



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

Presentazione	7
F. Schittulli	
Introduzione	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 <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 <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 <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 <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 <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 <i>S. Ciatto, R. Burani, M. Vettorazzi</i>	98
--	----

LE RISORSE L'ORGANIZZAZIONE LA COMUNICAZIONE

L'organizzazione dei programmi di screening colorettrale in Italia <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 <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 <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) <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) <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 <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 <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

I dati della Survey Nazionale sulla qualità del 2° livello screening per il cervicocarcinoma

a cura di

Renza Volante, Guglielmo Ronco

La valutazione della qualità degli approfondimenti diagnostici e del trattamento costituisce una parte essenziale della *Quality Assurance* e della valutazione di processo dello screening. Anche in presenza di una buona qualità della citologia lo screening non sarà in grado di prevenire la comparsa di tumori invasivi se le lesioni pre-invasive rilevanti non vengono individuate nelle fasi di approfondimento diagnostico – colposcopia e biopsia – e trattate adeguatamente. Esiste inoltre la necessità di limitare i costi economici e soprattutto umani. Per questo ha grande importanza evitare il sovra-trattamento, in particolare di lesioni non destinate e progredire verso il cancro invasivo.

Indicatori legati alla valutazione dell'approfondimento diagnostico e del trattamento erano inclusi nel "Manuale" sulla valutazione di processo elaborato dal GISCi (Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma) (Ronco et al., 1999) e successivamente adottati nelle raccomandazioni nazionali (Commissione Oncologica Nazionale, 1996; Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano, 2001). Inoltre, il gruppo sul "2° livello" del GISCi ha pubblicato e diffuso in traduzione italiana autorizzata dagli Editori le linee guida sulla colposcopia formulate dal NHSCSP (National Health Service, Cervical Screening Programmes) (NHSCSP, 1996; GISCi, 2000).

Una sezione orientata alla valutazione del 2° livello e del trattamento, concordata tra il gruppo "organizzazione e valutazione" ed il gruppo "2° livello" su proposta di quest'ultimo, è stata inserita, a partire dal 1999, come parte del questionario utilizzato per le survey condotte dal GISCi per la valu-

tazione di processo dello screening cervicale. Sono state raccolte, per ogni programma, tabelle standard di dati aggregati, riguardanti la correlazione tra *grading* colposcopico e istologia, il tipo di trattamento effettuato per diagnosi istologica, la corrispondenza tra istologia pre- e post-trattamento ed alcuni approfondimenti sui trattamenti escisionali.

Sono stati pubblicati primi dati relativi alla correlazione colpo-istologica e ai trattamenti ottenuti nel corso della survey condotta nel 2003 (Volante e Ronco, 2004).

Vengono qui riportati gli stessi dati ottenuti nel corso della survey condotta nel 2004 e relativa alle donne invitate nel 2003. I dati sulla compliance alla colposcopia, che sono stati raccolti fin dalla prima survey, sono contenuti nella sezione generale sugli indicatori di processo per lo screening cervicale (Ronco et al, 2005).

I programmi che hanno fornito dati per queste sezioni sono elencati alla Tabella 1.

DIAGNOSI IN COLPOSCOPIA

Le diagnosi colposcopiche sono state schematizzate seguendo la classificazione Internazionale IFCPC, come indicato dalle linee guida nazionali del 1996 e 2001, in atto nel periodo in cui è iniziata l'indagine e corrispondente al risultato dei lavori del Comitato Internazionale svoltisi a Roma nel 1990 (Stafl e Wilbanks, 1991).

Si sono pertanto richiesti dati sulle diagnosi colposcopiche secondo il seguente schema e richiedendo di riportare solo quella più elevata:

a - reperti colposcopici normali

b - reperti colposcopici anormali di grado 1

Tabella 1: Programmi che hanno risposto alle sezioni su trattamento e correlazione colpo-istologica

Programma	Trattamenti	Correlazione <i>grading</i> colposcopico istologia	Programma	Trattamenti	Correlazione <i>grading</i> colposcopico istologia
Abruzzo			Piemonte		
TERAMO	sì	sì	TORINO	sì	sì
Valle d'Aosta			VERCELLI	sì	sì
AOSTA	sì	sì	CUNEO	sì	no
Basilicata			ASTI	sì	sì
BASILICATA	no	sì	MONCALIERI	sì	sì
Campania			Toscana		
NAPOLI 4	sì	sì	PISA	sì	no
NAPOLI 5	no	sì	PRATO	sì	no
Emilia-Romagna			SIENA	sì	no
BOLOGNA NORD	sì	sì	VIAREGGIO	sì	no
BOLOGNA (EX SUD)	sì	sì	PISTOIA	sì	no
BOLOGNA CITTA'	sì	sì	LIVORNO	sì	no
FERRARA	sì	sì	GROSSETO	sì	no
FORLÌ	sì	sì	FIRENZE	sì	sì
MODENA	sì	sì	VIAREGGIO	sì	no
RAVENNA	sì	sì	SIENA	sì	no
REGGIO EMILIA	sì	sì	Veneto		
RIMINI	sì	sì	ULSS 1 BELLUNO	sì	sì
IMOLA	sì	sì	ULSS 2 FELTRE	sì	no
Friuli-Venezia Giulia	sì	sì	ULSS 3 BASSANO d/GRAPPA	sì	sì
Lazio			ULSS 4		
ROMA C	sì	sì	ALTO VICENTINO	sì	sì
ROMA D	sì	no	ULSS 5 OVEST VICENTINO	sì	sì
VITERBO	sì	sì	ULSS 6 VICENZA	sì	sì
Lombardia			ULSS 7 PIEVE DI SOLIGO	sì	sì
MANTOVA	sì	no	ULSS 8 ASOLO	sì	no
Umbria			ULSS 9 TREVISO	sì	sì
CITTA' DI CASTELLO	sì	no	ULSS 10		
Sicilia			VENETO ORIENT.	sì	no
TRAPANI	sì	no	ULSS 13 MIRANO	sì	sì
Piemonte			ULSS 14		
ALESSANDRIA	sì	sì	CHIOGGIA	sì	sì
RIVOLI	sì	sì	ULSS 16 PADOVA	sì	sì
NOVARA	sì	sì	ULSS 17 ESTE	sì	sì
RIVOLI	sì	sì	ULSS 18 ROVIGO	sì	sì
			ULSS 19 ANDRIA	sì	no
			ULSS 20 VERONA	sì	sì
			ULSS 21 LEGNAGO	sì	no

c - reperti colposcopici anormali di grado 2
 d - vasi atipici
 e - sospetto carcinoma colposcopico francamente invasivo
 f - colposcopia insoddisfacente.

I reperti colposcopici miscelanei, qualora non impedenti una delle precedenti diagnosi non vengono considerati, qualora impedenti confluiscono nella diagnosi di colposcopia insoddisfacente.

Per questa sezione ogni colposcopia è stata considerata come un'unità statistica anche in caso di presenza di colposcopie ripetute sulla stessa donna. In caso di biopsie multiple nel corso della stessa colposcopia si è richiesto di riportare l'esito istologico di più alto grado.

Per questi motivi, oltre che per il diverso numero di programmi che non hanno risposto, il totale delle diagnosi istologiche considerate non corrisponde a quello considerato nella sezione sul trattamento.

Hanno fornito dati 40 programmi organizzati (vs 30 della survey precedente). Vengono riportati dati relativi a 12.901 colposcopie.

La Tabella 2 riporta la distribuzione delle diagnosi colposcopiche e delle diagnosi istologiche corrispondenti.

Come nella survey precedente la gran parte dei casi esaminati in colposcopia (8.072, il 62,6%) ha avuto un reperto colposcopico del tutto normale o insoddisfacente. Questo corrisponde all'utilizzo allargato della colposcopia in molti programmi, con possibilità di invio oltre che delle donne con lesioni citologicamente positive o *borderline* ASCUS/AGUS anche di altri casi con Atipie Cellulari Reattive (ACR) da flogosi ripetute o citologici inadeguati ripetuti/persistenti, che hanno una probabilità molto ridotta (0,29%) di avere lesioni di alto grado (Ronco et al., 2005).

È stata eseguita almeno una biopsia nel corso di 6.551 colposcopie.

Sono state eseguite 957 biopsie nel corso di colposcopie classificate come "normali" (20,0% delle stesse). È presumibile che i prelievi riguardino l'endocervice o la sede endocervicale perigiunzionale e che siano determinati dalla gravità della citologia di invio in assenza di qualsivoglia lesione colposcopica. Di queste biopsie 241 (25,2%) hanno portato a una diagnosi istologica di CIN1 e 85 (8,9%) a una diagnosi di CIN2 o più grave.

Al contrario non è stata eseguita biopsia nel corso di colposcopie con presenza di reperti colposcopici anormali, in particolare *grading* 2 (48/832 casi, 5,8%) e vasi atipici (4/53 casi, 7,5%). I possibili moti-

vi sono il rifiuto della paziente, lo stato gravidico o particolari stati patologici della paziente necessitanti, ad esempio, di preparazione farmacologica anche per minimi interventi.

Tra le 6.551 colposcopie in cui si è eseguita biopsia 3.523 (53,8%) hanno avuto diagnosi istologica di CIN1 o più grave. Questo valore è plausibilmente spiegato, piuttosto che da carenza di specificità, dalla bassa prevalenza di lesioni tra le donne sottoposte a colposcopia (risultato dei criteri ampi di invio già evidenziati a fronte di criteri molto più restrittivi adottati in altri paesi) nonché dall'utilizzo, discusso sopra, di biopsie in colposcopie con reperto negativo. Se si prendono in esame le biopsie eseguite a donne con reperto colposcopico almeno di grado 1, il 64,6% (2.273/4.140) ha portato ad una istologia di CIN1 o più grave. Questi valori sono simili a quelli osservati nella survey precedente.

Tra 853 biopsie eseguite nel corso di colposcopie dichiarate come almeno di grado 2 l'esito istologico è stato CIN2 o più in 566 casi, pari al 66,4%. Lo standard del NHSCSP per questo parametro è $\geq 70\%$. Tenuto conto della bassa prevalenza generale di lesioni questo indica una buona specificità nell'utilizzo di queste categorie diagnostiche, anche se è da rilevare la presenza di diagnosi istologica normale nel 18,9% delle 49 colposcopie con vasi atipici sottoposte a biopsia. Questa diagnosi riferibile a lesioni istologiche di più alto grado e al carcinoma inizialmente invasivo ha una naturale bassa frequenza e, nello stesso tempo, non ha gli aspetti clinici più evidenti del carcinoma francamente invasivo. La sottostima, soprattutto, e l'omissione di riconoscimento di questo quadri può tuttavia condurre a trattamenti errati, in particolare se distruttivi, o a trattamenti inidonei che prolungano inutilmente l'iter diagnostico e terapeutico. Un indicatore di sottostima di questi quadri potrebbe essere costituito dalla proporzione di casi con istologia di adenocarcinoma *in situ* e carcinoma invasivo che sono stati classificati nella categoria G1 (20 casi sul totale di 102 diagnosi istologiche di questi gradi elevati.)

Il 42,3% (566/1.337) delle istologie di alto grado (CIN2 o più grave), corrisponde a una classificazione colposcopica G2 o più. Questo può corrispondere all'utilizzo di criteri restrittivi per le categorie colposcopiche più elevate onde mantenere, per l'appunto, un valore predittivo sufficiente in presenza di bassa prevalenza di lesioni. Peraltro a questo fa riscontro la frequente esecuzione, notata sopra, di biopsie anche in presenza di reperti colposcopici normali o di basso grado.

Tabella 2: Grading colposcopico ed esito istologico delle colposcopie effettuate da 40 programmi italiani di screening organizzato

GRADING COLPOSCOPICO	ESITO ISTOLOGICO									
	Non eseguita biopsia	Non CIN	CIN1	CIN2	CIN3	Adeno carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma squamoso invasivo	Adeno carcinoma invasivo	Totale eseguita biopsia	Totale
Giudizio colposcopico negativo con giunzione squamo-columnare evidente	3.827	631	241	45	30	6	2	2	957	4784
% sul Totale	80,0	13,2	5,0	0,9	0,6	0,1	0,0	0,0		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		65,9	25,2	4,7	3,1	0,6	0,2	0,2	100,0	
Grading g1	635	1.345	1.397	304	221	11	6	3	3.287	3922
% sul Totale	16,2	34,3	35,6	7,8	5,6	0,3	0,2	0,1		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		40,9	42,5	9,2	6,7	0,3	0,2	0,1	100,0	
Grading g2	48	111	161	155	318	11	24	4	784	832
% sul Totale	5,8	13,3	19,4	18,6	38,2	1,3	2,9	0,5		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		14,16	20,54	19,77	40,56	1,40	3,06	0,51	100,0	
Colposcopia vasi atipici	4	10	4	10	17	6	2	0	49	53
% sul Totale	7,5	18,9	7,5	18,9	32,1	11,3	3,8	0,0		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		20,4	8,2	20,4	34,7	12,2	4,1	0,0	100,0	
Sospetto carcinoma francamente invasivo	2	1	0	0	4	4	5	6	20	22
% sul Totale	9,1	4,5	0,0	0,0	18,2	18,2	22,7	27,3		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		5,0	0,0	0,0	20,0	20,0	25,0	30,0	100,0	
Altro	1.834	930	383	76	55	7	1	2	1.454	3288
% sul Totale	55,8	28,3	11,6	2,3	1,7	0,2	0,0	0,1		100,0
% sul Totale biopsie eseguite		64,0	26,3	5,2	3,8	0,5	0,1	0,1	100,0	

In conclusione, la pratica della colposcopia nei programmi di screening italiani è condizionata dai criteri ampi con cui è utilizzata e dalla conseguente bassa prevalenza di lesioni. Questo rende non applicabili standard sviluppati in altri paesi, quali il Regno Unito, dove i criteri di invio alla colposcopia sono più restrittivi e suggerisce l'opportunità di sviluppare standard nazionali.

D'altro canto questo rappresenta anche un ulteriore stimolo a migliorare ulteriormente la specificità della citologia, che peraltro è in aumento negli ultimi anni (Ronco et al., 2005) nonché a ri-considerare i criteri di invio. Una riduzione del *referral rate* mediante utilizzo di test di "triage" o l'esclusione delle categorie citologiche minori aumenterebbe il valore predittivo del *grading* colposcopico e ridurrebbe la frequenza di colposcopie normali e insoddisfacenti.

Una organizzazione del lavoro rispondente all'indicatore indiretto proposto dalle linee guida ministeriali, coincidente con lo standard NHSCSP relativo al numero di nuovi casi (positivi) all'anno esaminati per colposcopista (almeno pari a 100) garantirebbe una maggiore capacità diagnostica per le lesioni più gravi a bassa incidenza.

GESTIONE E TRATTAMENTO DEI CASI ISTOLOGICAMENTE POSITIVI

La gestione ed il trattamento delle lesioni diagnostiche istologicamente è indirizzato da raccomandazioni nazionali, europee ed internazionali che indicano la minore mutilazione possibile della persona a parità di risultati terapeutici (American Cancer Society, 1980; Coleman et al., 1993; Commissione Oncologica Nazionale, 1996; Ronco et al., 1999; National Cancer Institute, 2003).

Le lesioni di basso grado (CIN1) dovrebbero essere trattate solamente dopo un periodo di persistenza registrato da un *follow-up* semestrale.

Le linee guida nazionali (Commissione Oncologica Nazionale, 1996; Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, 2001) indicano che il tasso di isterectomie che non dovrebbe superare il 2% dei casi di CIN2-3 e nessun caso di CIN1. Un ulteriore indicatore è fornito dal documento NHS (NHSCSP, 1996): almeno l'85% degli interventi dovrebbe essere eseguito in anestesia locale.

La *compliance* al trattamento è un altro elemento essenziale, indispensabile perché lo screening raggiunga il suo obiettivo di ridurre l'incidenza di

tumori invasivi. Le linee guida italiane indicano che essa dovrebbe essere pari o superiore al 90% dei casi con una raccomandazione al trattamento.

Per questa sezione si sono ottenuti dati da 57 programmi. L'anno precedente avevano fornito i dati 45 programmi.

In caso di trattamenti ripetuti sulla stessa donna si è considerato il primo. Il risultato istologico considerato è il peggiore precedente al trattamento.

In Tabella 3 vengono riportati i dati a disposizione relativi alle indicazioni ed al trattamento eseguito per i casi con istologia CIN1 o più. L'utilizzo dell'approccio "see and treat", cioè l'esecuzione di trattamenti in assenza di diagnosi istologica pare molto ridotto all'interno dei programmi organizzati italiani e limitato ad alcuni centri.

Gestione/trattamenti delle donne con istologia CIN1

Nel 63% dei casi è stato raccomandato il solo *follow-up*, in accordo all'indicazione di non trattare tali lesioni se non qualora persistenti. Si ha quindi una diminuzione del 10% rispetto alla precedente survey ed un ritorno ai dati relativi agli anni 1999-2000. Va inoltre notato che la percentuale di donne con CIN1 trattata varia in modo rilevante tra i centri rispondenti, con alcuni che non ne hanno trattata nessuna ed altri che ne hanno trattato la totalità o la grande maggioranza. Al di là di variazioni casuali, dovute in qualche caso ai piccoli numeri, questo indica che anche i criteri per il trattamento sono molto variabili da un centro all'altro.

Nel 13,5% dei casi (56,7% dei trattamenti eseguiti) sono state utilizzate le metodologie distruttivo-escisionali a tecnologia avanzata oggi considerate idonee a trattamenti cervico-vaginali per displasie.

Qualora trattate, la scelta dell'intervento più radicale tra i conservativi, la conizzazione-cilindrizzazione a lama fredda, necessitante di anestesia centrale o neuroassiale, compare nello 0,9% dei casi, paragonabile allo 0,6% della precedente survey.

In due casi si è ricorsi all'isterectomia, che non dovrebbe essere utilizzata per questo tipo di lesione, possibilmente per la presenza di patologia associata. La diatermocoagulazione risulta essere usata come terapia nel 9% dei casi di CIN1 (vs il 6% della survey precedente). La diatermocoagulazione (da non confondere con l'elettrofolgorazione profonda, che ha mostrato risultati pari a quelli ottenuti con la conizzazione chirurgica (Chanen e Rome, 1982) anche se è attualmente superata) non compare negli elenchi

Tabella 3: Trattamento o gestione effettuata delle lesioni individuate da 42 programmi italiani di screening organizzato

Primo trattamento	PEGGIORE ISTOLOGIA PRIMA DEL TRATTAMENTO									
	CIN1	%	CIN2	%	CIN3	%	Adenocar. in situ	%	Ca. invasivo	%
Vaporizzazione laser	79	3,7	18	2,2	11	1,4	0	0,0	0	0,0
Escissione con radiofrequenze	198	9,3	607	73,0	505	65,7	8	30,8	12	10,8
Crioterapia	1	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0
Conizzazione a lama fredda	20	0,9	43	5,2	81	10,5	4	15,4	4	3,6
Escissione a radiofrequenze + laser	4	0,2	5	0,6	4	0,5	0	0,0	0	0,0
Conizzazione Laser	4	0,2	18	2,2	41	5,3	4	15,4	3	2,7
Isterectomia	2	0,1	6	0,7	39	5,1	6	23,1	84	75,7
Diatermocoagulazione	191	9,0	22	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Altro trattamento	5	0,2	0	0,0	1	0,1	1	3,8	0	0,0
Non trattata, raccomandazione non trattamento	1.337	63,0	10	1,2	2	0,3	0	0,0	1	0,9
Non trattata, raccomandazione a trattamento da < 3 mesi	4	0,2	1	0,1	5	0,7	0	0,0	0	0,0
Non trattata, raccomandazione a trattamento da ≥ 3 mesi	31	1,5	27	3,2	22	2,9	0	0,0	0	0,0
Trattamento ignoto	247	11,6	74	8,9	57	7,4	3	11,5	7	6,3
TOTALE	2.123	100,0	831	100,0	769	100,0	26	100,0	111	100,0

delle metodiche accettabili per la terapia della CIN (American Cancer Society, 1980; Coleman et al. 1993; Coppleson et al., 1986; Walton et al., 1982; Wright et al., 2003) in quanto non raggiungente un effetto distruttivo medio tissutale sufficiente (7 mm).

Nell'11,85% dei casi il trattamento è ignoto.

Trattamento delle donne con istologia CIN2-3

Complessivamente 67 su 1.600 donne con diagnosi di CIN2-3 non sono state trattate, pari al 4,2%. Questa proporzione si riduce al 3,8% se si escludono le donne con indicazione recente (<3 mesi). Peraltro non sono disponibili notizie per l'8,2% dei casi.

Il trattamento delle lesioni di alto grado risponde alle indicazioni nazionali e internazionali relative alla minore mutilazione possibile in misura accettabile dal punto di vista professionale, a parità di risultati terapeutici.

Nell'87,9% (1.232) dei casi con trattamento noto (1.402) sono state utilizzate metodiche compatibili con la anestesia locale (standard NHSCP 85 (NHCSCP,1996)).

L'escissione con radiofrequenze risulta essere la tecnica largamente più impiegata: 79,3% dei casi con trattamento esplicitato. La conizzazione Laser viene impiegata nel 4,2% dei casi trattati e la vaporizzazione laser nel 2,1% dei casi trattati. In totale la terapia distruttiva viene impiegata nel 3,7% dei casi di CIN2-3.

Il tasso di isterectomie (45 casi), che non dovrebbe superare il 2% dei casi di CIN2-3, raggiunge invece il 3,2% se si considerano solo le donne per cui è noto un trattamento (2,8% sul totale dei casi CIN2-3, con un andamento nettamente crescente a seconda del grado istologico: 0,7% per CIN2 e 5,1% per CIN3. Questo tasso pur essendo superiore allo standard, tuttavia ha dimostrato un netto andamento digradante in paragone alle indagini sperimentali dei tre anni precedenti (riduzione del 50% circa rispetto alla survey 1999). In particolare risulta sempre più limitato, tendente allo zero, il ricorso all'isterectomia nelle diagnosi di CIN2.

La cilindro-conizzazione a lama fredda viene utilizzata nell'8,8% dei casi con trattamento noto, con andamento crescente secondo il grado istologico: 5,2% per CIN2 e 10,5% per CIN3. La tendenza alla diminuzione del ricorso a questo intervento, il più radicale per volume di tessuto asportato tra i non

demolitivi, è particolarmente evidente (-43% rispetto alla precedente survey) per l'istologia CIN2. Gli standard NHSCSP ritengono accettabile il ricorso ad interventi necessitanti anestesia generale, come la cilindro-conizzazione a lama fredda nel 10% dei casi (standard a cui i nostri dati rispondono) in quanto gli interventi di questo tipo debbono essere ridotti a casi selezionati per cui esiste una effettiva indicazione morfologico-clinica o incertezza diagnostica. La cilindro-conizzazione, con l'asportazione di volumi di tessuto compatibili con la cervicometria, in anestesia generale o spinale, può essere eseguita anche utilizzando le tecnologie avanzate compatibilmente con l'assenza di eventuale danno termico.

L'utilizzo della diatermocoagulazione si riduce rispetto alla survey precedente ed è ora limitata ai casi di CIN2. Per questo trattamento cui valgono le medesime considerazioni riportate per la categoria CIN1. In questo caso è particolarmente da sottolineare l'effetto negativo legato alle possibili difficoltà di sfaldamento e quindi di evidenziazione diagnostica nei tests di *follow-up* successivi di lesioni persistenti nelle cripte ghiandolari profonde, non raggiunte dalla profondità di distruzione limitata, obliterate dagli effetti cicatriziali del danno termico.

Adenocarcinoma *in situ* e Carcinomi invasivi

I carcinomi invasivi (Adenocarcinomi e carcinomi squamosi) sono stati trattati nella maggior parte dei casi con l'isterectomia (81,6% dei 103 casi con trattamento specificato). Non si è indagato al momento su stadiazione del carcinoma invasivo e correlazione con la radicalità dell'intervento eseguito. In 12 casi (11,7% dei trattamenti specificati) l'intervento è limitato ad una escissione cervicale non demolitiva d'organo e questo potrebbe corrispondere ad uno stadio anatomico-patologico PT1a1 con margini liberi oppure anche ad un inserimento nella categoria "trattamenti" di escissioni eseguite a scopo diagnostico, quindi di eventi intermedi nel percorso diagnostico. L'approfondimento dell'indagine sull'adeguatezza dei trattamenti, secondo indicatori/standard di qualità, anche per quanto riguarda i casi con carcinoma invasivo evidenziati dai programmi organizzati potrebbe essere un obiettivo futuro dello studio con creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare denominabile come di terzo livello.

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma *in situ*, si hanno dati per 23 trattamenti su 26 casi. La conizzazione a lama fredda, intervento indicato come preferibile tra gli interventi conservativi per questo istotipo, è stata applicata nel 17,4% dei casi. L'approccio conservativo raggiunge il 74%, con una diminuzione rispetto alla precedente survey in cui tale atteggiamento raggiungeva l'85,7%. Il ricorso all'isterectomia aumenta infatti al 26% dei casi trattati e, nell'ambito dell'approccio conservativo, l'escissione con strumenti a radiofrequenze e la conizzazione laser raggiungono il 52,2% tra gli interventi noti. La tendenza ad un atteggiamento non demolitivo per l'adenocarcinoma *in situ* - patologia da considerare al momento rara come confermato da questi dati, che evidenziano esperienza di soli 23 trattamenti su 58 programmi screening nazionali - è supportata da consistenti indicazioni nella più recente letteratura in cui viene tuttavia evidenziata, anche, la necessità di asportazione di volumi di tessuto compatibili con la multifocalità della lesione e della biometria cervicale ed a margini liberi da malattia (Wright et al., 2003; Shin et al., 2000). Una accurata raccolta dati sul *follow-up* delle pazienti è particolarmente indicata per la valutazione dell'adeguatezza dei trattamenti eseguiti su questi numeri molto piccoli e per una patologia da considerarsi rara anche dai dati e dagli studi a disposizione della letteratura internazionale.

COMMENTO

I dati a disposizione riguardano una buona proporzione dei programmi organizzati italiani. Dopo la prima pubblicazione di dati l'anno scorso (Volante e Ronco, 2004) si consolida quindi la disponibilità di un quadro ampio dell'attività diagnostico terapeutica all'interno dello screening organizzato del cancro cervicale in Italia. Benché esperienze sofisticate e diffuse di valutazione del trattamento siano state messe in atto, ad esempio, per lo screening del cancro della mammella dati analoghi ai presenti sono rari, se non del tutto assenti, anche a livello internazionale, per lo screening cervicale.

Nel paragonare i presenti dati con quelli della survey precedente va tenuto presente che la presente include i dati di un maggior numero di programmi di screening. Ciò è certamente positivo, in quanto indica il consolidamento ed estensione dell'attività appena discusso, ma implica cautela per-

ché i programmi delle due survey sono diversi. È invece negativo che i dati di quest'anno mostrino livelli di completezza dell'informazione, all'interno dei programmi rispondenti, chiaramente inferiori a quelli dell'anno scorso. Quest'anno mancano infatti dati sul 10,1% dei casi mentre nella survey precedente questo si era verificato solo nel 3,4% dei casi. Si osserva anche un aumento della proporzione delle donne con lesioni di alto grado che non risultano trattate (4,2% vs 3,2 della survey precedente). Un'altissima completezza dei trattamenti consigliati e l'accertamento dell'effettivo svolgimento sono compiti essenziali di un programma di screening.

I dati sono comunque indicativi, in generale, di una buona aderenza ai protocolli nelle scelte terapeutiche. L'utilizzo di trattamenti demolitivi per lesioni intraepiteliali, pur se ancora nettamente superiore agli standard, è relativamente limitato ed in ulteriore diminuzione rispetto alla survey precedente. Va al contrario notato un aumento della proporzione di CIN1 che hanno avuto indicazione al trattamento. Sarebbe opportuno che si avviassero a livello locale processi di "peer review" dei casi trattati in modo apparentemente inappropriato.

Su aspetti rilevanti quali le complicanze e gli effetti collaterali delle terapie per displasia ed il tasso di persistenza-recidiva non sono a tutt'oggi disponibili informazioni sistematiche. Ciò rappresenta il campo su cui sarà necessario investire nel futuro.

I dati da raccogliere per questa sezione sono stati inizialmente proposti dal gruppo di lavoro GISCi 2° livello nel 1999 (S. Ciatto, R. Volante, A. Baldoni, G.P. Fantin, G. Maina, F. Rivas) e modificati dopo discussione con il gruppo di lavoro "Organizzazione e valutazione".

Questo lavoro sarebbe stato impossibile senza la collaborazione di tutti i programmi che hanno fornito dati.

Bibliografia

- American Cancer Society. Guidelines for the cancer related checkup: Recommendations and rationale. C.A. Cancer J. Clinicians 30: 4-215, 1980.
- Chanen W, Rome RM. Elettrocoagulazione diatermia per cervicale displasia and carcinoma *in situ*. A 15 years survey. Obstet.Gynecol. 61:673,1982.
- Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E.,

Lyng E., Philip J., Segnan N.: European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Europ.J.Cancer* 29A (Suppl.4): S1-S38, 1993.

- Commissione Oncologica Nazionale: Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino. In Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.127 del 1° giugno 1996.

- Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Provvedimento 8 marzo 2001. Accordo tra il Ministro della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 2 maggio 2001.

- Coppleson M, Pixley E, Reid B. *Colposcopy*. CC Thomas Publ., 1986

- GISCi. Gruppo di lavoro in Terapia e approfondimenti diagnostici. Standard di qualità in colposcopia. Traduzione autorizzata di Standards & Quality in Colposcopy. Firenze, 2000.

- National Cancer Institute. Cervical Cancer (PDQ): Treatment. Available at <http://www.nci.nih.gov/cancer-topics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional>. 2003.

- NHSCSP. Standard & Quality in colposcopy. Publication n° 2, 1996

- Ronco G, Zappa M, Naldoni C, Iossa A, Berrino F, Anghinoni E, Dalla Palma P, Maggino T, Vettorazzi M, Segnan N. GISCi Gruppo Italiano screening del cervicocarcinoma. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero. Manuale Operativo. *Epid. Prev.(suppl.)* 23:S1-S32, 1999.

- Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, Anghinoni E, Scalisi A, Dalla Palma P, Zanier L, Federici A, Angeloni C, Prandini S, Maglietta R, Mancini E, Pizzuti R, Iossa A, Segnan N, Zappa M. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening cervicale in Italia. In Rosselli Del Turco M, Zappa M eds.

Osservatorio Nazionale Screening. Quarto rapporto, 2005

- Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol.Oncol.* 79(1):4-5, 2000.

- Stafl A., Wilbanks G.D.: An International Terminology of Colposcopy. Report of nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet.Gynecol.* 77:313-314, 1991.

- Volante R, Ronco G. I dati delle Survey Nazionale sulla qualità del 2° livello screening per il cervicocarcinoma. In Rosselli Del Turco M, Zappa M eds. Osservatorio per la Prevenzione dei Tumori femminili: Terzo Rapporto, 2004

- Walton RJ, Allen HH, Anderson G.H. Cervical Cancer Screening programs. *J. Can.Med.Ass.* 122: 581, 1982.

- Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Carlson J, Twiggs L.B., Wilkinson E.J. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 189:295-304, 2003.