



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Sanità Pubblica XXV ciclo

Analisi dell'attività di screening del colon retto nell'Asl Milano 1 (2006-12)

Relatore: Chiar.ma Professoressa Mirella Pontello

Correlatore: Ill.ma Dott.ssa Maria Elena Pirola

Studente:

Danilo Cereda

matricola n. R08702

Anno Accademico: 2011-2012

Sommario

1 Introduzione	6
1.1 Epidemiologia del cancro del colon retto.....	8
1.2 Cenni di patologia – progressione adenoma carcinoma	9
1.3 Lo screening del colon retto	12
1.4 Obiettivo dello Studio.....	17
2 Materiali e Metodi	18
2.1 Popolazione target e periodo temporale di riferimento	18
2.2 Le modalità organizzative dello screening	19
2.3 Fonte dei dati e gestione dei dati.....	22
2.4 Indicatori utilizzati per l’analisi e definizioni specifiche	22
3 Risultati	29
3.1 Indicatori del processo organizzativo	30
3.2 Indicatori del processo diagnostico	35
3.3 Indicatori di outcome	43
3.4 Indicatori di trattamento e follow up.....	47
4 Discussione e Conclusioni	49
4.1 Indicatori del processo organizzativo	49
4.2 Indicatori del processo diagnostico	50
4.3 Indicatori di outcome	55
4.4 Indicatori di trattamento e follow up.....	57
4.5 Analisi complessiva e trasferibilità operativa.....	57
5 Bibliografia.....	59

“The best screening test is the one that gets done
...and gets done well.

Do what you can with what you have”

(by Sydney Winawer, Co-Chair of International Digestive Cancer Alliance)

1 Introduzione

Il cancro al colon-retto rappresenta una delle principali sfide in sanità pubblica giacché è al contempo uno dei tumori con maggiore incidenza, in particolare nella società occidentale, ed è disponibile per la sua diagnosi precoce un test di screening a cui può seguire un trattamento efficace. In particolare in Europa, nell'ultimo decennio, si sono sviluppati e diffusi programmi di screening. Tale processo si è sviluppato anche in Lombardia a partire dal 2005 diventando la regione responsabile di oltre ¼ di tutti gli esami di screening per la prevenzione del colon retto in Italia.

Il progetto di ricerca oggetto di questa tesi nasce con queste premesse e nella convinzione che l'integrazione tra operatività sul campo e ricerca scientifica, che favorisce il continuo aggiornamento, moltiplica le capacità assistenziali (dal decalogo Piano-Veronesi). Infatti il progetto di ricerca di dottorato si svolge in contemporanea con l'attività lavorativa nell'ambito di una azienda sanitaria locale lombarda, l'Asl Milano 1, nel servizio dedicato all'organizzazione degli screening oncologici nel triennio 2010-12.

L'Asl Milano 1 ha implementato, a partire dal 2006, un programma di prevenzione secondaria del carcinoma colon rettale con l'offerta attiva biennale del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) a tutti i soggetti residenti nel territorio di età compresa fra 50 e 69 anni.

A sei anni dall'inizio del programma di screening in Asl Milano 1 obiettivo del progetto di ricerca è produrre una valutazione complessiva del programma di screening colon-rettale che prenda in considerazione indicatori di processo e di esito. Si è ritenuto importante osservare le modalità in cui le indicazioni teoriche in tema di prevenzione secondaria possano essere applicate in un contesto sanitario che deve prioritariamente considerare la sostenibilità nel tempo degli interventi attivati, in una logica di utilizzo appropriato delle risorse.

La ricerca tratta alcuni argomenti attuali nel campo della prevenzione secondaria del colon retto: la valutazione dell'impatto sulla popolazione (100.000 persone invitate ogni anno per sei anni, tumori screen detected), gli errori dello screening (tumori di intervallo), l'implementazione e l'analisi di un test di screening che utilizza una metodica oro colloidale e l'analisi qualitativa delle prestazioni di colonscopia di 8 centri per oltre 10.000 colonscopie (rapporto tra screening e qualità).

L'opera si sviluppa nel primo capitolo che descrive sinteticamente il contesto epidemiologico e patologico che giustificano l'attivazione di un programma di screening. In seguito sono analizzate le principali tematiche di attualità dei programmi di screening e le esperienze a livello mondiale,

europeo e italiano. Nel capitolo secondo si esplicitano le metodologie utilizzate, gli standard di riferimento considerati e le modalità di analisi. Infine, dopo la presentazione e la discussione dei risultati, si è provato a descrivere gli scenari futuri in tema di sviluppo e di trasferibilità operativa di quanto acquisito nel triennio di ricerca. In particolare su quest'ultimo punto è da sottolineare come la trasferibilità sia già iniziata nella ideazione e gestione di strumenti informatici (flussi informativi sanitari) per il monitoraggio e l'analisi degli screening oncologici di tutta l'attività in Regione Lombardia.

1.1 Epidemiologia del cancro del colon retto

Il cancro colon-rettale (CCR), dopo il tumore al polmone e il tumore al seno, è il terzo tumore più diffuso al mondo ed è causa di circa 1.233.000 nuovi casi ogni anno. Considerando solo il sesso maschile è il terzo tumore più comune (663 000 casi, 10% del totale dei cancro) dopo i tumori di polmone e prostata, mentre per le donne è il secondo (571 000 casi, 9,4%) dopo il tumore alla mammella. Quasi il 60% dei casi si verifica nelle regioni più ricche (1).

I tassi di incidenza standardizzati per età sulla popolazione mondiale per 100.000 persone (ASR-W) sono pari nel mondo a 20,4 per gli uomini e 14,6 per le donne; l'analisi per macro-zona mostra dati eterogenei: i tassi più elevati sono stimati essere quelli della Australia/Nuova Zelanda (45,7 e 33) e dell'Europa occidentale (41,2 e 26,3), il più basso in Africa (5,6 e 4,3) e del Sud-Asia Centrale (4,9 e 4,1). Dato di sintesi dei tassi di incidenza nelle regioni più ricche è di 37,6 e 24,2 mentre per le più povere 12,1 e 9,4; complessivamente nel mondo sono 9,6 e 7. I tassi di incidenza sono sostanzialmente più elevati negli uomini rispetto alle donne (rapporto tra i sessi complessiva del 1.4:1). L'Italia è rappresentata nella macroregione Sud Europea che presenta tassi di 39,4 per gli uomini e 24,5 per le donne (1).

I decessi, per cancro al colon retto, nel mondo rappresentano l'8% di tutte le morti per cancro e sono stimati essere 608.000, di cui 320.000 per gli uomini e 288.000 per le donne (tassi di mortalità ASR-W 9,7 per gli uomini e 7 per le donne). È la quarta causa di morte per cancro preceduto da polmone, stomaco e fegato. Come osservato per l'incidenza, i tassi di mortalità sono più bassi nelle donne che negli uomini. I più alti sono in Europa centrale e orientale (20,1 per i maschi, 12,2 per le femmine), e il più basso in Africa Centrale (3,5 e 2,7). Nelle regioni più ricche i tassi di mortalità sono di 15,1 e 9,7 mentre per le più povere 6,9 e 5,4. L'Italia è rappresentata nella macroregione Sud Europea che presenta tassi di mortalità 16,3 per gli uomini e 9,4 per le donne (1).

Per l'anno 2008 in Europa (nei paesi UE) la stima dell'incidenza del cancro al colon retto era complessivamente di oltre 410.000 casi con un tasso (ASR-W) di 38,5 per gli uomini e 26,6 per le donne(2), e una mortalità di 200.000 casi, pari a un tasso (ASR-W) 16,3 e 10,3 (1). L'analisi in merito ai singoli paesi evidenzia la situazione di alcune nazioni con una alta incidenza (>70 per gli uomini e >45 per le donne ASR-W) e alta mortalità (>40 e >20 ASR-W) tra cui Ungheria, Repubblica Ceca e Slovacchia. Al contrario altri paesi mostrano bassi tassi di incidenza (<40 e <25 ASR-W) e di mortalità (<20 e <15 ASR-W) tra cui Grecia, Albania, Romania, Spagna, Finlandia. L'Italia si colloca in una posizione di alta incidenza e bassa mortalità. Negli anni tra il 1998 ed il 2002 l'incidenza del CCR in Europa e Stati Uniti (rispettivamente 38,5 e 38,6 ASR-W per gli uomini e 24,6-28,3 ASR-W per le donne) erano sovrapponibili (soprattutto per la popolazione maschile), ma la mortalità era maggiore in Europa in particolare per gli uomini (18,5-13,8 ASR-W) mentre simile per le donne (10,7 – 9,2 ASR-W). L'età media dell'incidenza in Europa era di 70,1 anni (69,1 per gli uomini, 71,3 per le donne) (2).

Il carcinoma del colon-retto è il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2012. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da

prostata e polmone, nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. E' evidente un gradiente, che si sta tuttavia attenuando, dal Nord-Centro verso il Sud sia nei maschi (Sud meno 20% rispetto al Nord-Centro) che nelle femmine (Sud -10%). Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole: il 58% dei pazienti incidenti nei primi anni 2000 risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, con una moderata tendenza all'aumento rispetto ai quinquenni precedenti. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 74% e 91% tra gli uomini e 74% e 92% tra le donne. Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa l'1-4% rispetto al Centro-Nord nei maschi e dell'4-5% nelle femmine. Sono quasi 300.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon retto in Italia (51% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 13,2% di tutti i pazienti oncologici. Il 16% di questi si trova oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 14% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita (23-24% per ogni periodo) entro i 2 anni, tra i 2 e i 5 anni tra i 5 e 10 anni (3). I tassi di incidenza ASR-W per la popolazione maschile sono di 35,5 per quella femminile di 29,9, analogamente i tassi di mortalità 14,9 e 9,2. I tassi grezzi per la popolazione maschile sono pari a 98,5 per quella femminile 75,8, i tassi di mortalità 35,8 e 28,8. (dati elaborati da globocan 2008)(2).

Una stima per la popolazione italiana per fasce 50-69 di età e sesso evidenzia tassi di incidenza (ASR-W) per l'anno 2010 di 154,4 per gli uomini e 84,2 per le donne e per i tassi di mortalità di 40 e 22,3. Valori simili sono riportati in Regione Lombardia (149,2 e 86,7 per l'incidenza e 37,7 e 21,8 per la mortalità).

Per la Lombardia i tassi grezzi per 100.000 persone di incidenza per fascia di età mostrano, in coerenza con i dati nazionali, un aumento progressivo con gli anni, per i quinquenni da 50 a 69 per gli uomini sono pari rispettivamente a 56, 108, 190, 305; per le donne 45, 72, 106, 150. Analogamente per la Lombardia i tassi grezzi di mortalità sono 12, 25, 46, 84 per gli uomini e 10, 16, 26, 43 per le donne. I nuovi casi in Lombardia sono circa 8300 l'anno e i decessi 2500.

Dati locali di Asl Milano 1 indicano il tumore del colon retto come responsabile di oltre 1500 ricoveri l'anno, è al 4° posto per cause di ospedalizzazione da tumori per gli uomini e al 2° per le donne. In relazione alla mortalità si osserva come sia al 2° posto come frequenza tra i tumori per entrambi i sessi, il tasso grezzo di mortalità per 100.000 persone è di 34 e 32 per uomini e donne(4)

1.2 Cenni di patologia – progressione adenoma carcinoma

L'eziologia del cancro colon-retto (CCR) è multifattoriale, studi epidemiologici hanno identificato quali possibili cause abitudini alimentari e fattori genetici. Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcol. Una protezione, oltre

al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa (3).

Il tumore CCR origina frequentemente da lesioni inizialmente benigne come i polipi adenomatosi; questi impiegano un tempo variabile da 7 a 15 anni per degenerare in cancro (Figura 1), attraverso un processo “multistep”. Circa l’80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente) : i polipi tendono a sanguinare e sono visibili con esami endoscopici. Queste condizioni pongono le basi affinché venga soddisfatto uno dei criteri fondamentali per la realizzazione di uno screening ovvero che ci sia una condizione che permette di diagnosticare precocemente (o antecedentemente) la patologia (5).

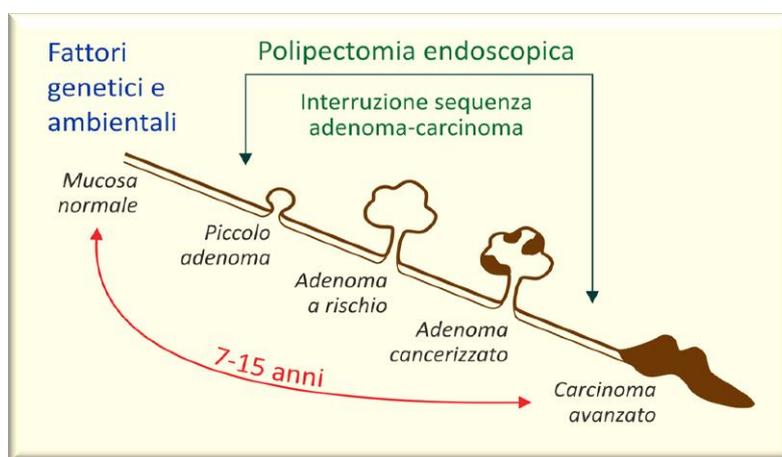


Tabella 1 – progressione adenoma carcinoma

Di seguito, anche al fine di esplicitare le definizioni presenti nel resto dello studio, sono presentate le principali tipologie di condizioni che si incontrano nell’ambito della prevenzione del carcinoma del colon retto.

Innanzitutto l’adenoma colon rettale è definito come una lesione del colon o del retto contenente inequivocabilmente epitelio neoplastico. Alcune classificazioni hanno descritto le caratteristiche di questo tipo di lesione. La classificazione di Parigi (6) descrive le caratteristiche morfologiche del polipo in “Protruded lesions” (lesioni sporgenti), lesioni “Flat elevated” (piane elevate) e “Flat lesionons” (lesioni piane). La classificazione WHO (7) dei tumori del tratto digestivo invece focalizza l’attenzione sull’istologia dell’adenoma definendo la regola per definire gli adenomi in tubulari, tubulo-villosi (almeno il 20% del volume con componente villosa) o villosi (almeno 80%). Infine la classificazione di Vienna definisce gli adenomi rispetto al grado di trasformazione neoplastica delle cellule contenute nell’adenoma: 1 negativo, 2 indefinito, 3 basso, 4 alto, e 5 invasione della submucosa (8).

Quest’ultima tipologia di definizione è risultata particolarmente utile in quanto direttamente collegata al tipo di trattamento definito, ad esempio la classificazione di Vienna per i cinque gradi descritti consigliava rispettivamente: nessun intervento o follow up, follow up, resezione

endoscopica o follow up, resezione endoscopica o chirurgica, resezione chirurgica. In letteratura è diventata condivisa una versione modificata(9) della classificazione di Vienna che viene integrata con elementi della classificazione WHO e della classificazione TNM:

1. No neoplasia

Vienna category 1 (negative for neoplasia)

2. Mucosal low-grade neoplasia

Vienna category 3

Mucosal low-grade neoplasia

Low-grade adenoma

Low-grade dysplasia

Other common terminology

Mild and moderate dysplasia

WHO: low-grade intraepithelial neoplasia

3. Mucosal high-grade neoplasia

Vienna: category 4.1–4.4

Mucosal high-grade neoplasia

High-grade adenoma/dysplasia

Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)

Suspicious for invasive carcinoma

Intramucosal carcinoma

Other common terminology

Severe dysplasia

High-grade intraepithelial neoplasia

WHO: high-grade intraepithelial neoplasia

TNM: pTis

4. CARCINOMA invading the submucosa or beyond

4a. Carcinoma confined to submucosa

Vienna: category 5 (Submucosal invasion by carcinoma)

TNM: pT1

4b. Carcinoma beyond submucosa

TNM: pT2-T4

Una delle caratteristiche importanti di descrizione dell'adenoma è la grandezza infatti la probabilità che un polipo del colon evolva verso una forma invasiva di cancro dipende dalla dimensione del polipo stesso: è minima (inferiore al 2 per cento) per dimensioni inferiori a 1,5 cm, intermedia (2-10 per cento) per dimensioni di 1,5-2,5 cm è alta (10 per cento) per dimensioni maggiori di 2,5 cm.

Nelle rendicontazioni che ogni programma di screening deve fare annualmente al Ministero della Salute, si utilizza una terminologia, che ha forti analogie con la classificazione di Vienna, per

definire le condizioni patologiche del processo di screening e che è di riferimento per il contesto di screening:

- Cancro: presenza di cellule neoplastiche nella submucosa, da classificare con la stadiazione TNM;
- adenomi cancerizzati: adenoma in cui può essere inequivocabilmente accertata l'infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della muscolaris mucosae da parte di tessuto neoplastico; è la forma più precoce di cancro T1 e come tali vanno considerati;
- adenomi avanzati: adenoma ≥ 10 mm o con componente villosa $>20\%$ o con displasia di alto grado, le lesioni neoplastiche confinate alla mucosa (ovvero tumori in situ e carcinomi intramucosi sono virtualmente prive di potenziale neoplastico e vanno inclusi tra gli adenomi avanzati;
- adenomi iniziale: adenomi con condizioni inferiori a quelle dell'adenoma avanzato.

Si riportano le definizioni della classificazione TNM (10) che sono di riferimento per la terapia e il confronto tra programmi di screening:

TX tumore primitivo non definito

T0 non segni di tumore primitivo

Tis carcinoma in situ (adenoma avanzato)

T1 invasione della sottomucosa (comprende adenoma cancerizzato)

T2 invasione della muscolare propria

T3 invasione attraverso la muscolare fino nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali

T4 perforazione del peritoneo viscerale o invasione di altri organi o strutture

N linfonodi regionali

NX i linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 assenza di metastasi

N1 1-3 linfonodi pericolici o perirettali

N2 4 o più linfonodi pericolici o perirettali

N3 metastasi in uno qualsiasi dei linfonodi lungo i vasi citati sopra

M metastasi a distanza

MX metastasi a distanza non accertabili

M0 metastasi a distanza assenti

M1 metastasi a distanza presenti

1.3 Lo screening del colon retto

L'esame del sangue occulto delle feci (FOBT) è il test più comunemente utilizzato per lo screening del cancro al colon retto (CCR) in Europa. E' il test maggiormente convalidato con studi randomizzati per la riduzione della mortalità, è semplice da svolgere, non invasivo, e a basso prezzo (11). In letteratura sono presenti analisi costi-efficacia, tra cui una promossa nel 2008 dalla "United States Preventive Services Task Force" (USPSTF), che confermano che non ci sono evidenze

per dichiarare il FOBT meno appropriato di altre metodologie di screening (e.g. colonscopia) (12, 13).

Inizialmente le metodiche di screening utilizzate per l'esame del sangue delle feci si basavano su una tecnologia al guaiaco (gFOBT), ad oggi i più utilizzati sono test con metodica immunochimica (iFOBT) che si sono rivelati più efficaci (14).

La diminuzione della mortalità specifica per CCR attraverso l'utilizzo di iFOBT biennale è stimata, da revisioni sistematiche con metanalisi, al 15% con Rischio Relativo (RR) 0,85; se considerati solo i pazienti che hanno partecipato almeno una volta allo screening i valori arrivano al 25% di riduzione della mortalità specifica e RR 0,75(15, 16). Sembra che la partecipazione allo screening non influenzi la mortalità per tutte le cause: il RR stimato è pari a 1,00 (16). Analisi critiche identificano i limiti dello screening al CCR nella esigua diminuzione della mortalità specifica e nella incapacità di incidere sulla mortalità per tutte le cause, oltre al fatto che il numero di pazienti da sottoporre a screening per ottenere una guarigione sia relativamente alto (17).

Si pone inoltre il problema dei tassi di adesione dei trial considerati per la valutazione della mortalità che sono compresi tra il 50 % e il 70%: rappresentano un valore molto alto non facilmente raggiungibile da tutti i programmi di screening. Altra difficoltà di interpretazione è rappresentata dal fatto che nelle revisioni sistematiche riportate sono considerati sia test con utilizzo di FOBT immunochimico (iFOBT) sia con FOBT al guaiaco (gFOBT). Molti studi hanno però dimostrato che test con iFOBT hanno migliori performance rispetto al gFOBT ed a altri metodi basati sulla ricerca del sangue occulto (ELISA) sia in relazione all'adesione, sia per l'individuazione di cancro, sia per l'individuazione di adenomi (18, 19): sensibilità per cancro 50%-90% (16) iFOBT, 50-55% gFOBT (20, 21), sensibilità/specificità per adenoma iFOBT 25%-27%/97%-93% best performance, gFOBT 5,4%/ 96% (22).

L'individuazione degli adenomi è importante per incidere sulla diminuzione dell'incidenza del CCR in quanto si provvede ad una eliminazione del precursore: ad oggi esistono solide evidenze per la diminuzione dell'incidenza del CCR per la rettosigmoidoscopia flessibile mentre non ci sono per il FOBT (11). Quanto non ancora dimostrato con RCT è però suggerito dai dati di incidenza relativi al colon retto per cui sembra che, nelle aree ove l'azione di screening con FOBT è presente da anni, per le classi di età sopra i 54 anni sia diminuita l'incidenza del CCR (23).

Altro punto di interesse nel dibattito è rappresentato dalla stadiazione dei cancri individuati; si evidenzia un grado inferiore di evoluzione nei cancri screen-detected (esclusi quindi i cancri di intervallo e quelli nella popolazione non rispondente)(16). Ciò influisce sulla prognosi, infatti la sopravvivenza a cinque anni del CCR supera il 90% se la malattia viene diagnosticata in uno stadio precoce, ma è solo circa il 60% in presenza di coinvolgimento linfonodale, e inferiore al 10% se presenti metastasi (11).

Una ulteriore complicazione nella valutazione dei programmi di screening del CCR basati sul iFOBT riguarda l'evidenza emersa che il test comporta risposte diverse in presenza di temperature

diverse: ovvero che con temperature più calde ci sia un minor rischio di risultare positivi (13% di lesioni identificate in meno) (24).

Alcune problematiche in relazione al processo di screening sono identificate anche nell'esame di secondo livello (colonscopia): si è evidenziato come tumori prossimali siano più difficilmente diagnosticabili di quelli distali (25). Inoltre è noto che la qualità del processo di endoscopia, in particolare la capacità di raggiungere il cieco, sia un elemento fondamentale per garantire una buona sensibilità di questo esame (26). Anche le capacità del singolo operatore che esegue la colonscopia sono state identificate come determinanti della performance dello screening (in particolare per l'identificazione di adenomi) (27). È stato stimato che un cancro di intervallo si evidenzia in circa 2/1000 pazienti sottoposti a colonscopia di screening/anno. Vi sono 3 principali cause di questi carcinomi intervallo: 50% derivano dal mancato accertamento della presenza di polipi durante colonscopia, 25% rappresentano un tumore sviluppato durante l'intervallo e il 25% dal risultato di una incompleta polipectomia (28).

In merito alla difficoltà ad utilizzare la colonscopia come esame di primo livello, si segnalano motivazioni di impossibilità a garantire il numero adeguato di prestazioni all'intera popolazione, e quindi di difficile implementazione ove è presente un'offerta pubblica, e che l'indicazione diffusa nella comunità scientifica della possibilità di prevenire il 90% dei CCR sia decisamente sovrastimata (11, 29). Inoltre un interessante paragone tra l'approccio alla prevenzione con iFOBT (rappresentato dal Giappone) e colonscopia (rappresentata dagli USA) evidenzia risultati paragonabili con un minor costo per iFOBT (30).

I risultati presenti in letteratura riguardanti altri test di screening indicano che la rettoscopia possa ridurre la mortalità del CCR con un range dal 27% al 67% ma con un diverso impatto rispetto al FOBT in termini di adesione e di risorse impegnate dal sistema per garantire una copertura adeguata. In prospettiva risultati interessanti riguardano l'applicazione del test di esame delle DNA nelle feci che ha mostrato una maggiore sensibilità rispetto al tradizionale test immunochimico (11). Ad oggi però il DNA non è ancora comparabile in termini di costo-efficacia agli altri metodi di screening (13). Analogo discorso è valido per l'utilizzo della capsula endoscopica(31).

Diffusione dei programmi di screening

Europa- Mondo

Una grande quantità di conoscenze sull'attuazione dei programmi di screening dei tumori è stata acquisita attraverso le reti di screening stabiliti dall'Unione europea in Europa. Dal 1985 il programma Europe Against Cancer (32) che mirava a ridurre del 15% la mortalità per tumore entro il 2000 ha iniziato a consolidare in Europa una cultura della prevenzione secondaria dello screening colon rettile. Con la risoluzione 2003/878/EC (2 dicembre 2003) i Ministri della Sanità dell'Unione Europea hanno adottato all'unanimità una raccomandazione sullo screening dei tumori basata sugli sviluppi e l'esperienza in Europa contro Cancro programma (Consiglio dell'Unione europea 2003) (33). La raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea precisa i

principi fondamentali di buone pratiche nella diagnosi precoce di cancro e invita gli stati membri dell'UE ad adottare un'azione comune per attuare screening nazionale tumori programmi con un organizzato, basato sulla popolazione approccio e con garanzie di qualità a tutti i livelli, tenendo conto degli orientamenti europei di qualità e di garanzia. Solo il FOBT per uomini e donne di età compresa tra 50-74 anni è stato raccomandato ad oggi dall'UE per lo screening del colon retto. L'adozione e la successiva attuazione della raccomandazione sullo screening dei è stata più volte sostenuta da iniziative del Parlamento Europeo documentati in diverse risoluzioni (14).

Nel 2008 l'European Cancer Network ha pubblicato il primo rapporto sulle attività dei programmi di screening dei tumori ha sullo stato di attuazione delle raccomandazioni del 2003 nella quale rilevava che erano stati compiuti molti progressi in materia di screening, ma che gli Stati membri non avevano pienamente attuato le misure previste(34). Veniva segnalato che i Paesi dell'UE avevano effettuato ogni anno meno della metà del numero minimo di esami raccomandato. Nel 2008 Nei diversi Stati membri dell'UE sono in fase di attuazione programmi di screening, già nel 2007 alcuni stati avevano attivato il programma di screening: il programma di screening risultava in fase di attuazione o di programmazione in 19 su 27 Stati membri. La popolazione raggiunta dallo screening ammontava al 70% della popolazione target (50-74 anni di età) dell'intera UE (136 milioni). Solo due Paesi (Francia e Romania) hanno adottato esattamente questo range di età, mentre gli altri Paesi hanno operato scelte diverse per l'identificazione della popolazione target. In 12 Paesi (Bulgaria, Rep. Ceca, Finlandia, Francia, Ungheria, Lettonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Svezia e Regno Unito) viene utilizzato solo il gFOBT; in Polonia l'unico metodo utilizzato è la colonscopia ; in 6 Paesi vengono usati due metodi: in Austria, Cipro, Germania, Grecia e Rep. Slovacca gFOBT e CS. Dal 2007 i metodi immunochimici (FIT or iFOBT) hanno soppiantato il gFOBT e si sono attivati altri paesi(35) tra cui l'Italia.

Altre esperienze nel mondo vedono in maniera quasi paradigmatica a confronto il modello USA, orientato verso la colonscopia, e il modello giapponese, patria della tecnologia per l'analisi dei test del sangue occulto delle feci, orientato a screening di massa (30)

Italia

In Italia l'attività di screening è compresa nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), l'insieme delle prestazioni sanitarie che, su tutto il territorio nazionale, vengono offerte ai cittadini. Lo screening oncologico del CCR in Italia ha una storia piuttosto recente: prima del 2004, infatti, non esistevano programmi organizzati di diagnosi precoce per questo tumore. Negli ultimi dieci anni le istituzioni nazionali hanno sostenuto la prevenzione oncologica basata sulla diagnosi precoce e, in particolare, l'attivazione di programmi di screening (36):

- Piano sanitario nazionale (Psn) 1998-2000 - individua la diagnosi precoce tra gli interventi da promuovere in ambito oncologico;
- Accordo Stato-Regioni dell'8 marzo 2001- contiene indicazioni per l'esecuzione degli screening di popolazione;
- Legge finanziaria 2001 art. 85 - definisce come esenti da ticket la mammografia (ogni due anni, per le donne tra 45 e 69 anni), l'esame citologico cervico-vaginale (ogni tre anni, per le donne tra

25 e 65 anni) e la colonscopia (ogni cinque anni, per la popolazione di età superiore a 45 anni e per la popolazione a rischio, individuata secondo i criteri determinati da un decreto del ministero della Sanità);

- Piano sanitario nazionale 2003-2005: nel capitolo relativo alla promozione della salute - prevede l'offerta di test di screening di provata efficacia (Pap test, mammografia, ricerca del sangue occulto nelle feci) alle persone sane
- Legge 138 del 2004 - art. 2 bis- impegna il Paese a colmare gli squilibri dell'offerta degli screening tra le diverse Regioni e ad attivare lo screening per il cancro del colon retto, destinando ulteriori 52 milioni di euro a questi obiettivi;
- Piano screening 2004-2006 - individua i criteri della ripartizione del finanziamento alle Regioni, che possono così attrezzare o migliorare la dotazione infrastrutturale dei programmi di screening, che include la capacità e lo staff per la pianificazione, la formazione, i sistemi informativi e la comunicazione alla popolazione;
- Decreto ministeriale del 18 ottobre 2005 - costituisce i gruppi di lavoro nazionali sugli screening oncologici, (Giscor per il colon retto).

I programmi di screening in Italia nel 2006 coprono poco meno della metà del Paese, nel 2010 e nel 2011 si avvicina al 70%. È forse il programma di screening coloretale più esteso tra quelli europei. Questo risultato positivo non può nascondere il fatto che la velocità di crescita è stata assolutamente disomogenea nelle tre aree del Paese. Siamo oggi a oltre il 90% nel Nord, all' 80% al Centro e solo al 31% nel Sud e nelle Isole(37).

Lombardia

In Regione Lombardia, a seguito della Delibera del Consiglio Regionale VI/1294/1999 "Piano Oncologico Regionale 1999-2001", sono stati progressivamente attivati programmi di prevenzione oncologica secondaria. Nel 2004, il Piano Oncologico Regionale, ha individuato tra i principali obiettivi, l'aumento della sopravvivenza attraverso il potenziamento dei programmi di screening ed ha consentito di attivare i programmi di screening del carcinoma colon retto, prevedendone la progressiva implementazione nelle 15 ASL Lombarde (38). A sostegno del programma, sono state emanate specifiche Linee Guida per la definizione degli aspetti tecnici e di qualità (5, 39) oltre a numerose iniziative di formazione degli operatori.

Nell'ambito del contesto lombardo Asl Milano 1 ha avviato il programma nel 2006, giungendo a regime sull'intero territorio nel 2007. La popolazione target è rappresentata da circa 240.000 cittadini.

1.4 Obiettivo dello Studio

Le riflessioni originate dalla letteratura sull'efficacia dei programmi di screening e la necessità di valutare l'attività del programma di screening colon rettale in Asl Milano 1 nel periodo 2006-12, in termini di risultato e processo, motivano il presente progetto di ricerca.

L'obiettivo primario dello studio è analizzare complessivamente le performance dello screening colon rettale Asl Milano 1 nel periodo 2006-12

Obiettivi specifici sono:

- descrivere e valutare l'andamento degli indicatori del processo organizzativo del programma di screening ;
- descrivere e valutare l'andamento degli indicatori del processo diagnostico del programma di screening ;
- descrivere e valutare l'andamento degli indicatori di trattamento e follow up del programma di screening ;
- descrivere e valutare l'andamento degli indicatori di outcome del programma di screening.

2 Materiali e Metodi

2.1 Popolazione target e periodo temporale di riferimento

La popolazione target è rappresentata dai residenti della Asl Milano 1 con un'età compresa tra i 50 e i 69 anni con un rischio generico di sviluppare CCR.

Per soggetti a rischio generico s'intendono quelle persone che non manifestano segni o sintomi suggestivi per cancro del colon-retto (rettorragie recenti, modifiche dell'alvo, tenesmo, senso d'incompleto svuotamento, stipsi di recente insorgenza, perdita di peso superiore al 10% del proprio BMI) (5).

Criteri per l'esclusione dall'intervento

- familiarità semplice e complessa al CCR;
- sindromi ereditarie;
- storia personale di CCR;
- malattia infiammatoria cronica intestinale;
- rifiuto;
- presenza di una patologia gravemente invalidante;
- rifiuto;
- esecuzione del test per l'identificazione del sangue occulto nelle feci negli ultimi due anni;
- esecuzione di una colonscopia negli ultimi 5 anni.

Il territorio di riferimento della popolazione della Asl Milano1 comprende la parte ovest della provincia di Milano ed è composto da 73 comuni divisi in sette distretti :

1 *distretto di Garbagnate* - Baranzate; Bollate; Cesate; Garbagnate Milanese; Novate Milanese; Paderno Dugnano; Senago; Solaro;

2 *distretto di Rho* - Arese; Cornaredo; Lainate; Pero; Pogliano Milanese; Pregnana Milanese; Rho; Settimo Milanese ;

3 *distretto di Corsico* - Assago; Buccinasco Cesano Boscone Corsico; Cusago; Trezzano Sul Naviglio;

4 *distretto di Legnano* - Busto Garolfo; Canegrate; Cerro Maggiore; Dairago; Legnano; Nerviano; Parabiago; Rescaldina; San Giorgio Su Legnano; San Vittore Olona; Villa Cortese;

5 *distretto di Castano Primo* - Arconate; Bernate Ticino; Buscate; Castano Primo; Cuggiono; Inveruno; Magnago; Nosate; Robecchetto Con Induno; Turbigo; Vanzaghello;

6 *distretto di Magenta* - Arluno; Bareggio; Boffalora Sopra Ticino; Casorezzo; Corbetta; Magenta; Marcallo Con Casone; Mesero; ossona; Robecco Sul Naviglio; Santo Stefano Ticino; Sedriano; Vittuone;

7 *distretto di Abbiategrasso* - Abbiategrasso; Albairate; Besate; Bubbiano; Calvignasco; Cassinetta Di Lugagnano; Cislino; Gaggiano; Gudo Visconti; Morimondo; Motta Visconti; Ozzero; Rosate; Vermezzo; Zelo Surrigone.

Si segnala che nel 2009 5 comuni precedentemente facenti parte del distretto 1 (Misinto, Limbiate, Ceriano Laghetto, Cogliate, Lazzate) sono passati da Asl Milano 1 ad Asl Monza Brianza.

Saranno considerate le prestazioni di screening avvenute negli anni tra il 2006 (anno di inizio del programma di screening) e il 2012.

2.2 Le modalità organizzative dello screening

Il programma di screening è coordinato dal Centro Screening della ASL e si struttura in tre fasi: invito, esecuzione test di screening ed eventuale esecuzione del test di approfondimento.

INVITO Il processo di lavoro prevede un continuo aggiornamento delle informazioni di anagrafica e residenza. Il Centro Screening, all'inizio della propria attività ovvero nel 2000, ha sviluppato una banca dati anagrafica utilizzando le informazioni delle anagrafiche comunali. In alcuni casi i record presenti nelle anagrafiche comunali non erano provvisti di codice fiscale, elemento oggi essenziale per poter incrociare i dati con altre fonti. Negli ultimi tre anni, in seguito ad indicazioni regionali, il recupero di tali informazioni avviene grazie all'utilizzo della banca dati "Nuova Anagrafica Regionale" (NAR).

ESECUZIONE TEST DI SCREENING La popolazione target è invitata, tramite lettera biennale, ad andare a ritirare in farmacia il kit per l'effettuazione dell'esame del sangue occulto nelle feci comprendente una provetta per il prelievo del campione di feci. Collaborano alla distribuzione del kit 200 farmacie omogeneamente distribuite sul territorio (almeno una per comune). In alcuni casi, in relazione ad alcune variabili organizzative, in seguito ad una non rispondenza all'invito a ritirare il test, viene inviata una lettera di sollecito.

Una volta effettuato il prelievo, il paziente riconsegna la provetta in farmacia e successivamente verrà trasportata, attraverso la rete delle società di distribuzione dei farmaci (con cui vige un accordo), presso il Laboratorio di Sanità Pubblica di Parabiago. Si segnala che nel kit sono presenti le istruzioni per una corretta raccolta del campione di feci.

Il test di primo livello utilizzato è immunologico (iFOBT), specifico per l'emoglobina fecale, viene effettuato su un unico campione ed il cut off di positività è posto a 100 ng/ml; la lettura del test di screening è effettuata dal Laboratorio di Sanità Pubblica. E' da segnalare che il programma di screening dal 2006 ad ottobre 2008 si è avvalso per il test di primo livello di una metodica iFOBT che utilizza il lattice come substrato; invece da marzo 2008, ed in via esclusiva da novembre 2008, si è adoperata una metodica iFOBT che utilizza l'oro colloidale come substrato. In coerenza con quanto richiesto dalle linee guida della Regione Lombardia del 2007 (39) e le Raccomandazioni per la determinazione del test FOBT, pubblicate da Giscor nel 2009 (40), entrambi i test si sono avvalsi di strumentazione "dedicata" e completamente automatizzata, in grado di effettuare una determinazione quantitativa dell'emoglobina fecale su un solo campione; il valore soglia per discriminare convenzionalmente i campioni positivi dai negativi di 100 ng/ml. La metodica utilizzata è di tipo immunochimico (41); durante i primi 3 anni dello screening è stato adottato un metodo immunoturbidimetrico basato sull'agglutinazione di particelle al lattice sensibilizzate con anticorpi policlonali di coniglio specifici anti emoglobina umana; successivamente si è passati all'impiego di una test immunologico abbinato a spettrofotometria con oro colloidale che misura il cambiamento di colore indotto dall'agglutinazione tra oro colloidale coniugato con anticorpi

policonali antiemoglobina umana e emoglobina umana eventualmente presente nelle feci. Per entrambi gli strumenti la raccolta del campione è standardizzata tramite un sistema di prelievo in cui 10mg di feci vengono mescolate col tampone presente nel flacone di raccolta. Le sedute analitiche sono giornalmente sottoposte a controlli interni di prestazione, per verificare la calibrazione e la stabilità del sistema. A tal fine vengono sottoposti ad analisi e valutazione due materiali, forniti dalla stessa ditta che produce i reattivi, provvisti di diverso livello di positività emoglobinica, di cui uno a concentrazione prossima al Cut off. Non sono considerati nell'analisi i campioni considerati inadeguati e quindi non testati per la rilevazione del sangue delle feci (esclusione pre-test per entrambe le metodiche). La partecipazione ad un circuito interlab di controllo di qualità sulla linea analitica consente di garantire l'accuratezza dei risultati analitici.

In caso di esito negativo il soggetto riceve una comunicazione scritta al proprio domicilio.

ESECUZIONE APPROFONDIMENTO In caso di positività al test di screening la procedura prevede la comunicazione telefonica dell'esito e l'invito al paziente a recarsi ad un colloquio presso un centro di Endoscopia Digestiva al fine di essere sottoposto ad una endoscopia (previa verifica attraverso un colloquio con un sanitario delle condizioni per l'esecuzione della stessa) o altro esame diagnostico. Le indicazioni utili per l'effettuazione della colonscopia sono fornite tramite un colloquio tra medico paziente prima della colonscopia con la consegna di indicazioni per la somministrazione della preparazione.

I centri di Endoscopia Digestiva e le Chirurgie che hanno un contratto di collaborazione con il Centro Screening sono quelle appartenenti all'Azienda Ospedaliera (AO) Salvini (presidi di Garbagnate, Bollate, Rho, Passirana), all'Azienda Ospedaliera di Legnano (presidi di Legnano-Cuggiono, Magenta, Abbiategrasso), alla Clinica San Carlo (Paderno Dugnano) e alla Casa di Cura Ambrosiana (Cesano Boscone, a partire dal 2009). I contratti che regolano i rapporti con gli erogatori di colonscopie sono annuali e regolati dalle indicazioni regionali comprese solitamente nelle "regole di sistema" emanate annualmente.

I requisiti organizzativi e strutturali, e le modalità di esecuzione delle prestazioni delle endoscopie digestive sono conformi a quanto previsto nelle normative regionali; in particolare si rimanda al DDG VII 25854 del 2002 "*Linee Guida per l'organizzazione di programmi di screening del carcinoma del colon retto*"(5) e al DDG VII 7248 del 2007 "*Organizzazione dei programmi di screening oncologici in regione Lombardia, raccomandazioni per la qualità*"(39)

Il programma di screening in atto prevede una chiamata biennale per ogni assistito eleggibile, in caso di esecuzione di endoscopia con esito negativo la successiva chiamata sarà a 5 anni. Si rimanda alla figura 2 per identificare le modalità di trattamento delle situazioni patologiche.

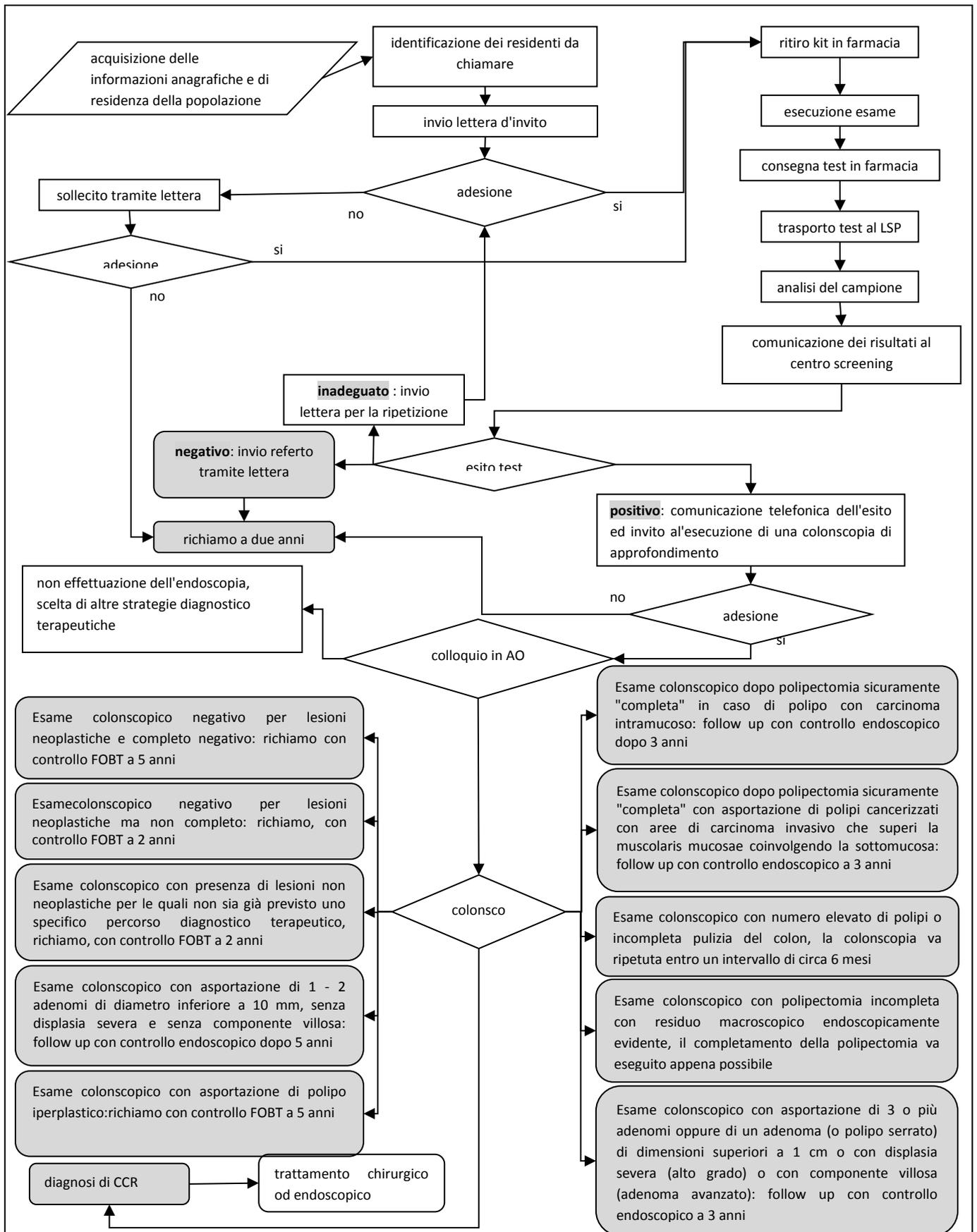


Figura 2 diagramma di flusso del programma di screening dell'Asl Milano 1

2.3 Fonte dei dati e gestione dei dati

I dati concernenti il processo di screening sono gestiti direttamente da un software dedicato “progettodonna” che garantisce il trattamento dei dati nel rispetto delle leggi vigenti. Il software è gestito e mantenuto da una società privata i cui rapporti sono regolati da contratti annuali.

Di seguito si elencano le fonti dati utilizzate per la gestione del centro screening.

Anagrafica: dal 2009 la fonte dati anagrafica per l’individuazione dei cittadini residenti da invitare allo screening, del loro indirizzo, della stato in vita è la NAR (nuova anagrafica regionale) che identifica gli assistiti di ogni Asl. Precedentemente al 2009 i dati erano acquisiti attraverso flussi informativi generati dai singoli comuni. I dati vengono integrati nel software progettodonna. I dati aggregati dei residenti sono tratti da dati Istat (42).

Dati relativi all’esito del FOBT: il laboratorio di sanità pubblica di Parabiago processa le provette inviate dai pazienti attraverso le farmacia e comunica, grazie ad una integrazione tra software, i dati di esito del test di screening all’applicazione progettodonna in tempo reale.

Dati relativi all’esecuzione e all’esito delle colonscopie di screening: le UO che erogano le colonscopie di screening hanno la possibilità di accesso al programma “progettodonna” per inserire direttamente i dati relativi al colloquio pre-colonscopia, i dati relativi all’esito della colonscopia, e dati relativi all’esito di eventuali indagini istologiche in seguito a biopsie, prelievi di tessuto o di asportazione di polipi.

Dati relativi a ricoveri (prestazioni chirurgiche): tali dati sono acquisiti attraverso l’utilizzo del tracciato dei ricoveri (flusso SDO) che mensilmente viene inviato dalle strutture ospedaliere a regione Lombardia. I dati non sono integrati con il software progettodonna.

Dati relativi a prestazioni erogate in regime ambulatoriale: tali dati sono acquisiti attraverso l’utilizzo del tracciato delle prestazioni ambulatoriali (flusso 28 san) che mensilmente viene inviato dagli erogatori di prestazioni ambulatoriali. I dati non sono integrati con il software progettodonna.

Si segnala che il Registro Tumori aziendale ha attivato una registrazione dei tumori incidenti nei residenti Asl Milano 1 per gli anni 2007-2009 utilizzando i flussi sopra descritti e ove necessario recuperando la documentazione cartacea (in particolare) e in alcuni casi dati informatizzati con flussi ad hoc delle anatomie patologiche.

Per lo studio e l’analisi dei dati sono stati utilizzati: Access MO, Epiinfo, EndnoteWeb, banche e portali di ricerca di articoli scientifici disponibili presso il servizio bibliotecario della Università degli Studi di Milano (Pubmed, Embase, Web of science, Ovid, Medline, Cochrane Library).

2.4 Indicatori utilizzati per l’analisi e definizioni specifiche

In tabella 1 sono riportati gli indicatori (e le modalità di calcolo) utilizzati per la valutazione dei programmi di screening secondo le raccomandazioni Giscor (43).

I dati sono analizzati anche in relazione a sesso, età e alla tipologia di accesso, se ne riportano le definizioni per facilitare la lettura:

- **primi esami – primi inviti**, si intendono le persone che sono state invitate e/o che partecipano per la prima volta al programma di screening si dividono in
 - **mai invitati**, si intendono le persone che fanno parte della categoria primi esami e che hanno ricevuto solo una lettera di invito nella loro vita;
 - **già invitati**, si intendono le persone che fanno parte della categoria primi esami e che hanno già ricevuto almeno 2 lettere di invito;
- **esami successivi – inviti successivi**, si intendono le persone che sono già state invitate e che hanno già partecipato almeno 1 volta al programma di screening.

Tabella 1 principali indicatori utilizzati

nome indicatore	formula*	standard accettabile**	standard desiderabile**
estensione	(invitati – inesitati) / (popolazione invitabile/ 2)	>80%	>90%
adesione grezza	rispondenti / (invitati - inesitati)	>45%	>65%
adesione corretta	rispondenti / (invitati - inesitati- esclusi post invito)		
tasso di approfondimento	positivi / rispondenti	<6% - <4,5%	<5% - <3,5%
compliance colonscopia	colonscopie / positivi	>85%	>90%
colonscopie complete	colonscopie complete / colonscopie	>85%	>90%
VPP carcinomi	carcinomi individuati / colonscopie		
tasso identificazione carcinomi	carcinomi individuati / rispondenti	>2,0‰ - >1,0‰	>2,5‰ - >1,5‰
VPP adenoma alto rischio	adenomi alto rischio individuati / colonscopie	>25% - >15% ***	>35% - >20% ***
tasso identificazione adenomi alto rischio	adenomi alto rischio individuati / rispondenti		
VPP adenomi basso rischio	adenomi basso rischio individuati / colonscopie		
Tempo di attesa esito negativo	Data Arrivo campione - data invio lettera	>90% entro 21gg	>90% entro 15gg
Tempo di attesa esito positivo	Data esito positivo – data colonscopia	>90% entro 21gg	>90% entro 15gg
% test inadeguati	n° test inadeguati/ n° tot test	<1%	
Proporzione T >T3	T3/Tcon istologia		
Sopravvivenza a 5 anni	n° tumori screen detected vivi a 5 anni/ n° tumori screen detected a screening		
* nella lettura delle formule è da considerare che si intende il numero di pazienti e non le singole prestazioni			
** ove sono presenti 2 valori il primo si riferisce ai primi esami, il secondo agli esami successivi			
*** valori che si riferiscono alla somma tra carcinomi e adenomi ad alto rischio			

Descrizione del significato degli indicatori utilizzati (42)

Estensione degli inviti: l'estensione degli inviti è uno dei parametri fondamentali per valutare i programmi di screening, giacché ha un effetto diretto e proporzionale sulla loro efficienza e sull'impatto in termini di riduzione della mortalità, è stata calcolata la popolazione residente con

dati riferiti ai residenti al primo gennaio dell'anno oggetto. Il calcolo della popolazione non eleggibile è avvenuto sottraendo alla quota di popolazione target biennale la quota di popolazione non eleggibile all'invito. Quest'ultima è stata stimata per tutti gli anni partendo dal calcolo dei pazienti con esclusione permanente maturata prima del 2012 e sommandola ai casi di cancro diagnosticati dal 2006 e di adenomi ad alto rischi diagnosticati negli ultimi 3 anni.

Adesione grezza/ adesione corretta: l'adesione (specialmente quella corretta) è uno dei parametri fondamentali per valutare i programmi di screening poiché ha un effetto diretto e proporzionale sulla loro efficienza e sull'impatto in termini di riduzione della mortalità. Bassi tassi di adesione possono vanificare l'imponente sforzo organizzativo che lo screening comporta.

Tempo tra riconsegna del FOBT e invio dell'esito negativo: questo indicatore riporta in modo indiretto quanto una persona attende una risposta con esito negativo. Non viene considerato il tempo che intercorre tra la consegna della provetta alle farmacie e l'analisi da parte del laboratorio (solitamente stimabile in non più di 3 giorni).

Tempo tra la data del test positivo e quella dell'approfondimento: valuta l'efficienza del programma nel pianificare l'espletamento delle procedure diagnostiche nel più breve tempo possibile. Non viene considerato il tempo che intercorre tra la consegna della provetta alle farmacie e l'analisi da parte del laboratorio (solitamente stimabile in non più di 3 giorni).

Proporzione di test FOBT inadeguati : permette di monitorare aspetti relativi alla qualità delle istruzioni relative alla raccolta delle feci.

Proporzione di persone con test positivo: questo indicatore concorre con altri a determinare la specificità del primo livello del programma. Gli approfondimenti sono eseguiti, nel caso del FOBT, per accertare una possibile causa/natura neoplastica del sanguinamento.

Proporzione di aderenti all'approfondimento: l'adesione all'approfondimento è uno dei parametri fondamentali per valutare l'impatto del programma e l'efficienza del programma nel ridurre la mortalità. I valori elevati dei VPP per carcinomi e adenomi avanzati (superiori al 30% per il FOBT) impongono il raggiungimento di alti livelli di adesione alla colonscopia.

Proporzione di colonscopie complete: nelle persone con FOBT positivo un'esplorazione completa del colon è importante siccome circa il 30% dei carcinomi colon-rettali diagnosticati in questi soggetti ha localizzazione prossimale. L'indicatore include aspetti concernenti la tecnica di esecuzione dell'esame valutazione della preparazione intestinale, tecnica/manualità dell'operatore), comunicazione (istruzioni relative alle modalità di preparazione).

Valore predittivo positivo (VPP) del FOBT alla colonscopia: è un indicatore di performance del programma. Un VPP basso deporrebbe per una scarsa capacità del test di screening di selezionare le persone a rischio per la patologia in esame o potrebbe essere indice di una scarsa qualità della colonscopia. E' calcolato rispetto ai cancro e agli adenomi a alto e basso rischio; se calcolato sommando cancro e adenomi ad alto rischio si definisce "lesioni avanzate"

Tasso di identificazione: il tasso di identificazione è un indicatore di processo e può essere descrittivo delle capacità del programma di individuare cancro o adenomi, è fortemente influenzato dall'incidenza e per i primi anni di screening dalla prevalenza.

Proporzione di tumori diagnosticati allo screening con stadio t1 Lo stadio del tumore è un indicatore precoce di efficacia dello screening, in quanto fortemente legato alla prognosi.

2.4.1 Identificazione della coorte in studio

L'analisi dei dati è stata condotta per **coorte di invito**, ovvero viene considerata come coorte di riferimento quella in cui per tutti i soggetti la lettera di invito è inviata in un determinato anno. Ciò significa che se un soggetto, ad esempio, è stato invitato con una lettera spedita a dicembre 2009 e si sottopone al test di screening a gennaio 2010 viene considerato facente parte della coorte 2009. Analogamente si procede per gli invitati non rispondenti, ad esempio, nel 2009 e sollecitati con lettera a marzo 2010.

Fanno eccezione a questa tipologia di identificazione della coorte i risultati riguardanti il confronto tra metodologia di analisi del campione di feci al lattice versus oro colloidale e l'analisi qualitativa e di impatto delle colonscopie. Nel primo caso la coorte è definita dal tipo di test utilizzato, (lattice o oro colloidale). Nel secondo caso dalla data di esecuzione della colonscopia (**coorte di esame**) ciò è stato scelto per permettere un confronto più agevole con gli altri esami endoscopici dichiarati nei flussi sanitari obbligatori (flusso 28 san).

2.4.2 Analisi della Sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza prevede la presenza di due gruppi:

- cancro screen detected
- cancro di intervallo

Saranno valutati in termini di sopravvivenza i dati relativi alle caratteristiche anatomico - patologiche dei cancro identificati.

2.4.3 Analisi della Sensibilità

L'analisi della sensibilità (metodo dell'incidenza proporzionale) avverrà utilizzando l'incidenza pre-screening del CCR stimata dall'ISS per la Lombardia (44) stratificata per età e sesso per il 2005 (primo anno disponibile pre-screening in Lombardia)

La formula, semplificata, per il suo calcolo è

A = cancro di intervallo osservati

B = tasso di incidenza atteso (valore pre-screening 2005, suddiviso per fasce d'età e sesso)

C = numero pazienti negativi allo screening

N = numero di anni considerati (2 per i pazienti negativi al primo livello)

$$\text{sensibilità} = 1 - (A / (B * C * N))$$

Per ogni analisi sarà definita la sensibilità ad un anno e a due anni dal test con esito negativo. Si prevede l'analisi in relazione alle variabili di sesso, età, e centro di approfondimento. Si prevede un'analisi in relazione alla qualità degli esami di secondo livello. Sarà calcolato anche il rapporto di cancri screen detected/osservati nella popolazione sottoposta a screening

2.4.4 Analisi delle motivazioni della non rispondenza

Nel 2010 l'osservazione di tasso di adesione non soddisfacente e inferiore rispetto alla media regionale ha motivato un approfondimento tra i "non rispondenti" per verificare le cause della loro mancata adesione e per trovare le strategie più adeguate al superamento del problema.

Le informazioni sono state raccolte mediante interviste telefoniche rivolte ad un campione selezionato, con modalità casuale, tra i non rispondenti invitati, tra gennaio e marzo 2010, ad effettuare lo screening CCR. Il questionario composto da 14 domande, raccoglie informazioni relative a quattro macroaree: area socio-demografica (genere, età, occupazione, stato abitativo, stato di salute reale e percepito), area comportamentale (effettuazione degli altri screening oncologici generalmente raccomandati, richiesta di parere al proprio medico curante sull'opportunità dell'esame specifico), area degli atteggiamenti (ragioni addotte per la mancata adesione, consapevolezza della relazione esistente tra diagnosi precoce e guarigione), area di valutazione su come è stato organizzato lo screening (pareri relativi alla completezza e chiarezza delle indicazioni, suggerimenti o considerazioni fatte per migliorare la partecipazione allo screening).

2.4.5 Cancri di Intervallo

Per Cancri di Intervallo (CI) si intendono i tumori primitivi del colon-retto insorti successivamente a un episodio di screening completo e negativo prima del successivo invito al programma, oppure, per le persone che escono dal programma perché hanno raggiunto il limite superiore di età, entro un periodo di tempo corrispondente all'intervallo di screening (24 mesi per i programmi FOBT). Va sottolineato che l'episodio di screening è considerato negativo anche ove, a completamento dell'iter diagnostico previsto in caso di esito positivo dell'esame di primo livello, siano state identificate lesioni non invasive (adenomi iniziali o avanzati, altro tipo di polipi).

Al fine di standardizzare la ricerca dei cancri di intervallo con quanto definito nel 2011 dalla comunità scientifica italiana a si riportano i criteri di identificazione del gruppo Giscor (45) per la definizione dei casi più complessi di CI:

- Casi insorti oltre i due anni: è possibile (in genere per problemi organizzativi) che l'intervallo successivo a un test di screening di un programma SOF sia superiore a due anni. Si configura così la possibilità che vengano diagnosticati tumori nel terzo anno. Essi non vanno annoverati tra i CI.
- Approfondimenti falsi negativi: può capitare che il test di screening sia positivo (cioè abbia individuato correttamente il carcinoma), che l'approfondimento non riesca a identificarlo e che il carcinoma sia poi diagnosticato nell'intervallo. Trattandosi di un caso sfuggito al "processo" di screening esso viene considerato un CI a tutti gli effetti anche se, nella revisione delle cause dei CI,

esso non sarà imputato al test di primo livello ma a una carenza della fase di approfondimento o a diversa biologia del tumore.

- Controlli anticipati programmati: in alcuni casi in base all'esito della colonscopia di approfondimento possono essere raccomandati controlli a scadenza ravvicinata (controllo dopo asportazione di numerosi polipi, o revisione della base di impianto, o controllo di segmenti non esaminati con accuratezza per preparazione inadeguata, ecc.). I cancri eventualmente diagnosticati in occasione di questi controlli ravvicinati, generalmente entro un periodo compreso tra 1 e 12 mesi, vanno considerati screen-detected. Cancro diagnosticato prima di un controllo programmato sono da considerarsi invece CI, anche se imputabili a carenze della procedura di approfondimento e non al test di primo livello.

- Sorveglianza post-polipectomia: i cancri identificati in corso di sorveglianza endoscopica successiva ad un clean colon vanno conteggiati come CI, anche se individuati in occasione del controllo programmato, in quanto la sorveglianza viene prevista per prevenire l'insorgenza di lesioni invasive. Nella revisione delle cause dei CI, questi casi saranno imputati a una carenza del protocollo di sorveglianza e non al test di primo livello.

- Follow up non-attenders: soggetti con test di screening positivo che non si sottopongono all'approfondimento consigliato dal programma (o che lo sospendono prima della sua conclusione) con comparsa di un tumore nell'intervallo. Trattandosi di casi in cui la responsabilità diretta della mancata diagnosi non è del programma di screening, non vanno inclusi tra i CI.

- Lapsed attenders: i carcinomi insorti oltre due anni dopo un test negativo in persone che non hanno aderito all'invito successivo non vanno considerati CI.

In conclusione, i CI nei programmi FOBT possono essere classificati come segue:

- cancri insorti entro i due anni successivi a un FOBT negativo. Vanno conteggiati nella stima della sensibilità del test di screening ed in quella del programma di screening;

- cancri insorti entro l'intervallo raccomandato in seguito a un FOBT positivo e a un approfondimento negativo o positivo non per cancro. Per quanto riguarda i CCR insorti dopo esame endoscopico negativo (approfondimenti a seguito di FOBT positivi), deve essere considerato l'intervallo di tempo tra l'esito di non positività e la data per il controllo successivo.

Per praticità, come da indicazioni Giscor (45), nel calcolo della sensibilità si considereranno solo i cancri insorti dopo un FOBT negativo.

In sintesi, per un utilizzo pragmatico della metodologia di ricerca dei CI, può essere considerata regola la seguente affermazione del Dott. Ciatto membro del gruppo di lavoro Giscor: *“Ogni volta che a un test negativo segue una indicazione di nuovo controllo al tempo x, qualsiasi cancro compaia entro il tempo x e' un ca di intervallo. Se si da controllo al tempo x significa che siamo ragionevolmente convinti che il ns test protegga per tale tempo e il paz si fida di noi. Se Entro il tempo x compare un cancro ci siamo sbagliati e il paz puo' averne derivato un danno. Ritengo che ogni altra dissertazione sia una perdita di tempo”*

La ricerca dei cancri di intervallo è avvenuta grazie all'integrazione della banca dati di screening con il registro tumori aziendale che ha individuato i tumori incidenti nella popolazione residente in Asl Milano 1 partendo dai negativi allo screening.

Laddove il registro tumori non aveva ancora processato i casi dei cancri incidenti sono stati utilizzati, sempre dal registro tumori, solo dati da flussi sanitari obbligatori (ricoveri e ambulatoriale).

Di seguito la metodologia utilizzata per identificare i CI partendo dal flusso ricoveri come descritta dal registro tumori (46): *i potenziali cancri intervallo sono stati individuati tramite record linkage tra la base dati proveniente dal sistema gestionale dello screening e SDO o Registro tumori. I dati relativi ai tumori incidenti sono presenti per il Registro Tumori per gli anni 2007-2009. I tumori incidenti da SDO sono stati ricavati depurando dai casi prevalenti con le SDO a disposizione dal 1996. Il caso di tumore del colon e retto da fonte SDO è il primo ricovero del soggetto che ha in diagnosi principale i codici ICD-IX-CM 153 e 154 ed in uno dei campi relativi agli interventi una chirurgia (457,458,484,485,486). In prima istanza i potenziali cancri intervallo sono definiti come i tumori maligni insorti entro 2 anni dalla data di invito allo screening.*

3 Risultati

La descrizione dei risultati rispetta le indicazioni degli obiettivi specifici con approfondimenti per le singole tematiche: indicatori del processo organizzativo; indicatori del processo diagnostico; indicatori di trattamento e follow up; indicatori di outcome.

Si riportano in maniera sintetica in tabella 2 i risultati dell'analisi del programma di screening che verranno esplosi e analizzati nel dettaglio nel presente capitolo.

L'analisi dei dati è avvenuto per **coorte di invito** (tranne ove specificato), si ricorda che i dati 2012 devono essere considerati provvisori in particolare per il secondo livello di approfondimento. Gli ultimi dati di confronto disponibili italiani, e citati nel proseguo dei risultati, sono tratti dalla survey annuale sul 2010 (47).

Tabella 2 Sintesi dei risultati del programma di screening

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012°
popolazione target (50-69anni)	243608	246057	247492	234466	235707	237592	237592
Invitati	87584	100553	107703	107179	100217	111562	107807
Esclusi Pre invito	1607	2101	2716	3377	3663	3751	3773
Rispondenti	25212	31726	38580	42871	42055	48372	45351
Esclusi post invito	1961	2312	4228	2001	2832	1871	1202
estensione (%)*	72%	82%	85%	89%	82%	91%	91%
adesione grezza (%)	29%	32%	37%	42%	44%	45%	43%
adesione corretta (%)	30%	33%	39%	42%	46%	46%	43%
N° positivi	1317	1690	2277	2569	2509	2593	2121
Colonscopie	1149	1425	2019	2250	2195	2326	1351
Colonscopie complete (1ma)	985	1270	1846	2072	2055	2173	1271
tasso di approfondimento (%)	5,2%	5,3%	5,9%	6,0%	6,0%	5,4%	4,7%
compliance colonscopia (%)	87%	84%	89%	88%	87%	90%	
colonscopie complete (%)	86%	89%	91%	92%	94%	93%	94%
N° cancro*	84	101	101	98	78	72	31
N° adenoma cancerizzato	20	15	15	18	26	21	10
N° con adenoma HR*	410	514	560	598	524	510	228
N° con adenoma LR	149	235	351	329	298	372	233
VPP carcinomi (%)	7,3%	7,1%	5,0%	4,4%	3,6%	3,1%	
tasso identificazione carcinomi %**	3,33	3,18	2,62	2,29	1,85	1,49	
VPP adenoma alto rischio%	35,7%	36,1%	27,7%	26,6%	23,9%	21,9%	
tasso ident. adenomi alto rischio%**	16,26	16,20	14,52	13,95	12,46	10,54	
VPP adenomi basso rischio%	13,0%	16,5%	17,4%	14,6%	13,6%	16,0%	
tasso ident. adenomi basso rischio%	5,91	7,41	9,10	7,67	7,09	7,69	
cancri di intervallo	9	9	13	17			
sensibilità	86%	89%	85%	83%			
specificità	97%	97%	97%	96%			
* inclusi adenomi cancerizzati							
**tumori in situ e carcinomi intramucosi sono inclusi tra gli adenomi avanzati							
*** calcolati sugli assistiti con diagnosi presenti per i 5 anni successivi nell'anagrafica							
° i dati 2012 sono provvisori, si stabilizzeranno dopo il primo semestre 2013							

3.1 Indicatori del processo organizzativo

Fanno parte di questa categoria gli indicatori di estensione, adesione, tempistica di consegna delle lettere per l'esito negativo e l'analisi della non rispondenza.

3.1.1 Estensione

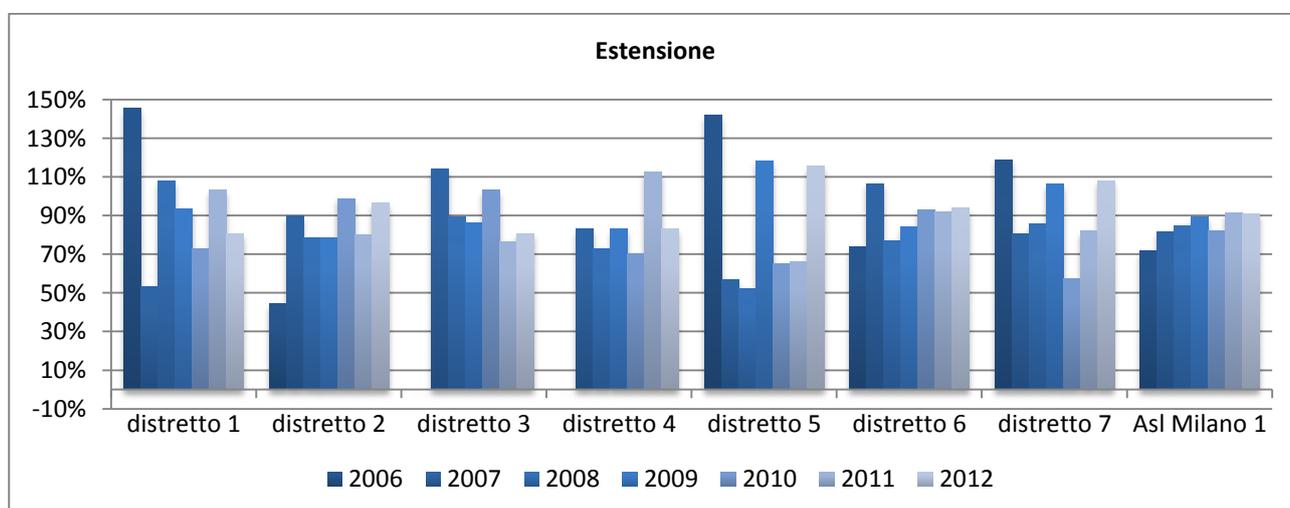
L'estensione dei programmi identifica la quota della popolazione in fascia d'età che risiede in aree dove è attivo un programma di screening, cioè quella parte della popolazione a cui, potenzialmente, viene offerto lo screening colon-rettale. Poiché i programmi FOBT prevedono di invitare la popolazione nell'arco di due anni, gli eleggibili di un anno sono rappresentati da metà della popolazione bersaglio, da cui vengono sottratte le persone non invitate in accordo con i criteri di esclusione del programma.

La popolazione Istat di riferimento (maschi e femmine tra 50 e 69 anni) è passata da 243.608 nel 2006, a 237.592 (115.841 maschi, 121.751 femmine) nel 2011, ma deve essere considerato che dal 2009 cinque comuni sono migrati in un'altra Asl, pertanto considerando solo i comuni presenti dal 2009 la popolazione di riferimento nel 2006 era di 229.619 (112.456 maschi, 117.163 femmine). Pertanto si è osservata una crescita media della 0,6% della popolazione di riferimento.

Il numero di invitati, tranne che nel 2006 è sempre stato superiore alle 100.000 unità ed in costante crescita. Il 2010 fa eccezione a causa del trasloco dell'ospedale di Legnano in una nuova sede che ha rallentato le procedure di chiamata. Nel 2011 il dato è arrivato essere pari a 111.562 unità. Il tasso di estensione (tabella 2) è passato dal 72% del 2006 al 91% 2012, ma già dal 2007 con 82% raggiunge gli standard accettabili ($\geq 80\%$) e dal 2011 con il 91% gli standard desiderabili ($\geq 90\%$). I valori nazionali di riferimento sono pari al 70% (Nord Italia 82%). La stima degli esclusi pre invito è pari ad un valore del 3% stabile negli anni.

In figura 3 sono presenti i dati relativi ai singoli distretti, il verificarsi di tassi al di sopra del 50% è spiegato dalla necessità del programma di invitare a scadenza di 24 mesi ogni soggetto, tali periodismi non sono uniformemente distribuiti su tutto il territorio.

Figura 3 Estensione del programma di screening

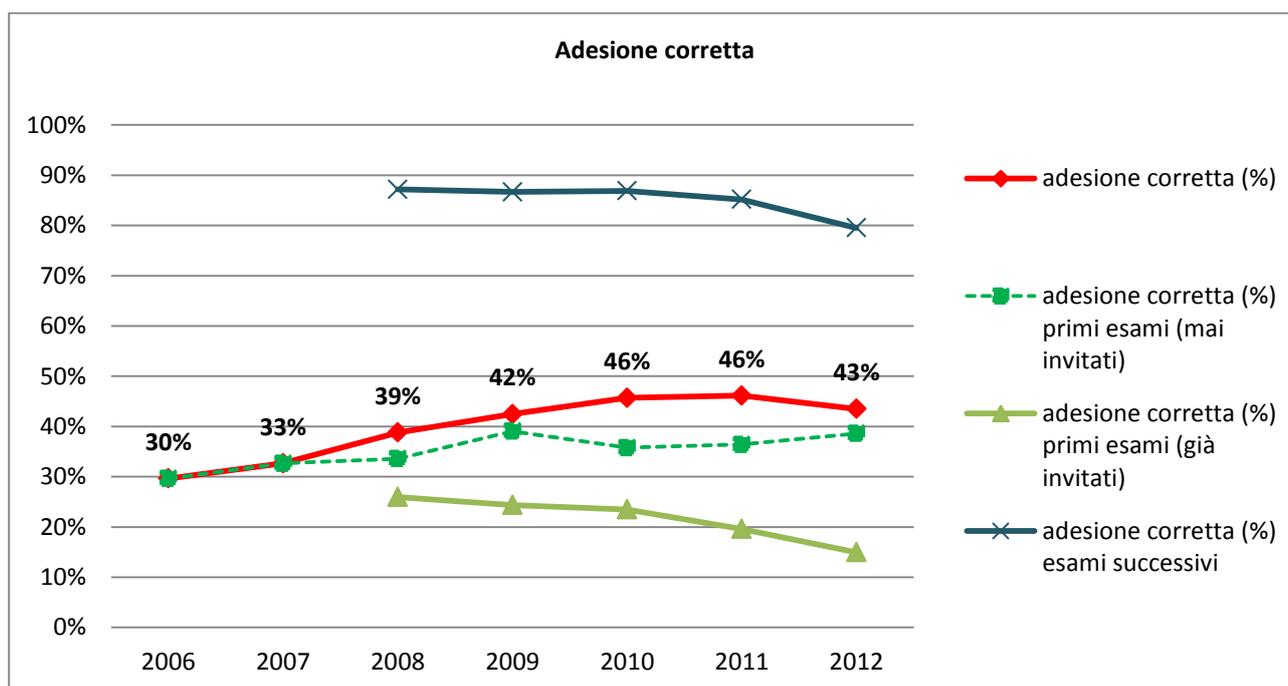


3.1.2 Adesione

Vengono riportati in figura 4 dati relativi all'adesione corretta, calcolata come la proporzione di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata, a cui sono sottratti gli inviti inesitati e le persone escluse dopo l'invito in seguito alla segnalazione di un test recente (FOBT o esame endoscopico). Il dato è in continua crescita passando dal 30% del 2006 al 46% del 2011. I dati nazionali di riferimento per l'Italia sono pari al 48% (per il Nord 49%). Gli standard di riferimento danno indicazioni in merito all'adesione grezza che dal 2006 al 2012 ha raggiunto rispettivamente i valori del 29%, 32%, 37%, 40%, 44%, 45%, 43%. Solo nel 2011 si soddisfa il valore richiesto dagli standard accettabili ($\geq 45\%$).

Il contributo del sollecito sul totale dell'adesione corretta è per il periodo 2007-2012: 4%, 6%, 5%, 6%, 5%. Considerando l'adesione corretta per i soli sollecitati i valori 2007-2012 sono del 22%, 22%, 20%, 21% 11%. I numeri assoluti relativi ai sollecitati sono pari a 20.007, 31725, 33.254 e 50.325. Si segnala come nel 2012 siano stati effettuati molti più solleciti a causa di un ritardo del servizio postale che ha creato una situazione di criticità per gli inviti del primo trimestre: sollecito e lettera di invito sono arrivati nelle case dei pazienti praticamente in contemporanea.

Figura 4 Adesione del programma di screening

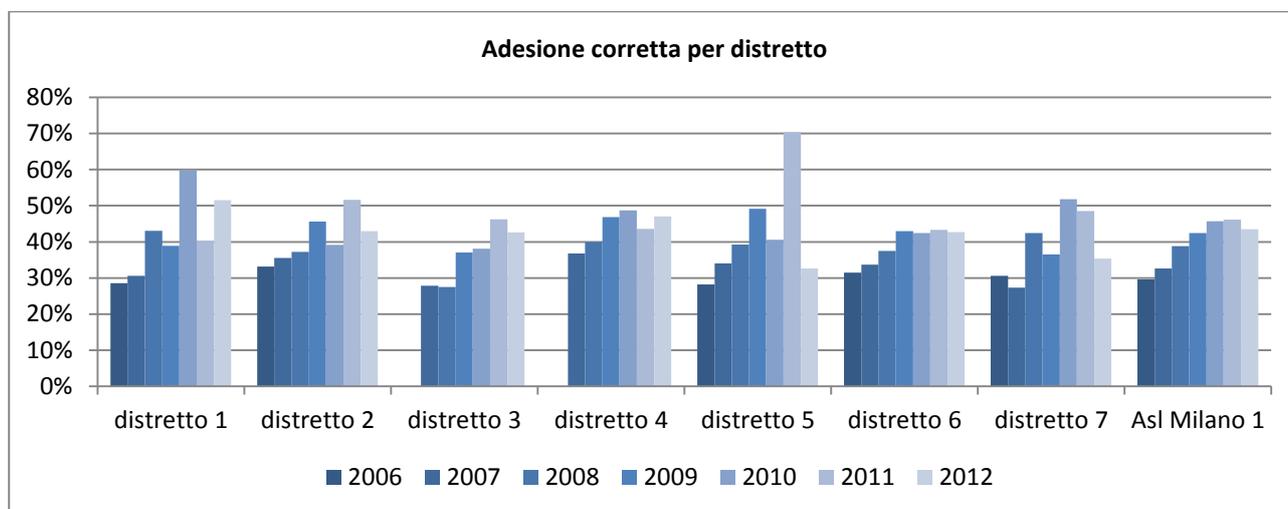


La figura 5 permette di analizzare il trend anche per tipologia di invito, è evidente come esistono tre popolazioni distinte, i pazienti mai invitati con una percentuale di adesione del 36% nel 2011 (dati nazionali pari al 42%), i pazienti già invitati ma mai rispondenti pari al 20% nel 2011 (Italia 20%), i pazienti già invitati e già rispondenti pari a 85% nel 2011 (Italia 82%). Si segnala come la popolazione dei pazienti che hanno già risposto almeno una volta abbia un andamento stabile mentre la popolazione di chi è già stato invitato sia in un trend in calo. E' in lieve aumento la popolazione dei nuovi inviti. La quota di inviti tra le tre tipologie di popolazione per il periodo 2006-2012 è così suddivisa:

- mai invitati 100%,100%, 60%, 32%, 18%, 16%, 14%;
- già invitati 0%, 0%, 26%, 46%, 52%, 48%, 47%;
- esami successivi 0%, 0%, 13%, 22%, 31%, 36%, 39%.

In figura 5 il dato dell'adesione è analizzato per distretto. Si nota una crescita di tutti i distretti che partendo da percentuali diverse nel biennio 2010/2012 raggiungono tutti risultati medi superiori al 40%. Alcuni dati annuali con percentuali particolarmente elevate o basse sono spiegate dalla diversa composizione della popolazione in termini di tipologia di invito (primi inviti, inviti successivi), ad esempio il 70% del 2011 del distretto 5 è dovuto ad una composizione di oltre 3000/5000 invitati di soggetti facenti parte della categoria degli esami successivi.

Figura 5 Adesione per distretto



L'adesione corretta è stata analizzata anche per sesso, età e tipologia di invito; in tabella 3 sono descritti dati cumulativi di adesione corretta 2006-2012. Il dato cumulativo permette di avere un numero maggiore di assistiti all'interno di ogni categoria ed essere quindi più consolidato. Permane in tutte le classi di età e tipologia di invito un divario a favore del sesso femminile. Analogamente si registra una adesione più bassa per le classi di età più giovani. Il tasso di adesione per la classe di età di 50 anni registra per i maschi valori, dal 2007 al 2012, pari a 25%, 27%, 35%, 33%, 34%, 36% e per le femmine valori pari a 32%, 32%, 40%, 42%, 40%, 43%.

Tabella 3 Dato cumulativo 2006-2012 di adesione per età e tipologia di invito

2006-2012	primi esami mai		primi esami già		esami successivi		totale	
	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini
50-54	36%	29%	22%	18%	81%	80%	38%	32%
55-59	38%	29%	23%	20%	84%	82%	46%	37%
60-64	39%	33%	22%	21%	86%	86%	48%	42%
65-69	34%	31%	20%	20%	83%	85%	44%	41%
>=70	23%	24%	13%	13%	76%	76%	29%	28%
tot							43%	37%

Il dato degli esclusi post invito è, per il periodo 2006-2012, uguale a 2,2%, 2,3%, 4,8%, 3,7%, 4%, 3,1%, 2% del totale degli invitati.

Il tasso di esiti di inviti inesitati è, per il periodo 2006-2012, uguale a 0,7%, 1,1%, 3,7%, 3,9%, 5,3%, 4,5%, 2,1% del totale degli invitati.

In sintesi, prendendo ad esempio il 2011, ogni 100 persone tra i 50 e i 69 anni residenti in Asl Milano 1 ogni anno: 3 non vengono invitati in quanto non nelle condizioni di essere invitati, 91 vengono invitate di cui 40 partecipano, 4 non vengono raggiunte a causa di un indirizzo sbagliato e 3 comunicano di non avere le condizioni per partecipare (test recente o patologia).

3.1.3 Tempistiche della comunicazione postale

Le tempistiche analizzate a proposito della comunicazione postale sono di due tipi: la durata di tempo che passa tra l'invio della lettera e la processazione in laboratorio del FOBT, e la latenza dell'invio della lettera con la segnalazione dell'esito negativo del test.

La prima analisi è stata condotta per data di esame, i risultati (tabella 4) evidenziano una quota sempre maggiore di esami che sono processati dal laboratorio entro 90 giorni dall'invio della lettera: dal 84% del 2006 al 92% del 2011, più stabile la quota di esami pari al 69-72% processati entro 60 giorni.

Tabella 4 Data stampa lettera - data esecuzione esame

Anno esecuzione esami	n° FOBT	media	Devizione Standard	% <=30GG	% >30 e <=60GG	% >60 e <=90GG	%>90GG
2006	25403	58,3	59,5	35%	34%	15%	16%
2007	31931	50,1	52,7	44%	32%	11%	12%
2008	34863	53,4	48,2	36%	33%	18%	13%
2009	40419	50,8	35,9	29%	42%	20%	9%
2010	46427	51,5	35,8	29%	43%	19%	9%
2011	48446	49,5	28,7	31%	42%	20%	8%

La seconda analisi, ovvero il calcolo tra la diagnosi di esito negativo al FOBT e l'invio dell'esito negativo, è un dato stimato: il centro screening con cadenza settimanale (comunque non meno di 3 volte al mese) invia gli esiti negativi. Poiché la comunicazione di esito negativo dal laboratorio è di fatto in tempo reale il range temporale tra esito ed invio è di 1- 7 giorni (nel peggiore dei casi 10 giorni). La consegna della provetta dalla farmacia al laboratorio ha un'attesa non superiore ai 3 giorni e la processazione del laboratorio avviene nella giornata dell'arrivo della provetta (o al massimo il giorno successivo). Escludendo le tempistiche postali, ed eventuali criticità nel processo, nel peggiore dei casi la lettera viene inviata con una latenza massima di 14 giorni, ovvero inferiore sia agli standard accettabili (<=21gg) sia agli standard desiderabili (<=15gg).

3.1.4 Analisi della non rispondenza

L'indagine telefonica condotta sui non rispondenti ha fatto notare l'esistenza di tre situazioni: chi ha ricevuto l'invito ma non vi ha aderito (n=247), chi non ha ricevuto l'invito (n=93), chi ha ricevuto l'invito ma avendo già portato a termine l'esame ha ignorato la lettera (n=79), 8 hanno rifiutato l'intervista.

L'analisi dei dati è stata focalizzata sulle 247 interviste dei non aderenti all'invito. Solo l'8.5% di questi si è confrontato con il proprio medico di base. Le donne sono in buona percentuale già coinvolte in screening come pap-test e mammografia.

Le motivazioni della non rispondenza sono state raggruppate in base al contenuto in 5 categorie: carenze informative e credenze (disinformazione, inutilità e preconcetti) per il 31,2% dei casi; difficoltà oggettive (assenza dal proprio domicilio e altri problemi di salute) per il 19,8% dei casi; reazione emotiva (paura, disagio e mancanza di fiducia) per il 18,6% dei casi; motivi organizzativi (impegni di lavoro e problemi familiari) per il 13,0% dei casi; trascuratezza (pigrizia, dimenticanza, perso la lettera o il campione) per il 16,6% dei casi. Per migliorare l'attività dello screening CCR è stata chiesta maggiore informazione e pubblicizzazione. La rinnovata proposta di aderire allo screening CCR alla fine dell'intervista è stata accolta dal 55.5% di chi non aveva precedentemente aderito e dal 78.5% di chi non aveva mai ricevuto la lettera. Di fatto solo il 22% del totale delle persone contattate ha poi eseguito un esame FOBT in screening.

3.2 Indicatori del processo diagnostico

Gli indicatori oggetto di questo paragrafo descrivono gli esiti del test di primo livello (FOBT) e del test di secondo livello (colonscopia).

3.2.1 Tasso di approfondimento

Per tasso di approfondimento si intende l'esito del test di primo livello ovvero il numero di pazienti positivi all'esame del FOBT. In figura 5 si evidenzia l'andamento complessivo per tipologia di esame (primi esami ed esami successivi). Per i primi esami il tasso di approfondimento è al di sotto dello standard accettabile ($\leq 6\%$) mentre per gli esami successivi non si raggiunge tale standard ($< 4,5\%$) tranne che nel 2012. L'analisi dei dati per sesso ed età (classi quinquennali) mostra un trend simile ai dati in figura 6 per tutte le categorie individuate: un aumento verso gli anni 2008-2010 e poi una diminuzione del tasso di approfondimento.

Non disponendo dei dati di popolazione delle survey nazionali, non è possibile calcolare un tasso standardizzato per sesso ed età, si mostra quindi con la tabella 5 il dato aziendale stratificato per sesso età e tipologia di esame. La tabella può essere utile per identificare il rischio individuale di positività in relazione a sesso, età ed abitudini verso lo screening; per renderla attuale si sono inseriti i valori 2012 che, come si intuisce dalla figura 6, sono in forte calo rispetto ai valori 2011.

Figura 6 Tasso di approfondimento

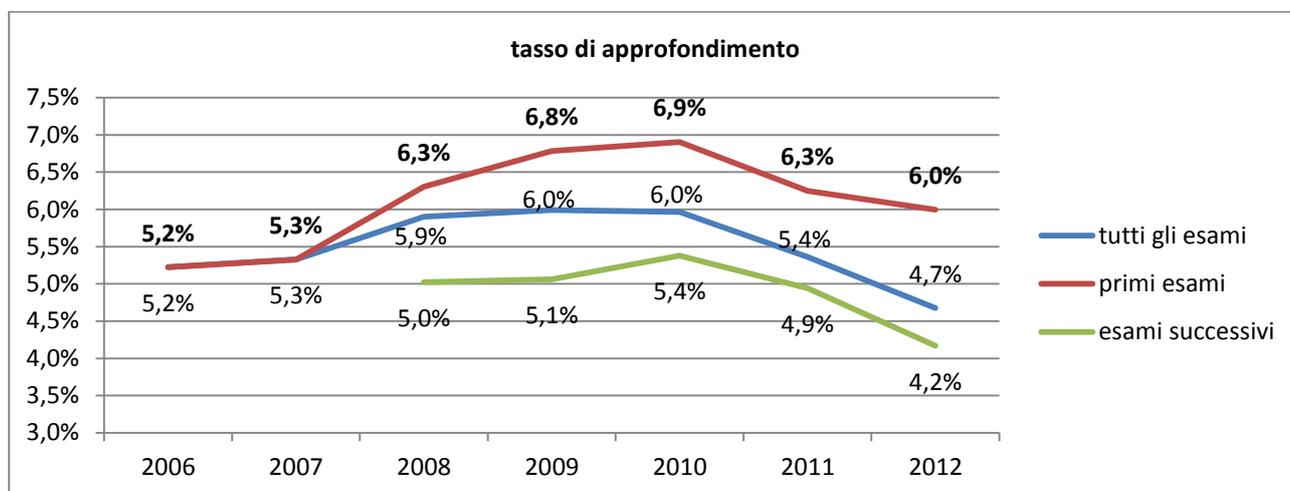


Tabella 5 tassi approfondimento 2012 per sesso età e tipologia di invito

2012	primi esami		esami successivi		totale	
	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini
50-54	4,5%	5,7%	3,6%	4,3%	3,5%	5,1%
55-59	4,8%	8,1%	3,8%	5,2%	3,9%	4,5%
60-64	6,3%	7,6%	4,5%	5,8%	3,7%	5,9%
65-69	7,7%	11,1%	4,8%	6,9%	4,7%	6,7%
tot					3,9%	5,6%

Il tasso di inadeguati è dello 0,6%, dato stabile negli anni.

Lattice vs fobt

In seguito all'implementazione di una nuova metodica di analisi del FOBT si è proceduto ad una analisi per data di esame delle due diverse modalità di esame.

I campioni di sangue occulto delle feci considerati nello studio e analizzati con metodica di agglutinazione al lattice sono 60.682 di cui 60.528 relativi a pazienti che per la prima volta si sottoponevano all'esame del sangue occulto delle feci nell'ambito dello screening organizzato (primo accesso) e 154 relativi a pazienti che almeno una volta si erano sottoposti a tale esame (esami successivi): i test sono stati effettuati nel periodo tra 1/1/2006 e il 30/4/2008.

I campioni di sangue occulto delle feci analizzati con metodica oro colloidale sono 68084 di cui 35.283 primo accesso e 32.801 esami successivi: i test sono stati effettuati nel periodo tra 1/11/2008 e il 30/6/2010.

Il confronto tra le metodiche viene effettuato tra le due popolazioni considerando esclusivamente il dato relativo ai pazienti che effettuavano il primo accesso al momento del test (in quanto per il test al lattice non è presente una popolazione sufficiente per garantire un confronto per gli esami successivi).

In tabella 6 sono mostrati i tassi relativi al confronto tra le due metodiche: si è applicata standardizzata per sesso, ed età per una maggiore accuratezza (popolazione di riferimento test oro colloidale)

Tabella7 tassi approfondimento standardizzati lattice vs fobt

	tasso app		vpp		DR		vpp hr		DR HR	
	latt	o.c.	latt	o.c.	latt	o.c.	latt	o.c.	latt	o.c.
standardizzazione	5,2%	6,9%	6,0%	4,2%	3,11	2,89	31,5%	24,0%	16,50	16,64

Le differenze sono presenti in tutte le classi di età e sesso, sono stati testati modelli di confronto che escludevano i valori estremi senza riportare variazioni significative dai dati di tabella 6.

Le differenze relative al tasso di approfondimento, al VPP per cancro e al VPP per adenoma ad alto rischio sono statisticamente significative ($p < 0,05$); le differenze relative ai detection rate non sono significative (utilizzato test chi quadrato – stata 10).

In tabella 8 si osserva invece la distribuzione stagionale delle positività dei due test, il test all'oro colloidale mostra una minore differenza tra gli estremi (0,8)rispetto al lattice (1,3).

Si è quindi proceduto a simulare la variazione del cut-off per lo screening oro colloidale per verificare a che livello raggiungesse tassi di approfondimento simili ai tassi del test al lattice e i relativi tassi di individuazione di condizioni patologiche. Simulando un cut off ≥ 140 si ottiene il tasso di approfondimento più simile ovvero di 5,37, i rispettivi indicatori sono VPP cancro 5,4%, VPPHR 27,8%, Detection Rate (DR) cancri 2,89 ‰, DR HR 15 ‰; si sarebbero persi 6 cancri (5,6% del totale) rispetto all'utilizzo del cut off 100, 14 adenomi e evitate 550 colonscopie (22%).

Tabella 8 tassi approfondimento 2012 per sesso età e tipologia di invito

periodo	stagione	n invitati	posit	tasso app	cancri	vpp	DR*1000
lattice	autumn	22357	1271	5,7%	77	6,1%	3,44
lattice	spring	11253	588	5,2%	33	5,6%	2,93
lattice	summer	12046	535	4,4%	41	7,7%	3,40
lattice	winter	14872	873	5,9%	55	6,3%	3,70
periodo	stagione	n invitati	posit	tasso app	cancri	vpp	DR*1000
oro c	autumn	7986	575	7,2%	30	5,2%	3,76
oro c	spring	13248	935	7,1%	37	4,0%	2,79
oro c	summer	8392	535	6,4%	14	2,6%	1,67
oro c	winter	5657	401	7,1%	21	5,2%	3,71

3.2.2 Colonscopie

L'analisi delle colonscopie per coorte di invito, i cui dati sono presenti in tabella 2, mostra come gli standard richiesti per questo tipo di esame siano soddisfatti: l'adesione all'approfondimento è da sempre tra 85% e il 90% mentre (standard accettabile >85%) mentre la completezza è arrivata oltre il 90% standard desiderabile già dal 2008.

Analisi qualitativa colonscopie

Per contestualizzare le colonscopie di screening nell'ambito delle prestazioni erogate nel territorio e proporre una valutazione che tenesse conto anche dell'impatto della colonscopia di screening sulla produzione si è reso necessario analizzare il flusso ambulatoriale. Per garantire un confronto diretto tra flusso ambulatoriale e colonscopie di screening si è proceduto ad una analisi per coorte di esame. In tabella 1 è rappresentato il numero di colonscopie erogate nel corso degli anni dal 2006 al 2011 (ultimo anno disponibile).

Tabella 8 colonscopie per anno

TOTALE COLONSCOPIE (4523 or 45231 or 4525 or 4542)						
Anno	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Colonscopie a Residenti ASLMI1 erogate da strutture site in ASL ed extra ASL	1046	14435	15171	15780	16611	15801
Colonscopie a Non residenti erogate da strutture site in ASLMI1	92	2483	2524	3173	3293	3092
N° totale colonscopie	1138	16918	17695	18953	19904	18893
% rispetto all'anno precedente		1487%	105%	107%	105%	95%
<i>tot popolazione ASL MI 1</i>	<i>961077</i>	<i>969674</i>	<i>976394</i>	<i>924417</i>	<i>931270</i>	<i>939954</i>
n° colon ogni 10.000 ab	11	149	155	171	178	168
<i>popolazione 50-69aa ASL MI 1</i>	<i>243608</i>	<i>246057</i>	<i>247492</i>	<i>234466</i>	<i>235707</i>	<i>237592</i>
n° colon ogni 10.000 ab 50-69 aa	23	321	339	374	382	363

*dati fino novembre 2011

L'analisi per classe di età nel 2011 mostra come circa il 31% è rappresentato dalla classe di età 60-69, il 22% dalla classe di età 50-59, il 22% per la classe di età 70-79, il 19% per gli under 50, il 6% per gli over 80; l'analisi per genere mostra una numero maggiore di colonscopie per il genere maschile (51%): tali dati sono stabili negli anni.

Le colonscopie nel 2011 per i residenti sono erogate per il 30% da centri extra ASL, per il 34% dalla AO di Legnano (Legnano 14%, Magenta 4%, Cuggiono 8%, Abbiategrasso 8%), per il 21% dalla AO Salvini (Bollate 5%, Rho 8%, Garbagnate 8%), per il 9% dalla Clinica San Carlo, per il 7% dalla CdC Ambrosiana: i dati del 2011 sono in linea con quelli degli anni precedenti.

Le colonscopie a non residenti sono erogate per il 10% dalla AO di Legnano (Legnano 7%, Magenta 2%, Abbiategrasso 1%), per il 18% dalla AO Salvini (Bollate 4%, Rho 4%, Garbagnate 10%), per il 53% dalla Clinica San Carlo, per il 19% dalla CdC Ambrosiana: i dati del 2011 sono in linea con quelli degli anni precedenti tranne che per il presidio di Garbagnate che è diminuito rispetto al 2009 (17%) e la CdC San Carlo che è aumentato (nel 2009 44%).

Le colonscopie erogate dai centri ASL ai non residenti rappresentano circa il 21% delle colonscopie erogate complessivamente dai centri ASL.

In tabella 9 sono descritti i prescrittori delle colonscopie per anno. I medici di medicina generale (MMG) hanno mantenuto dal 2007 (10.505 prescrizioni) un volume stabile di prescrizioni, nel 2011 i dati a novembre riportavano circa 9.200 colonscopie.

Viceversa le prescrizioni degli specialisti ospedalieri sono raddoppiate passando da 4.456 a 8.236. La voce altro ricomprende 1.606 prescrizioni nel 2006 mentre nel 2010 2.448.

Tabella 9 prescrittori di colonscopie per anno

Provenienza	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	1138	16918	17695	18953	19904	18893
1 MMG	64%	62%	54%	51%	46%	49%
2 specialisti	34%	26%	33%	35%	41%	38%
3 accesso diretto	0%	2%	3%	2%	1%	1%
4 altro (screening)	1%	9%	11%	13%	11%	12%
8 accesso in PS	0%	0%	0%	0%	0%	0%

In tabella 10 sono descritte le indicazioni delle prestazioni di colonscopia per tutte le fasce di età; le prestazioni con codifica "S" sono riconducibili interamente all'attività di screening e quindi alla fascia di età 50-69 e rappresentano 11% del totale.

Considerando solo la fascia d'età 50-69 le prestazioni in screening rappresentano la metà del totale delle prestazioni.

Tabella 10 indicazioni per la colonscopia per anno

ID prestazione	2006	2007	2008	2009	2010	2011
totale	1138	16918	17695	18953	19904	18893
O	67%	50%	48%	46%	51%	47%
P	0,09%	0,08%	0,03%	0,08%	0,08%	0,06%
S	1%	9%	10%	12%	10%	11%
T	1%	3%	3%	3%	5%	4%
U	9%	5%	4%	3%	3%	3%
Z	22%	33%	36%	35%	31%	34%

Codifica:

P	prestazione erogata presso strutture di Pronto Soccorso o di primo intervento
O	prestazione di carattere ordinario
U	prestazioni urgenti differibili
Z	tutte le prestazioni che non devono rientrare nel calcolo dei tempi di attesa (ad esempio le prestazioni di follow up)
S	assistiti che rientrano nel percorso di un programma di screening attivato dalla ASL
T	prestazioni finalizzate alla diagnosi precoce dei tumori

Il totale delle colonscopie presenti nel database screening al momento dell'analisi è di 12.044; nelle tabelle successive sono descritte le principali caratteristiche dell'erogazione delle colonscopie di screening. Il totale dei pazienti è 10.466 di cui il 55% uomini e il 45% donne, l'età media è 61 per gli uomini e 60 per le donne. Si ricorda che un paziente può eseguire più di una colonscopia immediatamente in seguito ad una positività al FOBT per arrivare ad una diagnosi, ma anche in seguito ad una diagnosi di patologia il centro screening prevede dei percorsi preferenziali di follow up. In tabella 11 è possibile osservare i volumi di produzione per anno delle colonscopie di screening e la loro distribuzione percentuale: Legnano è il centro che produce il numero maggiore di colonscopie (18%).

Tabella 11 Attività di colonscopia per centro di erogazione

ANNO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL E
TOT asl	540	1710	2035	2451	2532	2776	12044
<i>Centro</i>							
<i>non compilato</i>	5	4					9
<i>Garbagnate</i>	85 (16%)	261 (15%)	278 (14%)	326 (13%)	276 (11%)	306 (11%)	1532
<i>Rho</i>	73 (14%)	262 (15%)	288 (14%)	285 (12%)	293 (12%)	299 (11%)	1500
<i>Legnano</i>	(%)	102 (6%)	260 (13%)	417 (17%)	382 (15%)	503 (18%)	1664
<i>Magenta</i>	35 (6%)	309 (18%)	290 (14%)	320 (13%)	282 (11%)	314 (11%)	1550
<i>Cuggiono</i>	46 (9%)	155 (9%)	162 (8%)	209 (9%)	198 (8%)	298 (11%)	1068
<i>Bollate</i>	64 (12%)	123 (7%)	150 (7%)	114 (5%)	136 (5%)	112 (4%)	699
<i>Abbiategrosso</i>	35 (6%)	285 (17%)	311 (15%)	392 (16%)	317 (13%)	388 (14%)	1728
<i>Clinica S. Carlo</i>	190 (35%)	130 (8%)	183 (9%)	213 (9%)	318 (13%)	267 (1%)	1301
<i>z Altra sede z</i>	7 (1%)	79 (5%)	113 (6%)	133 (5%)	202 (8%)	157 (6%)	691
<i>C.Cura Ambrosiana</i>				42 (2%)	128 (5%)	132 (5%)	302

Tabella 12 Analisi qualitativa delle prestazioni di colonscopia

ANNO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	TOTALE
NUMERO DI PRESTAZIONI	540	1710	2035	2451	2532	2776	12044
Esame completato							
0 <i>no</i>	11%	13%	11%	10%	8%	6%	9%
1 <i>si</i>	89%	87%	89%	90%	92%	94%	91%
Motivo del non completamento (sul totale dei non completate)							
1 <i>Scadente toilette</i>	14%	16%	20%	17%	21%	27%	19%
2 <i>Intolleranza paziente</i>	16%	17%	15%	15%	14%	14%	15%
3 <i>Aderenze/diverticoli/tortuosità/dolico -colon</i>	22%	28%	29%	34%	36%	34%	31%
4 <i>Stenosi</i>	9%	5%	9%	8%	8%	6%	7%
5 <i>Esame mirato a uno specifico segmento</i>	28%	28%	24%	24%	21%	17%	23%
6 <i>Altro</i>	9%	6%	3%	2%	2%	2%	4%
0 <i>non compilato</i>	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Pulizia							
1 <i>Buona</i>	71%	67%	72%	67%	63%	63%	66%
2 <i>Sufficiente</i>	20%	23%	19%	24%	29%	30%	25%
3 <i>Scadente</i>	8%	8%	7%	7%	6%	6%	7%
4 <i>Insufficiente</i>	2%	1%	2%	2%	2%	1%	2%
0 <i>non compilato</i>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Regione raggiunta							
1 <i>Ano o canale anale</i>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2 <i>Sigma</i>	3%	4%	2%	2%	2%	2%	2%
3 <i>Retto</i>	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%
4 <i>Discendente e fl. sin.</i>	1%	3%	2%	2%	2%	1%	2%
5 <i>Traverso e fl. destra</i>	6%	5%	4%	3%	3%	2%	3%
6 <i>Ascendente</i>	1%	2%	1%	2%	1%	1%	1%
7 <i>Cieco</i>	84%	81%	85%	87%	89%	92%	87%
8 <i>Ileo terminale</i>	3%	5%	4%	3%	3%	2%	3%
9 <i>Stomia cutanea</i>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
0 <i>non compilato</i>	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
7+8 <i>totale complete</i>	87%	85%	89%	90%	92%	94%	90%
Sedazione							
1 <i>Nessuna</i>	9%	4%	3%	4%	2%	2%	3%
2 <i>Benzodiazepina</i>	15%	30%	27%	21%	16%	17%	21%
3 <i>Oppiacei</i>	2%	1%	1%	2%	2%	1%	2%
4 <i>Combinata (benzodiaz+oppiacei)</i>	74%	64%	68%	72%	78%	80%	73%
5 <i>Narcosi con assistenza anestesiologica</i>	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%

L'aumento dell'attività di colonscopia rispetto all'anno precedente è stato continuo seppur con percentuali diverse: nel 2007 si è aumentato del 317% rispetto al 2006, nel 2008 del 119% rispetto al 2007, nel 2009 del 120%, nel 2010 del 1023% nel 2012 del 110%.

Nelle tabelle successive sono descritte le caratteristiche qualitative delle colonscopie di screening. In tabella 12 è rappresentata la situazione della produzione di screening dell'Asl: si nota un miglioramento negli anni delle performance rappresentative della qualità dell'endoscopia.

Il completamento dell'esame passa da 87% del 2007 al 94% del 2011 e contestualmente diminuiscono gli esami mirati a uno specifico segmento (non tipici dell'attività di screening). L'analisi per singolo centro evidenzia come quattro centri (Legnano, Rho, San Carlo, Ambrosiana) raggiungano nel 2011 valori pari al 97-98%, altri valori di poco inferiori ovvero pari al 93-94% (Garbagnate, Abbiategrasso), infine due centri 86% (Magenta e Bollate), valore inferiore allo standard desiderabile (90%) ma comunque superiori allo standard accettabile (85%).

La pulizia intestinale è dal 2006 su livelli più che sufficienti, nel 2011 raggiunge valori pari al 93% (buona + sufficiente). La quasi totalità dei centri evidenzia, sin dal 2006, valori superiori al 90% in termini di pulizia della colonscopia. Nel 2011 le percentuali con pulizia almeno sufficiente raggiunte dai singoli centri sono: Garbagnate 97%, Rho 78%, Legnano 95%, Magenta 93%, Cuggiono 96%, Bollate 91%, Abbiategrasso 93%, Clinica San Carlo 94%, Ambrosiana 97%. La serie storica del centro di Rho evidenzia dal 2006 valori inferiori al 90%.

Importante notare come il raggiungimento della valvola ileo-cecale cieco sia passata dal 84% al 94%: circa 1/3 dei tumori del cancro al colon retto sono localizzati nella parte prossimale del colon, e pertanto il raggiungimento del cieco diventa un indicatore di qualità fondamentale nel valutare

le colonscopie. Le performance 2011 dei centri sono: San Carlo, Rho e Ambrosiana 98%, Legnano 97%, Abbiategrasso e Garbagnate 93%, Magenta e Bollate 86%.

Il trend relativo alla sedazione mette in risalto come la pratica di non utilizzarne alcuna è passata dal 9% del 2006 al 2% del 2011. Al contempo si è visto un utilizzo sempre maggiore della tipologia "combinata" (benzodiazepine + oppiacei). Nel 2011 due centri (Cuggiono e Ambrosiana) utilizzano prevalentemente benzodiazepina mentre tutti gli altri la modalità combinata. Bollate e Magenta sono passati alla modalità combinata a partire dal 2010. La quota più alta di pazienti trattati senza sedazione è di Bollate, 18% dei propri pazienti dal 2006 mentre per gli altri centri ci si attesta sotto il 5%.

Si segnala che in totale il 7% dei pazienti viene descritto come sintomatico con un trend in aumento nel tempo (4% nel 2007, 9% nel 2011); che il 95% dei pazienti non assume farmaci, assumono antiaggreganti il 4%, TAO 1%, FANS; nel 99% dei casi non viene registrata nessuna complicanza.

In tabella 13 si è proceduto ad analizzare i tempi di attesa per le colonscopie misurando l'attesa partendo dalla data di positività del test di screening registrata dal laboratorio fino alla data di esecuzione della colonscopia: il 24% delle colonscopie è eseguito entro 30 giorni, il 61% entro 60

giorni. Sia considerando la totalità dell'Asl sia la singola sede non è possibile raggiungere gli standard richiesti. Garbagnate, Bollate e san Carlo riescono ad espletare la quasi totalità delle loro colonscopie entro i 60 giorni

Tabella 13 tempi di attesa fobt positivo-colonscopia

Tempi di attesa		2006	2007	2008	2009	2010	2011
Garbagnate	<=30gg	47%	30%	45%	29%	51%	57%
	<=60gg	95%	68%	96%	70%	86%	91%
Rho	<=30gg	63%	18%	36%	14%	21%	5%
	<=60gg	100%	43%	67%	63%	46%	22%
Legnano	<=30gg		47%	2%	2%	22%	6%
	<=60gg		85%	22%	28%	44%	45%
Magenta	<=30gg	13%	2%	9%	2%	18%	14%
	<=60gg	97%	38%	59%	44%	38%	38%
Cuggiono	<=30gg	9%	3%	13%	16%	17%	11%
	<=60gg	95%	24%	56%	44%	47%	71%
Bollate	<=30gg	9%	29%	43%	38%	38%	55%
	<=60gg	70%	42%	65%	78%	82%	97%
Abbiategrasso	<=30gg	29%	15%	7%	6%	7%	19%
	<=60gg	97%	64%	78%	58%	51%	55%
Clinica S. Carlo	<=30gg	44%	23%	23%	49%	32%	45%
	<=60gg	90%	84%	81%	82%	72%	93%
Altra sede	<=30gg	29%	37%	38%	58%	43%	53%
	<=60gg	100%	79%	78%	88%	78%	83%
C.Cura Ambrosiana	<=30gg				14%	17%	24%
	<=60gg				74%	55%	72%
Asl MI 1 screening	<=30gg	37%	19%	22%	18%	26%	24%
	<=60gg	92%	55%	66%	57%	58%	61%

3.3 Indicatori di outcome

Cancri screen detected

Il totale dei cancro identificati dal programma di screening è di 565, di cui il 13% di pazienti tra 20-54 anni, il 20% tra 55-59 anni, il 30% tra 60-64 anni, il 32% tra 65-69 anni e 4% sopra i 70 anni. I cancro identificati tra gli uomini sono pari a 349 (62%) per le donne 216 (38%).

Dei 565 cancro diagnosticati 125 sono adenomi cancerizzati, una quota pari al 20% del totale, considerando solo il 2010 e il 2011 il rapporto è del 33% e del 19%. L'analisi per anno e tipologia di esame evidenzia come per i primi esami dal 2006 al 2012 il tasso di identificazione per gli adenomi cancerizzati è 0,8‰, 0,5‰, 0,5‰, 0,6‰, 1,2‰, 0,4‰, 0,5‰ mentre il VPP 1,7%, 1,1%, 0,8%, 1,1%, 2,1%, 0,7%, 1,2%. Invece per gli esami successivi il tasso di identificazione 2008-2012 è 0,2‰, 0,2‰, 0,2‰, 0,5‰, 0,1‰, mentre il VPP il 0,5%, 0,3%, 0,5%, 1%, 0,5%. Complessivamente i valori di tasso di identificazione di adenoma cancerizzato sono 0,8‰, 0,5‰, 0,4‰, 0,4‰, 0,6‰, 0,4‰, 0,2‰ mentre il VPP 1,7%, 1,1%, 0,7%, 0,8%, 1,2%, 0,9%, 1,7%.

Il totale degli adenomi ad alto rischio diagnosticati è di 3344, di cui il 16% di pazienti tra 20-54 anni, il 21% tra 55-59 anni, il 31% tra 60-64 anni, il 29% tra 65-69 anni e 3% sopra i 70 anni. Gli adenomi ad alto rischio diagnosticati tra gli uomini sono pari 2182 (65%), tra le donne 1162 (35%).

Il totale degli adenomi a basso rischio diagnosticati è di 1967, di cui il 16% di pazienti tra 20-54 anni, il 23% tra 55-59 anni, il 28% tra 60-64 anni, il 30% tra 65-69 anni e 3% sopra i 70 anni. Gli adenomi ad alto rischio diagnosticati tra gli uomini sono pari 1129 (62%), tra le donne 738 (35%).

Tabella 14 Tassi di identificazione e VPP

			2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
TASSO DI IDENTIFICAZIONE	cancro	asl	3,3	3,2	2,6	2,3	1,9	1,5	0,7
		primi esami	3,3	3,2	3,2	3,0	3,0	1,9	1,3
		esami successivi			1,3	1,4	1,2	1,3	0,5
	HR	asl	16,3	16,2	14,5	14,0	12,5	10,5	5,0
		primi esami	16,3	16,2	16,7	17,5	15,7	14,2	6,9
		esami successivi			9,7	9,7	10,4	8,8	4,3
	LR	asl	5,9	7,4	9,1	7,7	7,1	7,7	5,1
		primi esami	5,9	7,4	9,2	8,4	7,2	8,2	6,5
		esami successivi			8,9	6,8	7,0	7,5	4,6
VPP	cancro	asl	7,3%	7,1%	5,0%	4,4%	3,6%	3,1%	2,3%
		primi esami	7,3%	7,1%	5,8%	5,1%	5,1%	3,5%	3,3%
		esami successivi			2,9%	3,2%	2,4%	2,9%	1,7%
	HR	asl	36%	36%	28%	27%	24%	22%	17%
		primi esami	36%	36%	30%	30%	27%	26%	18%
		esami successivi			22%	22%	22%	19%	16%
	LR	asl	13%	17%	17%	15%	14%	16%	17%
		primi esami	13%	17%	17%	14%	12%	15%	17%
		esami successivi			20%	15%	15%	16%	17%

In tabella 14 sono descritti i tassi di identificazione e Vpp di cancro e adenomi per gli anni 2006-12, si ricorda che il dato 2012 è provvisorio. I tassi e i Vpp di cancro e adenomi ad alto rischio sono in calo, mentre stabile sembra essere il trend degli adenomi a basso rischio. I tassi di identificazione sono conformi agli standard accettabili ($\geq 2,0\%$) fino al 2010 per i primi esami e riescono sempre a soddisfare il dato rispetto agli esami successivi (standard accettabile $\geq 1,0\%$). In merito agli standard per i Vpp, viene considerato il valore cumulativo delle lesioni avanzate (cancro + adenomi ad alto rischio) ovvero per i primi esami 2006-2012 43%, 43%, 36%, 35, 32%, 30%, 21%; per gli esami successivi 2008-2012 25%, 25%, 24 %, 22%, 18%. Il Vpp è quindi sempre superiore agli standard accettabili per i primi esami e per gli esami successivi ($\geq 2,0\%$ - $\geq 1,0\%$).

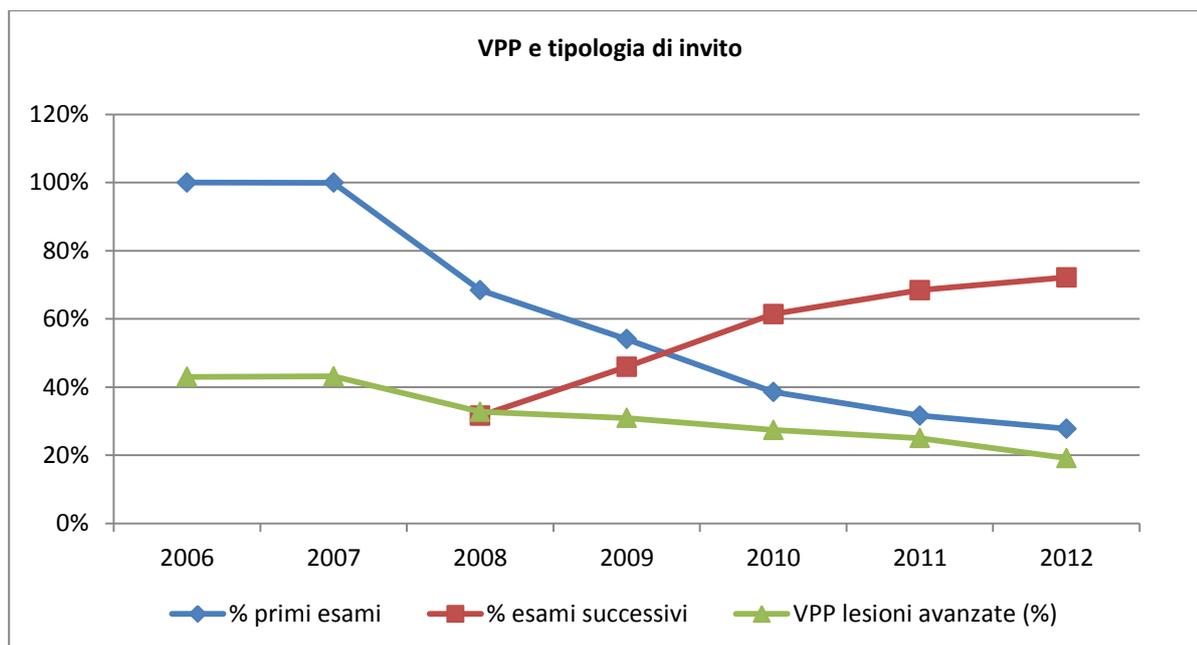
In tabella 15 sono descritti i tassi e i Vpp stratificati per età, sesso e tipologia di esame. I dati in tabella riguardano la popolazione cumulativa del triennio 2009-11. La scelta del triennio 2009-11 è stata effettuata per ottenere una numerosità sufficiente di casi (almeno 5) in ogni singola categoria e rendere il dato più consolidato possibile. Si nota come gli uomini abbiano un valore costantemente superiore a quello femminile, e analogamente l'aumento della classe di età è indice di aumento del rischio di patologia.

Tabella 15 tasso di identificazione cancro

	tasso identificazione ‰ 2009-11				Vpp 2009-11			
	cancro primi esami		cancro esami successivi		cancro primi esami		cancro esami successivi	
	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini
50-54	1,4	1,1	0,8	0,7	3,8%	2,1%	2,3%	1,6%
55-59	2,3	4,4	0,8	0,6	5,3%	6,1%	2,3%	1,3%
60-64	1,3	5,9	1,1	1,8	2,5%	7,3%	2,7%	3,3%
65-69	2,2	6,5	1,8	2,0	3,6%	6,6%	3,9%	3,3%
	HR primi esami		HR esami successivi		HR primi esami		HR esami successivi	
	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini
	50-54	6	13	4	9	18%	24%	12%
55-59	11	22	5	9	25%	31%	15%	19%
60-64	13	26	7	17	26%	33%	16%	30%
65-69	15	39	8	17	25%	40%	17%	28%
	LR primi esami		LR esami successivi		LR primi esami		LR esami successivi	
	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini
	50-54	3	7	3	5	9%	14%	8%
55-59	4	10	4	11	9%	14%	13%	23%
60-64	7	14	5	10	14%	17%	12%	18%
65-69	9	17	7	12	15%	18%	14%	20%

In figura 7 è analizzato il rapporto tra il Vpp di lesioni avanzate complessivo e adesione per tipologia di esame: si osserva un ribaltamento dei rapporti delle proporzioni tra aderenti all'esame del sangue occulto delle feci al primo esame e all'esame successivo, parallelamente una costante diminuzione del Vpp delle lesioni avanzate (cancro + adenomi ad alto rischio).

Figura 7 Vpp e proporzione di aderenti per tipologia di esame



L'analisi per centro di erogazione di secondo livello (tabella 16) mostra i Vpp delle lesioni avanzate: per tutti i centri è in calo costante e con la presenza di rialzi sporadici.

Tabella 16 Vpp lesioni avanzate per centro di erogazione colonscopia

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Osp. Civile di Legnano		42,9%	44,0%	40,5%	25,7%	27,7%	28,0%
Osp. di Cuggiono	38,2%	39,5%	27,9%	29,9%	32,6%	24,3%	17,0%
Osp. di Magenta	38,5%	45,4%	33,7%	29,6%	26,5%	27,1%	20,0%
Osp. di Abbiategrasso	41,4%	48,7%	34,9%	25,9%	23,7%	28,1%	23,0%
Osp. G. Salvini	38,8%	40,7%	23,9%	18,2%	20,8%	13,7%	9,9%
Ospedale di Rho	51,9%	51,5%	35,7%	35,4%	35,8%	28,5%	23,2%
Ospedale di Bollate	40,8%	30,8%	27,2%	25,0%	18,6%	25,6%	20,3%
Clinica S. Carlo	49,1%	36,8%	34,4%	35,6%	31,3%	28,3%	22,5%
C.Cura Ambrosiana				32,7%	29,8%	23,2%	12,5%
z Altra sede z	30,6%	29,9%	24,7%	27,2%	24,7%	20,2%	14,5%
Asl	43,0%	43,2%	32,7%	30,9%	27,4%	25,0%	19,2%

Cancro di intervallo e sopravvivenza

I casi di cancro di intervallo, in coerenza con quanto riportato nei metodi e con le indicazioni della letteratura, sono stati calcolati considerandogli esiti negativi al primo livello, sono comunque stati controllati gli esiti negativi al secondo livello.

I casi di cancro di intervallo sono 9 per la coorte di inviti 2006, 9 per il 2007, 13 per il 2008 e 17 per il 2009 (solo per il 2006 e il 2007 sono passati 5 anni di intervallo, tempo da monitorare in seguito ad un esame di secondo livello negativo). In merito agli esiti di secondo livello negativi sono stati

comunque controllati ed è stato individuato un solo caso che pur ricevendo diagnosi di negatività ha sviluppato un cancro di intervallo. In molti casi pazienti che hanno abbandonato il percorso di screening hanno diagnosticato e trattato un caso in una sede diversa da quella dello screening.

L'incidenza del cancro di intervallo al primo anno successivo allo screening è di 2 casi (22%) per il 2006, 5 per il 2009 (55%), 304 per il 2008 (31%) e 7 per il 2009 (41%). In tabella 17 la stima della sensibilità prodotta con il metodo dell'incidenza proporzionale

Tabella 17 Vpp lesioni avanzate per centro di erogazione colonscopia

			2006	2007	2008	2009
sensibilità	2 anni	asl	86%	89%	85%	83%
sensibilità	2 anni	primi esami	86%	89%	84%	90%
sensibilità	1° anno	asl	94%	88%	91%	86%
sensibilità	2° anno	asl	78%	90%	79%	80%
sensibilità	2 anni	esami successivi			87%	77%
sensibilità	2 anni	femmine	85%	89%	82%	81%
sensibilità	2 anni	maschi	86%	89%	88%	85%
specificità			97%	97%	97%	96%

E' stata condotta una valutazione overall dei quattro anni: sensibilità 86% (IC 95% 89-83).

Una stima della sensibilità prodotto con un metodo più rudimentale che confronta i casi screen detected con gli osservato (screen detected + cancri di intervallo) è per il periodo 2006-2009 i a 90%, 92%, 89% e 85%.

La stadiazione dei cancri di intervallo mostra per il 2006 5 casi stadiati di cui 3 T3N1 1 T3N0 e 1 T2N0, per il 2007 su 7 casi stadiati sono presenti 1T3N2, 2 T3N1, 3 T3N0, 1 T2N0.

La sopravvivenza per i cancri screen detected a 5 anni è pari al 80% per il 2006 e al 95% per il 2007, mentre per i cancri di intervallo è del 56% e del 50%. Una stima overall della sopravvivenza a 5 anni dei cancri screen detected e dei cancri di intervallo per il biennio 2006-2007 è del 75%.

3.4 Indicatori di trattamento e follow up

Il trattamento (tabella 18) è, come ovvio, in stretta correlazione con la diagnosi, si possono quindi distinguere tre popolazioni distinte: cancri (senza adenomi cancerizzati), adenomi cancerizzati e adenomi ad alto rischio. Per i primi il trattamento nella maggior parte dei casi è la via chirurgica, per i secondi si è vissuto un progressivo cambiamento di modalità operativa a vantaggio della chirurgia. Per gli adenomi ad alto rischio il trattamento endoscopico è la via di elezione: la chirurgia è riservata ad adenomi voluminosi, o a casi legati alle condizioni del paziente.

Tabella 18 trattamento lesioni

anno	cancri senza cancerizzati		adenomi cancerizzati		adenomi alto rischio	
	chirurgia	endo	chir	endo	chir	endo
2006	91%	9%	20%	80%	2%	98%
2007	92%	8%	40%	60%	2%	98%
2008	94%	6%	47%	53%	3%	97%
2009	99%	1%	72%	28%	3%	97%
2010	96%	4%	69%	31%	2%	98%
2011	98%	2%	76%	24%	2%	98%
2012	90%	10%	80%	20%	4%	96%

In tabella 19 sono evidenziati i dati delle stadiazioni post chirurgiche, si segnala che le stadiazioni recuperate difficilmente comprendono la quota degli adenomi cancerizzati.

Tabella 19 stadiazione cancri dopo chirurgia per centro di erogazione colonscopia

	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pT1 *	12	26%	14	25%	7	12%	15	20%	6	13%	12	28%	3	30%
pT2	9	20%	14	25%	15	25%	15	20%	15	33%	5	12%	2	20%
pT3	18	39%	21	38%	19	32%	29	39%	19	41%	19	44%	4	40%
pT4	2	4%		0%	6	10%	4	5%	5	11%	1	2%		0%
pt0 /ptis	5	11%	7	13%	13	22%	11	15%	1	2%	6	14%	1	10%
Classificati	46	55%	56	55%	60	59%	74	76%	46	59%	43	60%	10	32%
Ignoti	38	45%	45	45%	41	41%	24	24%	32	41%	29	40%	21	68%
Totali	84		101		101		98		78		72		31	
identificati														

*Non sono presenti gli adenomi cancerizzati

** sono compresi gli adenomi cancerizzati

In ultimo si è proceduto ad una analisi delle colonscopie di screening integrando tale fonte con il database delle prestazioni ambulatoriali per evidenziare il possibile percorso del paziente in seguito alla colonscopia di screening. Per fare ciò si è utilizzata la prima colonscopia di screening come riferimento.

Il numero totale delle prime colonscopie analizzate di screening sono 10.466, sono state identificate 427 colonscopie precedenti alla prima di screening e 4.278 successive alla prima colonscopia di screening. Le 4.278 colonscopie successive sono state utilizzate da 2.717 pazienti: 1690 hanno eseguito una ulteriore colonscopia, 651 due ulteriori colonscopie, 376 più di due.

Essendo le colonscopie analizzate erogate dal 2006 al 2011 è stato possibile monitorare i pazienti per periodi diversi: per almeno 6 mesi 9.131 pazienti (87%), per almeno 1 anno 8.001 (76%), per almeno 2 anni 5.789 (55%), per almeno 3 anni 3.560 (34%), per almeno 4 anni 1.876 (18%) per almeno 5 anni 422 (4%).

In tabella 20 si nota la distribuzione delle colonscopie successive alla prima di screening per periodo temporale ogni 100 esiti (ad esempio ogni 100 esiti negativi mi aspetto 3 colonscopie nei primi 6 mesi).

Tabella 20 follow up

giorni	n° colonscopie successive alla 1ma colonscopia di screening ogni 100 esiti					
	0 - 6 mesi	7 mesi- 1 anno	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno
negativi	3	1	3	3	4	12
cancri	14	23	72	55	25	56
adenomi cancerizzati	39	44	61	40	41	33
adenomi HR	23	15	33	21	19	41
adenomi LR	6	3	11	14	14	28
altro	16	8	16	6	5	36

Infine in tabella 21 è mappata la mobilità dei pazienti seguiti in screening a seguito della prima colonscopia di screening.

Tabella 21 sede follow up

Sede prima colonscopia di screening	Sede colonscopie successive										
	Garb	Rho	Legnano	Magenta	Cugg	Bollate	Abbiat	S. Carlo	Altra sede	Ambr	Tot col
non compilato		67%			33%						3
G. Salvini	81%	3%	0,2%			4%		3%	8%	1%	451
Rho	7%	75%	0,4%	0,6%		5%		2%	10%	0,4%	543
Legnano		1%	88%	0,2%	0,2%		0,3%		11%		576
Magenta		0%	2%	89%	1%		3%		5%	1%	640
Cuggiono		1%	9%	1%	78%				10%		402
Bollate	4%	1%				82%		2%	11%		309
Abbiategrasso	0%		2%	1%	1%		77%		13%	7%	687
Clinica S. Carlo	2%					1%		88%	8%		411
Altra sede		2%	3%	6%		0,5%	6%	10%	47%	24%	209
Ambrosiana									17%	83%	47

Percentuali si riferiscono ai valori in riga

4 Discussione e Conclusioni

4.1 Indicatori del processo organizzativo

Il programma di screening è a regime dal 2007 in Asl Milano 1 e ha raggiunto performance, in termini di estensione, superiori agli standard desiderabili e ai valori nazionali pur in presenza di difficoltà quali l'interruzione di erogazione di prestazioni di uno dei più importanti punti di erogazione di secondo livello. Miglioramenti dell'estensione devono considerare due criticità.

La prima è che il mandato regionale chiede di invitare i residenti, però i dati disponibili per il caricamento delle anagrafiche (per identificare gli indirizzi) si riferiscono ai soli assistiti, inoltre la qualità dei dati caricati (ovvero gli indirizzi) attraverso la NAR comporta un alto tasso di inesitati. In merito alla prima criticità, Asl Milano 1 sta lavorando per la creazione di una anagrafica integrata con tutti i dati regionali e con altre strutture sanitarie del territorio: tale soluzione dovrebbe facilitare l'individuazione dei residenti e migliorare la qualità dei dati relativi agli indirizzi.

La seconda criticità è che il tempo di attesa per l'erogazione delle colonscopie rallenta il periodismo di chiamata, impedendo di aumentare sensibilmente il numero di inviti spediti, ciò perché appare poco etico mettere dei cittadini sani in condizione di sentirsi dichiarati a rischio (ovvero positivi al test di screening) e non essere in grado di offrire in tempi ragionevoli un esame di approfondimento. Una definitiva risoluzione del problema è legata al potenziamento strutturale delle UO di gastroenterologia e chirurgia del territorio.

In merito all'adesione si osserva un trend in crescita: nel 2011 si sono raggiunti gli standard accettabili; è da sottolineare come l'attuale crescita sia dovuta al cambiamento della composizione della popolazione dovuta ad un aumento della quota di chi ha già partecipato almeno una volta ad un esame. Ciò grazie alla "fidelizzazione" allo screening dei pazienti che si sottopongono al test, fenomeno che si verifica in tutti i programmi di screening anche a livello nazionale. L'analisi dettagliata dell'adesione evidenzia che un numero rilevante di persone che hanno aderito negli anni precedenti al programma continua a partecipare: ciò a dimostrazione che i programmi soddisfano le aspettative di chi vi si sottopone. Critica invece è la capacità di arruolamento di quella quota di popolazione che, già invitata in precedenza, continua a non partecipare. Inoltre l'analisi di genere ed età evidenzia una maggiore criticità nella rispondenza del sesso maschile e nella fascia di età più giovane. Positivo, soprattutto in prospettiva futura, il tasso di adesione in crescita per entrambi i sessi dei cinquantenni, ovvero di coloro che vengono invitati la prima volta.

Per indagare il fenomeno dell'adesione si è rivelata utile l'analisi delle motivazioni della non rispondenza che ha evidenziato un coinvolgimento marginale del medico di famiglia nella scelta di partecipare o meno allo screening del colon retto. Il medico di base (MMG) può essere centrale per favorire la partecipazione dell'assistito (48). Inoltre una revisione italiana conferma che vi sono evidenze solide per i reminder sistematici ai MMG in cui si segnalano le persone che non si sono sottoposte a screening (49). Per questo dal 2012 è stato attivato un sistema di mailing che prevede l'informazione mensile ad ogni medico dei propri assistiti invitati a partecipare (e se lo hanno

fatto) allo screening negli ultimi 3 mesi. Inoltre la survey ha motivato la metà dei casi di non rispondenza per paure, credenze o cattiva informazione: sono in atto studi per modificare il materiale da consegnare al paziente (lettera di invito) per facilitare una scelta consapevole e razionale in merito alla partecipazione. I dati rilevati sono in linea con i dati rilevati annualmente dalla Survey Nazionale Passi (50).

In prospettiva anche in considerazione che non tutti gli interventi di coinvolgimento dei MMG ha mostrato successo (49) si vuole lavorare sia nella definizione di metodologie per una corretta comunicazione tra MMG e paziente (51), e direttamente sull'empowerment del paziente stesso(52). Quest'ultimo concetto sposta gli screening da un contesto di prevenzione ad uno di promozione della salute.

4.2 Indicatori del processo diagnostico

I tassi di evidenziati nell'analisi per coorte di invito (tabelle 2 e 5, figura 6) risultano al di fuori o comunque al limite degli standard, ciò è segno di bassa specificità del test: può essere spiegato per i primi anni dell'avvio del programma con l'individuazione di soggetti prevalenti per patologie che provocano sanguinamento nelle feci (si tenga conto che anche delle semplici patologie emorroidali possono provocare la positività del test) mentre negli anni successivi per il cambiamento della metodica di analisi del test di screening (nel paragrafo seguente è meglio esplicitato tale problema). Interessante a livello comunicativo la tabella 5 che aiuta a rispondere alla possibile domanda di un paziente sulle probabilità di essere positivi ad un test di screening.

L'analisi delle performance del test di secondo livello per coorte di invito mostra il pieno rispetto degli standard, indice di una ottima qualità del servizio proposto, approfondimento specifico sul tema nel paragrafo "Colonscopie".

Lattice vs fobt

I test immunochimici (iFOBT or FIT) sono diventati i test di riferimento per lo screening di popolazione: infatti molti studi, nonostante utilizzino diversi tipi di test in commercio e diversi protocolli, hanno dimostrato di essere superiori nel confronto con i tradizionali test al guaiaco (gFOBT) (14). I test immunochimici utilizzano anticorpi monoclonali o policlonali che specifici per l'emoglobina umana evitando quindi possibili interferenze causate dalla dieta. I test immunochimici hanno dimostrato maggiore sensibilità e una buona stabilità per sette giorni rispetto ai gFOBT (anche se influenzati dalla temperatura ambientale) (53). Uno dei principali vantaggi dei test iFOBT è la possibilità di quantificare l'emoglobina identificata (41). Le linee guida europee riportano le principali tipologie di iFOBT e i relativi apparecchi per la lettura: Hem-SP/MagStream HT-Fujirebio Inc. (ferrite and gum Arabic -coated antibodies), OC-Sensor-Eiken Chemical (latex-coated antibodies), FOB Gold –Sentinel Diagnostics (polystyrene particles-coated antibodies), HM-Jack Plus – Kyowa Kirin (latex-coated antibodies).

Un nuovo FIT, che utilizza metodologia con oro colloidale (risultati quantitativi) è stato introdotto sul mercato italiano degli screening a partire dal 2008: NS-Plus - Alfresa Pharma. Non ci sono evidenze dell'utilizzo di questa metodologia nell'ambito degli screening. Uno studio del 1998

valutava l'utilizzo della metodologia oro colloidale in 30.204 soggetti in Giappone (35-75 aa) ma con una apparecchiatura diversa (HT500 -AZWELL Inc): gli autori concludevano fosse particolarmente utile per l'identificazione di adenoma (54). Più recentemente Kim (55) ha comparato le performance di NS-Plus C vs HM-Jack Plus in 219 casi: la conclusione dello studio è che Ns-Plus è un buon sistema per la misurazione del sangue occulto fecale. In uno studio Ns Plus è stato valutato in ambito clinico (1.073 pazienti sintomatici, 2 campioni di feci in 2 giorni) per la valutazione delle sue caratteristiche: sensibilità per cancro 75%, specificità per cancro 86%, valore predittivo positivo per cancro 33.7%; (56). Si segnala che i cut off utilizzati in ambito clinico sono di molto più elevati rispetto a quanto utilizzato per lo screening.

I risultati del confronto tra le due metodiche suggeriscono che entrambi i test riescono a identificare lo stesso numero di cancri e adenomi ad alto rischio. Il rischio di essere trovato positivo al primo livello ed essere quindi invitato ad una colonscopia è del 1,7% in più per la metodica che utilizza oro colloidale. Questo comporta un aumento del numero di colonscopie per screening del 20/30%, con una ricaduta sia a livello del singolo paziente sia a livello organizzativo. L'utilizzo della metodica oro colloidale provoca per il paziente maggiore rischio di esecuzione di una prestazione altrimenti da non effettuare. Inoltre dal punto di vista organizzativo, una sovrapproduzione del 20% di colonscopie provoca una serie di difficoltà nell'allungamento dei tempi di attesa delle colonscopie. Innanzitutto la disponibilità degli erogatori di fornire al programma di screening grossi volumi di colonscopie è limitata dalla forte domanda extrascreening di questa prestazione. Ciò provoca un allungamento dei tempi di attesa sia per i pazienti in screening sia per i pazienti al di fuori dello screening. Ovviamente in assenza della disponibilità in tempi certi di colonscopie, il programma di screening è obbligato a rallentare la frequenza di invito per sottoporsi allo screening con una conseguente diminuzione del tasso di estensione. Un tasso di approfondimento più elevato influisce sicuramente anche sul rapporto costo/efficacia di uno screening essendo il numero di colonscopie uno dei costi maggiori di un programma.

In letteratura non sono presenti riferimenti specifici all'utilizzo di test con metodica oro colloidale nell'ambito di screening, ma una esperienza simile è stata condotta dalla vicina Asl Milano che traeva conclusioni simili a quelle di Asl Milano1: *il cut off convenzionale di 100 ng/ml FIT-oro, rispetto a FIT-lattice, determina un aumento del 2% del tasso di positività, ma riduce il VPP e la DR per le lesioni avanzate e il cancro. I parametri di validità dei due test tendono ad essere equivalenti quando il cut-off del FIT-oro è posto tra 140 ng/ml e 160 ng/ml, con un residuo difetto di detection rate di FIT-oro, in particolare per i cancri. Le performance della nuova procedura non sono associate a miglioramenti dei parametri di qualità di maggiore interesse per i programmi di screening dei tumori del colon e del retto (57).*

E' iniziato quindi un lavoro in sinergia tra Asl Milano1 e Asl Milano che ha concluso che il FIT oro non ha un cut off a cui corrispondano performance uguali a quelle del FIT lattice e che il cut off del FIT oro di 140 ng/ml è quello che meglio approssima la recall rate del FIT lattice, ma DR e VPP sono costantemente inferiori.

Il lavoro è stato utile per portare all'attenzione della comunità scientifica italiana (58) le modalità di inserimento nella pratica quotidiana del test oro colloidale e riflessioni sulla modalità di definizione del cut-off. Innanzitutto è da sottolineare la difficoltà nel confronto tra metodologie: diversi strumenti richiedono di raccogliere diversi quantitativi di feci in flaconi di diverse dimensioni. Il fattore di maggior confusione è stata la scelta, fatta per convenzione, di applicare al test con metodologia oro colloidale lo stesso cut off utilizzato per test simili ma con altra tecnologia. Infatti il valore di 100 ng/ml è stato utilizzato in seguito a studi condotti su test con metodologia al lattice (18) (14).

Quest'esperienza ha segnato quello che si è rilevato un limite nella gestione del sistema di controllo sul mercato di test specifici per lo screening. Non si ritiene possibile che sia ogni singola Azienda Sanitaria Locale a dover compiere una valutazione scientifica in fase di gara di appalto per la fornitura di un test di screening: confliggerebbero impostazioni tipiche della scienza (che non può escludere per assenza di evidenza scientifica) che consiglia cambiamenti solo in presenza di situazioni "evidence based", e logiche di diritto che prevedono invece la "garanzia del diritto". Le Aziende Sanitarie Locali non possono trasformare le gare di appalto in momenti di valutazione scientifica: ogni nuovo test per lo screening, seppur già approvato in ambito clinico, deve essere valutato e analizzato, da società scientifiche o istituzioni preposte, affinché sia possibile la sua trasferibilità operativa.

Colonscopie

Colonscopie di screening: impatto sul sistema sanitario

Negli ultimi anni si è verificato un aumento complessivo delle colonscopie di circa il 5-7 % annuo, il confronto 2007-2010 mostra un aumento di circa il 17% sui numeri assoluti e del 19% nel rapporto colonscopie/popolazione (sia per tutta la popolazione sia per la fascia di età 50-69). Non essendo disponibili, al momento dell'analisi, basi dati consolidate precedenti all'avvio dello screening è difficile dimostrare un eventuale ruolo dello screening nell'aumento del numero di colonscopie. Quanto riportato però non differisce da esperienze in altre Asl lombarde (59) dove lo screening ha generato un significativo aumento delle colonscopie e un aumento delle colonscopie in pazienti asintomatici, ma anche un aumento nelle prestazioni extra-screening, cambiando di fatto la sensibilità della popolazione verso la prevenzione del carcinoma del colon retto. Ciò è avvenuto nell'ambito di un percorso organizzato che, seppur con margini di miglioramento, ha garantito equità nell'accesso alla prevenzione a tutti i residenti e sostenibilità del sistema in relazione alla possibilità di offerta della prestazione di colonscopia: elementi non scontati in tutti i processi di screening (60).

A proposito della capacità di offerta, il territorio vede una differenza sfavorevole per Asl Milano 1 nel rapporto tra i residenti che si recano al di fuori dell'Asl (circa 4000 l'anno) per eseguire una colonscopia e i non residenti (circa 3000 l'anno) attratti dall'offerta dei centri siti nel territorio. La posizione geografica di alcuni Asl Milano 1 (es. Legnano, Magenta, Cuggiono, Abbiategrasso) sfavorisce il richiamo di pazienti extra Asl, mentre l'offerta numericamente e qualitativamente

importante rappresentata dalle strutture erogatrici del territorio dell'Asl Milano, favorisce la mobilità dei residenti verso la città di Milano.

L'analisi dei prescrittori delle colonscopie mostra un progressivo aumento in termini di volumi del ricorso alla colonscopia da parte dei medici specialisti e dello screening, che si attesta stabilmente a circa 11%. I MMG pur vedendo diminuita la percentuale di colonscopie prescritte sono stabili nell'erogazione del volume di prescrizioni (circa 10.000 l'anno). Analogamente l'analisi delle indicazioni per la colonscopia evidenzia che quelle di screening sono stabilmente 10-12% del totale prodotto ambulatorialmente, in questo caso però non appare chiaro un trend rispetto alle altre tipologie (colonscopie per sintomi e per il follow up).

Si ricorda che il tasso di adesione della popolazione allo screening colon rettale (ovvero all'esecuzione del sangue occulto delle feci) è passato dal 30% del 2006 al 46% nel 2011; ciò ha generato un numero crescente di pazienti positivi da sottoporre a colonscopia. Ad ulteriore dimostrazione del ruolo dello screening nella sensibilizzazione della prevenzione per il colon retto, è interessante notare come la crescita dello screening sia in sintonia con un aumento complessivo della richiesta da parte del territorio. Un altro fenomeno importante riguarda il contributo dello screening nel favorire il sorpasso delle prescrizioni degli specialisti rispetto ai MMG, ciò infatti potrebbe essere interpretato come una maggiore ricerca di appropriatezza nella erogazione delle colonscopie: lo screening potrebbe aver facilitato questo cambiamento attraverso una razionalizzazione dei percorsi diagnostici anche solo "abituando" il territorio ad un ricorso alla colonscopia solo dopo un esame del sangue occulto delle feci positivo. L'azione di miglioramento dell'appropriatezza delle procedure diagnostiche è uno degli obiettivi dello screening.

Qualità delle colonscopie di screening

La produzione delle colonscopie di screening è omogeneamente distribuita tra i centri, ciò anche in relazione alla posizione geografica e alla capacità produttiva in linea con quanto analizzato nel flusso ambulatoriale. Legnano è il centro capofila, ha subito una flessione nel 2010 a causa dello spostamento nella nuova sede. Da sottolineare il volume esiguo di prestazioni extra Asl delle colonscopie di screening (5-6%) se confrontata con quanto accade nell'analisi per le colonscopie non di screening (circa il 30%).

L'analisi qualitativa mostra un miglioramento negli anni della qualità delle colonscopie. Ciò è evidente sia attraverso l'analisi del completamento (al 94% nel 2011) sia in relazione alla qualità della colonscopia che è giudicata buona nel 63% dei casi ma comunque almeno sufficiente nel 91%. Tale risultato appare più che soddisfacente rispetto ai dati di letteratura che vedono come fino a un quarto delle colonscopie possano avere una preparazione inadeguata (61) ed in linea con studi che valutano la preparazione in pazienti asintomatici (62).

Una possibile criticità da considerare nell'affrontare la tematica relativa alla preparazione alla colonscopia è legata alla riproducibilità del giudizio di colonscopia pulita. Pur in presenza di alcune scale di valutazione condivise a livello internazionale (63), uno studio (64) ha sottolineato

differenze nella attribuzione della categoria pulita in seguito a visione da parte di gastroenterologi di immagini fotografiche di colonscopie.

Considerando che uno dei maggiori determinanti per una buona riuscita della colonscopia è l'effettuazione di una adeguata preparazione (62) sono utili azioni per garantire un continuo miglioramento del livello di pulizia dei centri erogatori di colonscopie di screening. L'analisi per singolo centro è inficiata dalla non registrazione della tipologia di preparazione per ogni colonscopia.

La descrizione delle modalità di sedazione mostra un aumento dell'utilizzo della metodologia combinata. Fanno eccezione quattro centri che hanno un elevato utilizzo della sola benzodiazepina: di questi quattro negli ultimi anni due centri hanno ridefinito la loro strategia di sedazione preferendo la combinata, pertanto ad oggi solo due centri hanno un utilizzo prevalente di benzodiazepina. L'analisi dei dati è interessante alla luce di un recente studio (65) sull'abitudine alla sedazione di centri gastroenterologici italiani in cui i risultati mostrano per la colonscopia un utilizzo di benzodiazepine e oppioidi nel 39% dei casi e delle sole benzodiazepine nel 32% il propofol nel 16% e l'anestesia generale nel 12%. L'utilizzo del propofol non è però considerato tra le variabili selezionabili nel database di screening e ciò rappresenta un bias da correggere, anche in relazione alle potenzialità del propofol emerse da una revisione Cochrane nell'analisi delle performance in termini di tempistica di dimissione e di preferenza del paziente seppur senza evidenze in merito al controllo del dolore e alla durata della procedura (66). Il NO2 è un'altra possibile soluzione (67) ma deve essere probabilmente supportata da altri studi per essere integrata strutturalmente nella pratica clinica. In sintesi, i centri di erogazione dello screening Asl Milano 1 hanno dimostrato una preferenza per l'utilizzo di una sedazione combinata (benzodiazepine ed oppiacei) per la quale alcuni studi dimostrano un maggior efficacia nella rimozione di polipi e nel raggiungimento del cieco (68). Ciò è sicuramente una opinione diffusa e riportata anche in alcune linee guida (69) seppur alcune esperienze sottolineino una non superiorità della combinata alla sola benzodiazepina(70). L'attenzione alla sedazione è fondamentale per garantire l'efficienza della prestazione e una umanizzazione delle cure (71) e pertanto è da segnalare favorevolmente la quasi totale assenza di prestazioni senza sedazione. Si evidenzia il ruolo positivo dello screening aziendale come monitoraggio senza soluzione di continuità delle prestazioni di colonscopia, ciò gli permette di diventare luogo di confronto e delle metodiche utilizzate anche in attesa di ulteriori riflessioni delle società scientifiche in tema di sedazione (72).

I tempi di attesa rappresentano la maggiore criticità: infatti sono di molto al di sopra degli standard richiesti(43) (>90% entro i 30 gg) ma anche delle medie regionali (83% entro i 60 giorni). Tale condizione si verifica in virtù del basso numero di centri di erogazione di colonscopie nella parte ovest del territorio senza la possibilità di coinvolgere altri centri. Come si è visto la crescita di domanda di colonscopie (non solo in screening) è di circa il 5-7% l'anno, non si è però affiancata una crescita strutturale (ad esempio i colonscopi) e di organico. Si ricorda inoltre che le colonscopie non sono erogate direttamente dal centro screening ma da erogatori (pubblici o privati) a contratto, pertanto Asl può solo suggerire modifiche organizzative o di acquisizione di

organico: gli sforzi fatti nei momenti di contrattazione servono ad aumentare il volume di colonscopie dedicate allo screening, aumento che non incide sui tempi di attesa poiché al contempo aumenta anche la domanda di screening. A ciò va aggiunta una difficile attitudine dei cittadini a recarsi in un ospedale diverso da quello di riferimento e delle regole di rendicontazione che equiparano le colonscopie di screening a quelle non di screening: in entrambi i casi vengono pagate oltre al livello massimo di erogazione contrattato annualmente dalle aziende erogatrici con Asl (extrabudget). Proposta concreta per il futuro deve essere quella di trovare politiche per favorire la mobilità del cittadino sul territorio, e aiutare le strutture a ampliare la capacità di erogazione.

Possibili miglioramenti nello studio delle colonscopie di screening potrebbero essere sviluppati con la sistematica registrazione delle tempistiche della procedura e con la registrazione della preparazione assunta dal paziente che sono due indicatori di qualità identificati dalla letteratura (73) (74).

4.3 Indicatori di outcome

L'andamento complessivo del programma di screening vede una diminuzione costante dei valori di Vpp e di tasso di identificazione di cancro e di adenoma ad alto rischio mentre rimane stabile la quota degli adenomi a basso rischio. L'analisi stratificata per tipologia di invito e per età permette una parziale spiegazione del fenomeno. Nel 2006-2008 si è osservata l'individuazione dei casi prevalenti. Per i primi esami la quota di casi patologici, nei primi anni dello screening, era definita dai casi prevalenti della popolazione di praticamente tutte le classi di età; progressivamente i primi esami saranno sempre più composti da test condotti sui cinquantenni: si attende quindi una ulteriore diminuzione. Analogamente per gli esami successivi deve essere considerato che finora la popolazione presente ha al massimo svolto 2-3 test, con la possibilità quindi di non avere ancora ripulito i casi screen detected dalla quota di prevalenza presente nella popolazione; in futuro un soggetto di 65 anni avrà avuto la possibilità di partecipare a almeno 6 passaggi di screening: anche in questo caso si attende una diminuzione ulteriore del dato.

I dati dimostrano che quanto descritto sta accadendo non solo per i casi di cancro ma anche per quelli di adenoma a alto rischio: ciò suggerisce ulteriori riflessioni sulla capacità del test di screening nel diminuire l'incidenza della patologia. Rimane invece stabile il tasso di identificazione degli adenomi a basso rischio: a documentazione della capacità dello screening di essere dedicato alle forme patologiche più gravi in una logica di sostenibilità del sistema. Il fatto che circa 1 positivo al primo livello ogni 4 viene trattato per cancro o adenoma ad alto rischio è indice di appropriatezza nell'utilizzo delle prestazioni.

I tassi per sesso ed età sono in linea con quanto atteso, è comunque interessante la visione della tabella 15 in quanto aiuta a rispondere a domande sul rischio individuale di patologia in relazione alla semplice adesione o alla positività.

E' sempre da considerare il problema della concordanza anatomo-patologica nelle analisi e nelle comparazioni di dati, a dimostrazione di ciò basti citare le modifiche avvenute nell'ultimo decennio nelle classificazioni dei cancri e adenomi e le numerose pubblicazioni a tema (75).

Il dato della sensibilità non è in linea con quanto solitamente citato nelle varie pubblicazioni sui che riportano valori molto più bassi per un test con una sola ripetizione ovvero dal 50% al 70% (76) (77). Alcune cause di questa differenza possono essere ricondotte a:

- i valori di riferimento sono effettuati generalmente negli anni precedenti al 2000 e comunque spesso con test al guaiaco;
- la scarsa concordanza nella diagnosi anatomo-patologica delle patologie del colon retto può aver influito sui dati, inoltre le anatomie patologiche coinvolte nello screening hanno partecipato a momenti dedicati di formazione, non è detto che i pazienti con cancri di intervallo si siano rivolti alle strutture del territorio;
- il tasso di mobilità extrascreening verso altri territori, ed in particolare Milano e il trattamento endoscopico di alcune condizioni morbose rendono difficile l'identificazione del caso;
- il calcolo della sensibilità non ha tenuto conto dei pazienti positivi al primo livello e con diagnosi di patologia non oncologica alla successiva colonscopia;
- il calcolo della sensibilità potrebbe essere stato inficiato dalla sovrastima dell'incidenza di cancro al colon lombarda utilizzata per il calcolo della sensibilità stessa (anche se i valori utilizzati sono in linea con quelli nazionali di riferimento);
- la metodologia per l'identificazione dei cancri di intervallo ha utilizzato il registro tumori per gli anni incidenti 2007 – 2009 mentre le sole SDO per gli anni incidenti 2006, 2010 e 2011, la concordanza delle sdo verso il registro tumori è del 86% (46); ciò potrebbe aver distorto in parte il risultato.

Ciò premesso può spiegare solo in parte il dato di sensibilità facendo tendere in maniera conservativa la stima della sensibilità al limite inferiore dell'intervallo di confidenza. Sono però da considerare anche esperienze di screening colon rettale più simili per organizzazione, contesto sanitario, territoriale e tempi, rispetto a quelle internazionali presenti in letteratura. La recente esperienza del programma di screening della regione Veneto (78) identifica risultati in linea con quelli di Asl Milano 1: sensibilità del 83% (IC 95% 77-86). In letteratura sono comunque presenti dati di sensibilità simili a quelli raggiunti da Asl Milano 1 e Veneto seppur in contesti molto diversi (USA Minnesota, 92% sensibilità) (79).

Ulteriori analisi saranno da condurre in termini di valutazione della sensibilità considerando anche i casi di cancri successivi a diagnosi di adenomi e seguiti da follow up: maggiori indicazioni da parte della comunità scientifica sulla valutazione di questa condizione sono necessarie a tal scopo.

Il reale vantaggio dello screening è rappresentato dall'individuazione dei tumori in fase precoce: in tal senso i risultati del 2011 (circa 1/3 dei casi di cancro individuati sono adenomi cancerizzati) sono di particolare importanza giacché sono un segno di un miglioramento delle capacità diagnostiche del sistema. I dati avvalorano ancora di più questo concetto soprattutto considerando il basso livello di sopravvivenza registrata nei casi di cancro di intervallo generato da

una stadiazione generalmente pari a T3N1: gli “errori” dello screening (i cancri di intervallo) hanno conseguenze molto negative. Il numero di cancri per una stima della sopravvivenza è ancora esiguo, comunque già si evince che considerando i dati AIRTUM pubblicati nel “I numeri del cancro in Italia” (3) si osservano dati migliori rispetto alle medie nazionali: il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole; il 58% dei pazienti incidenti nei primi anni 2000 risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, la probabilità di sopravvivere nel caso di sopravvivenza per ulteriori 5 anni aumenta dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 74% e 91% tra gli uomini e 74% e 92% tra le donne. Da considerare, come per i cancri di intervallo, che la presenza degli adenomi cancerizzati tra i cancri ha di sicuro un effetto favorente la sopravvivenza nei cancri screen-detected, il problema della concordanza anatomo-patologica potrebbe portare distorsioni gravi della interpretazione della sopravvivenza.

4.4 Indicatori di trattamento e follow up

L’abitudine al trattamento chirurgico mostra risultati attesi in relazione ai cancri e agli adenomi ad alto rischio, si è invece spostato verso una logica più prudente il trattamento degli adenomi cancerizzati prima trattati prevalentemente in endoscopia ora per via chirurgica. L’attenzione all’adenoma cancerizzato è evidente anche nell’analisi del follow up.

Infatti dai dati emerge che l’adenoma cancerizzato è l’entità patologica che richiede maggiore attenzione sia in termini di definizione diagnostica sia in termini di colonscopie di monitoraggio. Gli adenomi ad alto rischio sono l’altra condizione patologica che promuove un alto consumo di risorse sia per la diagnosi sia per il monitoraggio. I cancri invece si posizionano al terzo posto con un maggior rispetto a quanto prescritto nelle linee guida. E’ da sottolineare come nella maggior parte dei casi sia complessivamente in linea con le raccomandazioni regionali (80) . In sintesi l’atteggiamento degli endoscopisti del territorio appare cauto, con particolare attenzione alle forme più potenzialmente rischiose. Le diverse linee guida proposte negli anni (81) hanno probabilmente portato ad un atteggiamento conservativo nell’utilizzo del follow up. Interessante è capire la possibile evoluzione del follow up in relazione alle nuove linee guida europee (14). Sarebbe utile un momento di condivisione dei centri di erogazione del territorio anche per garantire una organizzazione omogenea a tutti i pazienti: lo screening può rappresentare, e si propone in tal senso, come una occasione di miglioramento di appropriatezza e qualità e confronto di performance per i centri erogatori di colonscopia.

4.5 Analisi complessiva e trasferibilità operativa

Il processo di screening di Asl Milano 1 rivela buone performance nell’ambito organizzativo, mostrandosi in grado di mantenere tutti gli anni la capacità di coinvolgere tutta la popolazione interessata attraverso l’invito e le azioni per garantire una adesione soddisfacente in linea con il mandato istituzionale. La partecipazione allo screening del colon retto è, di fatto, uno dei livelli essenziali di assistenza erogato sul territorio. Unico vero limite nel processo organizzativo è il tempo di attesa per l’erogazione delle colonscopie: incide in maniera significativa sulla possibilità di aumentare l’estensione e supportare l’adesione.

Da un punto di vista della qualità del processo diagnostico, sia per il primo livello sia per il secondo livello, sono stati raggiunti negli anni risultati di qualità soddisfacenti, d'esempio è il costante raggiungimento degli standard previsti. In particolare sono da sottolineare positivamente le performance delle prestazioni di colonscopia in merito alla pulizia, alla completezza e al raggiungimento del cieco. A prova dell'efficienza del sistema si sottolinea come 1 colonscopia ogni 4 sia operativa per il trattamento di cancro o adenoma ad alto rischio.

Lo screening ha di fatto esaurito la curva di prevalenza dei cancri nei pazienti "fidelizzati" e sta iniziando a "intoccare" la curva di prevalenza degli adenomi ad alto rischio.

L'analisi dei dati conferma come lo screening del colon retto serva a individuare e trattare precocemente forme neoplastiche e suoi precursori: circa 1/3 dei cancri individuati è un adenoma cancerizzato. Ciò è dimostrato anche dalle prime analisi sulla sopravvivenza (sui cancri 2006 e 2007) mostrano già risultati ottimi. Inoltre i cancri di intervallo sono presenti in numeri contenuti e mostrano un basso livello di sopravvivenza.

Rilevante è avere definito la prima stima della sensibilità (83%-86%) e della specificità del programma di screening (97%) anche per facilitare il confronto con altre esperienze.

Il programma di screening ha offerto alla popolazione un servizio adeguato alle necessità, sostenibile negli anni e che ha portato ad un guadagno di salute misurato e descritto. La ricerca deve continuare oltre i "cancri di intervallo" per un confronto con i cancri dei non partecipanti, ma soprattutto deve essere continuamente sostenuta l'attività di screening in tutte le sue componenti: invito, adesione, diagnosi e trattamento.

Infine un accenno al contributo concreto che la ricerca ha dato al servizio sanitario nazionale oltre ad avere facilitato la valutazione del processo di screening in Asl Milano 1. E' stata una occasione di valutazione ed acquisizione (nell'arco di 3 anni) di metodologie e skill, non solo di carattere medico, per attivare una valutazione di un programma di screening. L'esperienza condotta in Asl Milano 1 è servita per facilitare la collaborazione in ambito regionale e per costruire un sistema informativo dedicato agli screening che è attivo e a regime dal 2011 e due volte l'anno chiede alle Asl di inviare i propri dati in una logica di trasparenza dei processi e di valutazione degli outcome (82, 83). La definizione automatica dei cancri di intervallo a livello regionale e la mappatura dei follow up sono già stati identificati come gli sviluppi verso cui lavorare anche in ambito regionale.

5 Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(47):5907-15.
3. AIOM, CCm, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2012. disponibile al http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2012/I_numeri_del_cancro_2012.pdf (ultima consultazione 01/01/2013).
4. <http://www.aslmi1.mi.it/atlante2012.html>. (verificato il 15/01/2013)
5. Regione Lombardia. Linee Guida per l'organizzazione di programmi di screening del carcinoma del colon retto, DDG VII 25854 (2002).
6. The Paris Classification (2003) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 58 (6 Suppl):S3-S43.
7. WHO (2000) Pathology and genetics of tumours in the digestive system. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) *World health organization international histological classification of tumours*. IARC, Lyon, pp 105-119.
8. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002;51(1):130-1.
9. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations. *Virchows Archiv*. 2011;458(1):1-19.
10. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). *Cancer*. 1997;80(9):1803-4.
11. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*. 2010;24(4):417-25.
12. Allison JE. The best screening test for colorectal cancer is the one that gets done well. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(2):342-5.
13. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening - An overview. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*. 2010;24(4):439-49.
14. European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Belgium 2010.
15. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu RW. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(9):638-+.
16. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(6):1541-9.
17. Ekelund G, Manjer J, Zackrisson S. Population-based screening for colorectal cancer with faecal occult blood test--do we really have enough evidence? *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(11):1269-75.
18. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, 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.
19. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing for Colorectal Adenoma Detection: Evaluation in the Target Population of Screening and Comparison With Qualitative Tests. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(3):682-90.
20. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*. 2010;11(3):148-60.
21. Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: The district of Florence experience. *International Journal of Cancer*. 2001;92(1):151-4.

22. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(3):162-+.
23. Crocetti E, Buzzoni C, Zappa M. Colorectal cancer incidence rates have decreased in central Italy. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010;19(6):424-5.
24. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, 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;59(11):1511-5.
25. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The Reduction in Colorectal Cancer Mortality After Colonoscopy Varies by Site of the Cancer. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1128-37.
26. Radaelli F, Minoli G. Il problema dei "missed cancers" del colon-retto *Giorn Ital End Dig* 2010;33:113-118.
27. Bretagne JF, Hamonic S, Piette C, Manfredi S, Leray E, Durand G, et al. Variations between endoscopists in rates of detection of colorectal neoplasia and their impact on a regional screening program based on colonoscopy after fecal occult blood testing. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(2):335-41.
28. Bechtler MN, Eickhoff A, Riemann JF. Interval Colon Cancer and Possible Causes. *Endoskopie Heute*. 2009;22(1):13-6.
29. Ransohoff DF. Have we oversold colonoscopy? *Gastroenterology*. 2005;129(6):1815-.
30. Ross WA. Colorectal cancer screening in evolution: Japan and the USA. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:S49-S56.
31. Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam COLON Capsule Endoscopy Ready for Colorectal Cancer Screening? A Prospective Feasibility Study in a Community Gastroenterology Practice. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(4):848-54.
32. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, Severi G, Robertson C, Tubiana M, et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Annals of Oncology*. 2003;14(8):1312-25.
33. UE. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC).
34. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L & Autier P Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening - First Report European Commission. Luxembourg 2008.
35. Katicic M, Antoljak N, Kujundzic M, Stamenic V, Poljak DS, Kramaric D, et al. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(32):4300-7.
36. <http://www.ccm-network.it/screening/>(verificato il 15/12/2012)
37. Osservatorio Nazionale screening. 10 anni di programmi di screening in Italia. Roma 2012.
38. Regione Lombardia. Lo screening del carcinoma colon rettale in Regione Lombardia. Aggiornamento 2008. (2010). disponibile <http://www.sanita.regione.lombardia.it/shared/ccurl/381/359/CCR%20RL%20def%202008.pdf> (verificato 14/11/2012).
39. Regione Lombardia. Organizzazione dei programmi di screening oncologici in regione Lombardia, raccomandazioni per la qualità, DGR 7248 (2007).
40. GISCoR. Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale Metodo immunologico. Manuale operativo. *Epidemiol Prev* 2009; 33(4-5) suppl 3: 1-16 Supplemento.
41. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C, et al. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *Journal of Medical Screening*. 2000;7(1):35-7.
42. <http://demo.istat.it/>(verificato il 15/12/2012)
43. GISCOR. Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes. *Epidemiologia e Prevenzione* 2007 anno 31 (6) suppl 1.
44. <http://www.tumori.net/>(verificato il 15/12/2012)

45. GISCOR. Detection of the interval cancers and estimate of the sensitivity of colorectal cancer screening programmes. 2011.
46. Asl Milano 1-osservatorio epidemiologico e flussi. Report Individuazione potenziali cancri intervallo. 2012.
47. Zorzi M, Fedato C et al. Lo screening coloretale in Italia, survey 2010. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (6) suppl 1: 1-96.
48. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 3:SE116-30.
49. Giorgi Rossi P, Camilloni L et al. Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (1) suppl 1: 1-104.
50. Survey Nazionale PASSI 2011 <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/Colonretto.asp>. (verificato il 15/01/2013)
51. Caiata-Zufferey M, Schulz PJ. Physicians' Communicative Strategies in Interacting With Internet-Informed Patients: Results From a Qualitative Study. *Health Communication*. 2012;27(8):738-49.
52. Schulz PJ, Nakamoto K. Health literacy and patient empowerment in health communication: The importance of separating conjoined twins. *Patient education and counseling*. 2013;90(1):4-11.
53. Lee CS, O'Gorman P, Walsh P, Qasim A, McNamara D, O'Morain CA, et al. Immunochemical faecal occult blood tests have superior stability and analytical performance characteristics over guaiac-based tests in a controlled in vitro study. *Journal of Clinical Pathology*. 2011;64(6):524-8.
54. Miwa I, Masahisa K, Yasunori T, Kyoko Y, Chisako M, Miwa S Yoshitaka O, Yashuiro N. Utility of fecal occult blood tests using colloidal gold method with mass screening for colorectal carcinoma. *Japanese Journal of Medical Technology* (2001) 50;3:229-232.
55. Kim JH, Hwang SY, Kim YJ. Evaluation of Hemo Techt NS-plus C15 Automatic Analyzer for Fecal Occult Blood Test. *J Lab Med Qual Assur* 2010;32 : 237-41.
56. Oono Y, Iriguchi Y, Doi Y, Tomino Y, Kishi D, Oda J, et al. A retrospective study of immunochemical fecal occult blood testing for colorectal cancer detection. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(11-12):802-5.
57. Deandrea S, Frammartino B, Leonardo N, Tidone E, Panuccio A, Casa R, Borroni G e Bisanti L. Confronto delle performance di due procedure di ricerca immunochimica del sangue occulto fecale nel programma di screening coloretale di Milano. *Convegno Nazionale Giscor 2011 Perugia*.
58. Bisanti L, Frammartino B. Ricerca del sangue occulto nelle feci: elementi di valutazione del cut-off e l'impatto sulle scelte Lombardia. *Intervento al convegno Nazionale Giscor*. Novembre 2012. Mantova.
59. Parente F, Marino B, Ardizzoia A, Ucci G, Ilardo A, Limonta F, et al. Impact of a Population-Based Colorectal Cancer Screening Program on Local Health Services Demand in Italy: A 7-Year Survey in a Northern Province. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(11):1986-93.
60. Seeff LC, Manninen DL, Dong FB, Chattopadhyay SK, Nadel MR, Tangka FKL, et al. Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States? *Gastroenterology*. 2004;127(6):1661-9.
61. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(1):76-9.
62. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61(3):378-84.
63. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59(4):482-6.
64. Ben-Horin S, Bar-Meir S, Avidan B. The impact of colon cleanliness assessment on endoscopists' recommendations for follow-up colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(12):2680-5.
65. Fanti L, Agostoni M, Gemma M, Radaelli F, Conigliaro R, Beretta L, et al. Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy: A nationwide web survey in Italy. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(9):726-30.
66. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4):82.

67. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Chek S, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous Oxide for Colonoscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(8):34.
68. Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G, Italian Assoc Hosp G. Technical performance of colonoscopy: The key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(5):1122-30.
69. Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(3):317-22.
70. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(6):910-23.
71. Ministero della salute. Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per il 2011-2013. <http://www.salute.gov.it>.
72. Crosta C. Can a tailored approach be used for sedation in digestive endoscopy? *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(9):669-71.
73. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(4):873-85.
74. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agreus L, et al. Screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2009;41(3):200-8.
75. Vieth M, Quirke P, Lambert R, von Karsa L, Risio M. Annex to Quirke et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: annotations of colorectal lesions. *Virchows Archiv*. 2011;458(1):21-30.
76. Bouvier V, Launoy G, Herbert C, Lefevre H, Maurel J, Gignoux M. Colorectal cancer after a negative Haemoccult II (R) test and programme sensitivity after a first round of screening: the experience of the Department of Calvados (France). *British Journal of Cancer*. 1999;81(2):305-9.
77. <http://www.iss.it/lgac/docu/cont.php?id=26&lang=1&tipo=32>.
78. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Stocco FC, Banovich F, Bortoli A, et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut*. 2011;60(7).
79. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: Sensitivity of the screening test. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(19):1440-8.
80. Regione Lombardia. Organizzazione dei programmi di screening oncologici in regione Lombardia, raccomandazioni per la qualità. DDG VII 7248 del 2007.
81. Lin OS. Clinical update: postpolypectomy colonoscopy surveillance. *Lancet*. 2007;370(9600):1674-6.
82. Regione Lombardia. DGR 2633/2012. Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2012.
83. Regione Lombardia. DGR 937/2010. Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011