



## Quarto Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening

A cura di *Marco Rosselli Del Turco* e *Marco Zappa*

*Francesco Schittulli*  
Presidente Nazionale  
Legg Italiana per la Lotta contro i Tumori

Comitato Tecnico/Scientifico  
*Antonio Federici*  
*Carlo Naldoni*  
*Eugenio Paci*  
*Nereo Segnan*  
*Marcello Vettorazzi*  
*Marco Zappa*

Progetto grafico  
RovaiWeber design

Stampa  
ABC Tipografia  
di Firenze

*Liana Bonfrisco*  
Coordinamento editoriale

### Autori

*Aldo Ancona*, *Coordinamento Commissione Salute Regione Toscana*  
*Bruno Andreoni*, Istituto Europeo di Oncologia, Milano  
*Claudio Angeloni*, ASL di Teramo  
*Emanuela Anghinoni*, Osservatorio Epidemiologico, ASL di Mantova  
*Paola Armaroli*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Diego Baiocchi*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Alessandra Barca*, Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio, Roma  
*Donatella Beccati*, Dipartimento di Sanità, AUSL Ferrara  
*Alberto Bellomi*, Anatomia Patologica, Ospedale di Mantova  
*Simonetta Bianchi*, Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, AOU Careggi, Firenze  
*Luigi Bisanti*, ASL Città di Milano  
*Rita Bordon*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Piero Borgia*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Angela Brachini*, Coordinamento Screening, ASL di Viterbo  
*Silvia Brezzi*, Coordinamento Screening, ASL di Viterbo  
*Rossella Burani*, ASL Provincia Milano 1  
*Maria Cristina Carpanelli*, AUSL Ferrara  
*Maria Paola Cariaggi*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Donato Casella*, Clinica Chirurgica I, AOU Careggi, Firenze  
*Roberta Castagno*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Guido Castiglione*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Luigi Cataliotti*, Clinica Chirurgica I, AOU Careggi, Firenze  
*Silvia Cecchini*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Stefano Ciatto*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Americo Colamartini*, AUSL Forlì  
*Ciriaco Consolante*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Dario Consonni*, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano  
*Paolo Dalla Palma*, Ospedale Generale, Trento  
*Dino Davi*, AUSL Ferrara  
*Vito Distante*, Clinica Chirurgica I, AOU Careggi, Firenze  
*Andrea Ederle*, Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Z. Manani, S. Bonifacio, Verona  
*Gennaro Esposito*, Coordinamento Screening, ASL di Viterbo  
*Fabio Falcini*, Registro Tumori della Romagna, Forlì  
*Patrizia Falini*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Antonio Federici*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio

*Alba Carola Finarelli*, Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna  
*Flavia Foca*, Registro Tumori della Romagna, Forlì  
*Francesca Francesconi*, Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna  
*Federica Gallo*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Stefano Gasperoni*, AUSL Rimini  
*Elisabetta Gentile*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Livia Giordano*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Daniela Giorgi*, ASL 2 Lucca  
*Paolo Giorgi Rossi*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Pamela Giubilato*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Carlo Alberto Goldoni*, AUSL Modena  
*Grazia Grazzini*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Donato Greco*, *Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria e Direttore Operativo CCM, Ministero della Salute*  
*Gabriella Guasticchi*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Anna Iossa*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Rocco Maglietta*, Screening Basilicata  
*Teresa Maglione*, *Coordinamento Commissione Salute Regione Toscana*  
*Giuseppe Malfitanana*, AUSL 12 Biella  
*Ettore Mancini*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Maria Piera Mano*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte e Dipartimento Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino  
*Paola Mantellini*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Leonilde Marzolini*, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio  
*Carlo Naldoni*, Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna  
*Eugenio Paci*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Giovanni Pagano*, AUSL Roma H, Albano Laziale (Roma)  
*Paola Piccini*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Renato Pizzuti*, Osservatorio Epidemiologico della Regione Campania  
*Enzo Polla*, Anatomia Patologica, Ospedale di Trento  
*Antonio Ponti*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Stefania Prandini*, Direzione Regionale Sanità e Servizi Sociali Regione dell'Umbria  
*Donella Puliti*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Patrizio Raggi*, Coordinamento Screening, ASL di Viterbo  
*Alessandra Ravaoli*, Registro Tumori della Romagna, Forlì  
*Mauro Risio*, Istituto per le Ricerche e la Cura del Cancro, Candiolo (Torino)  
*Guglielmo Ronco*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Marco Rosselli Del Turco*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Tiziana Rubeca*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Antonio Russo*, ASL Città di Milano  
*Priscilla Sassoli de' Bianchi*, Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione Emilia-Romagna  
*Aurora Scalisi*, Screening Citologico, Catania  
*Patrizia Schincaglia*, Centro Prevenzione Oncologica, AUSL Ravenna  
*Francesco Schittulli*, *Presidente Nazionale Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori*  
*Nereo Segnan*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Carlo Senore*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Monica Serafini*, Centro Prevenzione Oncologica, AUSL Ravenna  
*Valeria Stefanini*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Mario Taffurelli*, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Anestesiologiche, Chirurgia d'Urgenza, Università di Bologna  
*Enrica Tidone*, ASL Città di Milano  
*Antonio Tomaino*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Mariano Tomatis*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Leonardo Ventura*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Viviana Vergini*, Centro Prevenzione Oncologica Piemonte, Torino  
*Marcello Vettorazzi*, Registro Tumori del Veneto, Padova  
*Carmen Visioli*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Renza Volante*, O.I.R.M. Sant'Anna, Torino  
*Federica Zangirolami*, Centro Prevenzione Oncologica, AUSL Ravenna  
*Loris Zanier*, Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Friuli-Venezia Giulia  
*Marco Zappa*, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze  
*Manuel Zorzi*, Registro Tumori del Veneto, Padova

# Indice

|   |    |
|---|----|
| <b>Presentazione</b>  | 7  |
| <b>F. Schittulli</b>  |    |
| <b>Introduzione</b>   | 8  |
| <i>M. Rosselli Del Turco, M. Zappa</i>  |    |
| Le iniziative del CCM per la prevenzione oncologica: il ruolo dell'Osservatorio Nazionale Screening - <i>D. Greco</i> | 10 |
| Osservatorio Nazionale Screening: evoluzioni ed opportunità - <i>T. Maglione, A. Ancona</i>                           | 13 |

## I PROGRAMMI

|  |    |
|--|----|
| Lo screening mammografico in Italia: survey 2003-2004<br><i>D. Giorgi, L. Giordano, L. Ventura, D. Puliti, P. Piccini, E. Paci</i> | 16 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| Trend temporali di alcuni indicatori dei programmi di screening mammografico in Italia: 1996-2003<br><i>L. Giordano, D. Giorgi, P. Piccini, V. Stefanini, R. Castagno, C. Senore</i> | 28 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia<br><i>G. Ronco, P. Giubilato, C. Naldoni, M. Zorzi, E. Anghinoni, A. Scalisi, P. Dalla Palma, L. Zanier, A. Federici, C. Angeloni, S. Prandini, R. Maglietta, E. Mancini, R. Pizzuti, A. Iossa, N. Segnan, M. Zappa</i> | 42 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| Lo screening colorettrale in Italia: survey 2004 - <i>M. Zorzi, G. Grazzini, C. Senore, M. Vettorazzi</i> | 58 |
|---|----|

## LA QUALITÀ

|   |    |
|---|----|
| I dati della Survey Nazionale sulla qualità del 2° livello screening per il cervicocarcinoma<br><i>R. Volante, G. Ronco</i> | 74 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| Il "Progetto SQTM" sulla qualità della diagnosi e della terapia entro i programmi di screening: risultati degli indicatori 2003<br><i>A. Ponti, M.P. Mano, V. Distante, M. Taffurelli, C. Naldoni, F. Zangirolami, M. Vettorazzi, M. Zorzi, G. Pagano, A. Federici, D. Baiocchi, R. Bordon, M. Tomatis, P. Mantellini, L. Cataliotti, M. Rosselli Del Turco, N. Segnan</i> | 84 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| Esperienze di controllo di qualità in mammografia: la valutazione dei carcinomi di intervallo in alcuni programmi italiani<br><i>S. Ciatto, R. Burani, M. Vettorazzi</i> | 98 |
|--|----|

## LE RISORSE L'ORGANIZZAZIONE LA COMUNICAZIONE

|  |     |
|--|-----|
| L'organizzazione dei programmi di screening colorettrale in Italia<br><i>A. Ravaoli, F. Foca, G. Grazzini, C. Senore, P. Sassoli de' Bianchi, C. Naldoni, F. Falcini</i> | 104 |
|--|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Le site visit nella Regione Toscana - <i>P. Mantellini, M. Rosselli Del Turco, S. Bianchi, M. P. Cariaggi, G. Castiglione, D. Casella, S. Cecchini, S. Ciatto, V. Distante, E. Gentile, A. Iossa, G. Grazzini, T. Rubeca, C. Visioli</i> | 110 |
|--|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Sistema di sorveglianza dei programmi di screening della Regione Emilia-Romagna: l'esperienza delle site visit<br><i>C. Naldoni, P. Sassoli de' Bianchi, A. Ravaoli, A. Colamartini, M. Serafini, C.A. Goldoni, F. Francesconi, F. Falcini, A.C. Finarelli</i> | 116 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| Il programma di gestione del rischio clinico nello screening mammografico<br><i>A. Federici, L. Marzolini, C. Consolante, A. Barca, D. Baiocchi, P. Borgia, G. Guasticchi</i> | 122 |
|---|-----|

## LA RICERCA

|  |     |
|--|-----|
| Stato di avanzamento dello studio RiBES (Rischi e Benefici della Ecografia di Screening)<br><i>L. Bisanti, A. Russo, E. Tidone, P. Falini, M. Rosselli Del Turco, M. Zappa</i> | 132 |
|--|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Caratterizzazione della popolazione afferente ai programmi di screening mammografico: risultati preliminari dello studio FRiCaM (Fattori di Rischio per il Cancro della Mammella)<br><i>L. Bisanti, A. Russo, M. Rosselli Del Turco, A. Ponti, N. Segnan, M. Zappa</i> | 136 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| La presentazione del tumore della mammella alla diagnosi e il trattamento chirurgico. Risultati preliminari del Progetto IMPATTO - Gruppo IMPATTO | 140 |
|---|-----|

|   |     |
|---|-----|
| La ricerca del papillomavirus come test primario per lo screening cervicale - <i>G. Ronco</i> | 146 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Studio sulla frequenza del tumore della cervice in donne sopra i 50 anni<br><i>P. Armaroli, F. Gallo, E. Anghinoni, D. Beccati, A. Bellomi, S. Brezzi, M.P. Cariaggi, M.C. Carpanelli, S. Ciatto, D. Consonni, P. Dalla Palma, D. Davi, P. Giorgi Rossi, A. Iossa, E. Mancini, C. Naldoni, E. Polla, P. Raggi, G. Ronco, P. Schincaglia, M. Serafini, A. Tomaino, V. Vergini, L. Zanier, N. Segnan</i> | 150 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| Indagine Campionaria sull'uso del Pap-test nella Provincia di Viterbo<br><i>S. Brezzi, P. Giorgi Rossi, G. Esposito, A. Brachini, P. Raggi, A. Federici</i> | 154 |
|---|-----|

|   |     |
|---|-----|
| Lo Studio SCORE, Screening COlon REtto - <i>N. Segnan, C. Senore, B. Andreoni, L. Bisanti, G. Castiglione, A. Ederle, S. Gasperoni, G. Grazzini, G. Malfitana, M. Risio, M. Zappa e il gruppo di lavoro SCORE</i> | 162 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Referenti dei Programmi di Screening mammografico, citologico e colorettrale | 168 |
|--|-----|

I PROGRAMMI

LA QUALITÀ

LE RISORSE L'ORGANIZZAZIONE LA COMUNICAZIONE

LA RICERCA

## Stato di avanzamento dello studio RiBES (Rischi e Benefici della Ecografia di Screening)

a cura di

Luigi Bisanti, Antonio Russo, Enrica Tidone, Patrizia Falini, Marco Rosselli Del Turco, Marco Zappa

Nelle precedenti edizioni di questo *Rapporto* è stato descritto il protocollo dello studio RiBES e sono stati riportati alcuni dati preliminari di attività. Si rinvia, pertanto, alle pubblicazioni menzionate per la descrizione dettagliata delle premesse, degli obiettivi e del disegno dello studio. In questa sede, prima di illustrare i risultati preliminari di alcune analisi parziali, ci limitiamo a ricapitolare gli aspetti salienti del progetto. L'obiettivo principale dello studio *Rischi e Benefici della Ecografia di Screening* (RiBES) è la definizione in termini quantitativi dei vantaggi e degli svantaggi prodotti dall'aggiunta dell'ecografia della ghiandola mammaria e della visita clinica senologica alla procedura convenzionale di screening basata sul solo esame mammografico, nella popolazione di donne a maggior rischio di cancro della mammella per elevata densità mammaria. Il disegno di RiBES è quello di un *trial* controllato e randomizzato (Figura 1); l'indicatore principale di efficacia è il numero di casi di intervallo nei due gruppi posti a confronto che vengono di seguito convenzionalmente indicati come:

M = gruppo di controllo sottoposto alle usuali procedure di screening mammografico;  
MES = gruppo di intervento al quale oltre alla mammografia di screening viene anche praticata una ecografia della ghiandola mammaria e una visita clinica senologica.

Sono stati considerati altri indicatori precoci di efficacia al fine di disporre di risultati preliminari in tempi ragionevolmente brevi. Collaborano al pro-

getto i programmi di screening mammografico di Milano (centro coordinatore), Firenze, Grosseto, Lucca, Pisa, Bologna, Forlì, Ravenna e Reggio Emilia. La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori finanzia il progetto.

A Milano il reclutamento è iniziato nel mese di Luglio del 2003, a Firenze nel mese di Dicembre 2003, alcuni degli altri centri hanno avviato il reclutamento nel corso del 2004 mentre altri si accingono ad avviare il reclutamento in questi ultimi mesi del 2005.

Alla fine del mese di settembre 2005 risultano essere state reclutate complessivamente 6.777 donne nel braccio di intervento, 6.099 delle quali presso il centro di Milano. Sono riportati di seguito i risultati di alcune analisi condotte sui dati del centro di Milano aggiornati al 30 Settembre 2005. I sei centri di screening che a Milano collaborano con il progetto RiBES eseguono circa l'80% delle mammografie del Programma di Screening Mammografico della ASL Città di Milano.

Nel periodo di attività considerato (Luglio 2003 – Settembre 2005) nelle sei strutture sono state sottoposte al test di screening mammografico 94.206 donne; di queste 42.740 hanno fornito il consenso informato alla partecipazione allo studio. In Tabella 1 è riportata la distribuzione per classi di densità mammografica delle donne che hanno dato il consenso, di quelle che non lo hanno dato e di quelle per le quali non è stato rilevato. Non sono apprezzabili differenze di rilievo tra i diversi gruppi di donne.

Tabella 1: Distribuzione della densità mammografica per consenso alla partecipazione delle 94.206 donne con mammografia eseguita nei sei centri di Milano che aderiscono a RiBES

| Densità       | consenso      |            |               |            |               |            | Totale        |
|---------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
|               | sì            |            | no            |            | non rilevato  |            |               |
|               | n             | %          | n             | %          | n             | %          |               |
| adiposo       | 3.978         | 9,3        | 1.871         | 10,1       | 1.647         | 5,0        | 7.496         |
| < 25%         | 15.674        | 36,7       | 6.918         | 37,3       | 9.847         | 29,9       | 32.439        |
| 25-75%        | <b>19.026</b> | 44,5       | 7.836         | 42,3       | 10.837        | 32,9       | 37.699        |
| > 75%         | <b>2.730</b>  | 6,4        | 1.272         | 6,9        | 1.270         | 3,9        | 5.272         |
| non rilevato  | 1.332         | 3,1        | 637           | 3,4        | 9.331         | 28,3       | 11.300        |
| <b>Totale</b> | <b>42.740</b> | <b>100</b> | <b>18.534</b> | <b>100</b> | <b>32.932</b> | <b>100</b> | <b>94.206</b> |

Tabella 2: Esito della visita senologica e dell'ecografia nelle 5.324 donne del braccio MES con mammografia negativa

| Esito ecografia   | esito visita |           | Totale       |
|-------------------|--------------|-----------|--------------|
|                   | negativo     | sospetto  |              |
| Negativo          | 3.760        | <b>1</b>  | 3.761        |
| Benigno           | 1.440        | <b>4</b>  | 1.444        |
| Dubbio            | <b>69</b>    | <b>6</b>  | 75           |
| Sospetto/Positivo | <b>1</b>     | <b>3</b>  | 4            |
| In corso          | -            | -         | 40           |
| <b>Totale</b>     | <b>5.270</b> | <b>14</b> | <b>5.324</b> |

Le circa 21.756 donne eleggibili per lo studio (densità >25% e consenso alla partecipazione) sono state randomizzate nei due bracci dello studio; sono state destinate al braccio M (controllo) 11.176 soggetti e al braccio MES (intervento) 10.580 soggetti.

Limitazioni organizzative ed una insufficiente dotazione di risorse economiche hanno impedito il reclutamento di tutte le 10.580 donne. È stata data priorità di ingresso nel braccio MES a tutte le donne con mammografia di screening sospetta, a tutte le donne con densità mammografica >75% e ad un campione casuale delle restanti donne randomizzate nel braccio MES. Il reclutamento sarà completato appena saranno disponibili le risorse

necessarie. I risultati di seguito riportati non risentono della priorità di reclutamento assegnata alle donne con mammografia non negativa perché sono riferiti solo ai sottogruppi di soggetti con mammografia negativa. Inoltre il completamento del reclutamento escluderà qualsiasi effetto di selezione.

Al 30 Settembre 2005 risultavano quindi reclutate 11.141 donne nel gruppo di controllo e 6.099 donne nel gruppo di intervento.

La mammografia di screening è stata negativa in 5.324 e non negativa in 775 donne effettivamente reclutate nel braccio MES.

Pur essendo prematuro effettuare confronti fra i due bracci è già possibile fornire alcuni dati sugli

esiti delle sessioni MES nelle donne con mammografia negativa e confrontarli con quelli rilevati dalle donne con mammografia negativa del braccio M. La Tabella 2 riporta la distribuzione dei 5.324 soggetti MES per esito dell'esame ecografico e per esito dell'esame clinico.

Ottantaquattro donne che, per negatività del test di screening, sarebbero state rinviate ad un successivo controllo mammografico dopo due anni sono state invece, per non negatività della visita senologica o dell'esame ecografico, avviate ad ulteriori accertamenti diagnostici. L'esito dell'assessment diagnostico del secondo livello di screening è riportato in Tabella 3.

Tabella 3: Esito dell'assessment diagnostico del secondo livello di screening sui soggetti MES +

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| rifiuto dell'assessment | 7         |
| negativo                | 31        |
| richiamo precoce        | 33        |
| positivo                | 13        |
| <b>Totale</b>           | <b>84</b> |

Tabella 4: Esito dell'esame istologico del campione biptico o del pezzo chirurgico dei 13 soggetti positivi all'assessment

|               |           |
|---------------|-----------|
| non eseguito  | 2         |
| negativo      | 1         |
| benigno       | 6         |
| ca invasivo   | 4         |
| <b>Totale</b> | <b>13</b> |

L'esito dell'esame istologico del campione biptico o del pezzo chirurgico dei 13 soggetti positivi

all'assessment è riportato in Tabella 4. Nella Tabella 5 sono posti a confronto alcuni indicatori precoci di processo rilevati nel gruppo MES e nel gruppo M.

Tabella 5: Frequenza relativa di alcuni indicatori precoci di processo nel gruppo MES e nel gruppo M

| Rate (‰)               | M    | MES  |
|------------------------|------|------|
| recall *               | 7,1  | 7,5  |
| FNAC                   | 5,2  | 12,0 |
| Biopsy                 | 1,7  | 3,3  |
| Surgery rate           | 5,8  | 7,8  |
| Early recall (12 mesi) | 24,4 | 31,5 |
| Early recall (6 mesi)  | 6,9  | 19,0 |

\* rate %

Non è ancora possibile derivare conclusioni, per quanto preliminari, dai dati sopra riportati considerata l'insufficienza delle osservazioni fino ad ora condotte e la mancata disponibilità di informazioni sull'outcome principale (cancro di intervallo). Tuttavia è possibile soffermare l'attenzione sull'incremento della detection rate prodotta dal ricorso alla tripla mammografia-ecografia-esame clinico come test di screening:

$$4/5.324 = 0,7 \%$$

che, a meno di smentite derivanti dall'analisi comparata della sopravvivenza, potrebbe essere considerato un vantaggio della procedura in sperimentazione. A ciò si contrappone l'andamento in crescita di alcuni degli indicatori di processo che, senza dubbio, costituiscono uno svantaggio della nuova procedura sia per i costi sia per l'invasività e per i possibili effetti iatrogeni.

Figura 1: Diagramma di flusso dello studio

