle coorti di vaccinate contro ceppi HPV 16 e 18 è necessario che si realizzi la massima integrazione informatizzata degli archivi vaccinali e di quelli di screening.

Informazioni in pillole per lo screening colo-rettale

- Fascia 50-70 anni: screening con test per la ricerca occulto fecale di tipo immunochimico (FIT) ad intervallo biennale. Soggetti con FIT positivo devono essere indirizzati a colonscopia totale.
- Fascia 50-70 anni: screening con sigmoidoscopia flessibile (FS) all'età di 58-60 anni una volta nella vita o ad intervallo non inferiore a 10 anni. Soggetti con almeno un adenoma ad alto rischio (adenoma con diametro \geq di 10 mm o con displasia di alto grado o con componente villosa $>20\%$ o con 3 o più adenomi o con almeno 5 polipi iperplastici prossimali al retto) devono essere indirizzati a colonscopia totale.

- Al momento non ci sono sufficienti evidenze di costo efficacia relative al ruolo della colongrafia TC (CTC), della colonscopia ottica e dei markers molecolari come test di screening primari.
- Strategie combinate di FIT e FS o CTC per specifiche sottoclassi di popolazione (ad esempio non aderenti al FIT) devono essere valutate nell'ambito di studi pilota.
- I laboratori che processano il FIT devono essere sottoposti ad adeguati controlli di qualità interna ed esterna.
- Esami umorali e strumentali precolonscopici non sono raccomandati per la popolazione generale e devono essere richiesti solo in specifiche patologie cliniche.
- La somministrazione di preparazioni intestinali a base di NaP non è da raccomandare come preparazione di prima scelta.
- Per limitare controlli endoscopici inappropriati e troppo ravvicinati nel tempo, è raccomandabile effettuare il follow up endoscopico di adenomi metacroni nell'ambito dello stesso programma di screening organizzato in sintonia con criteri di sorveglianza attiva.