

# CancerStat Umbria

Registro Tumori  
Umbro di Popolazione

Registro Nominativo  
delle Cause di Morte

Registro Regionale  
dei Mesoteliomi

Direttore:  
*Francesco La Rosa*

Coordinatore:  
*Fabrizio Stracci*

Dipartimento di  
Medicina sperimentale.  
Sezione di  
Sanità Pubblica.  
Università degli Studi  
di Perugia.

Regione dell'Umbria.  
Direzione regionale  
Salute, coesione sociale  
e società della  
conoscenza



Anno V No. 1  
Gennaio 2014  
ISSN 2039-814X

## Editoriale

*F. Stracci*

pag. 1

Università degli Studi di Perugia  
Corso di Laurea in Medicina e chirurgia  
*Insegnamento di Igiene generale e applicata*  
a.a. 2013-2014

## SEMINARI

### **Gli screening oncologici in Umbria tra passato e futuro.**

Perugia 11 novembre 2013

*M. Giaimo*

pag. 5

### **Lo screening che cambia: “il Pap- test si veste di Molecolare”.**

Perugia 9 dicembre 2013

*B.U. Passamonti*

pag. 28

### **Carcinoma del colon retto: screening regionale.**

Perugia 9 dicembre 2013

*B.U. Passamonti*

pag. 52

## Principali pubblicazioni, dei collaboratori del RTUP

pag. 71

# CancerStat Umbria

Registro Tumori  
Umbro di Popolazione

Registro Nominativo  
delle Cause di Morte

Registro Regionale  
dei Mesoteliomi

**Direttore:**

*Francesco La Rosa*

**Coordinatore:**

*Fabrizio Stracci*

**Collaboratori:**

*Anna Maria Petrinelli*

*Daniela Costarelli*

*Fortunato Bianconi*

*Valerio Brunori*

*Daniela D'Alò*

*Alessio Gili*

*Silvia Leite*

*Chiara Lupi*

*Daniela Mogini*

*Rosaria Palano*

*Maria Saba Petrucci*

Regione dell'Umbria.  
Direzione regionale  
Salute, coesione sociale  
e società della

conoscenza

*Emilio Duca*

*Paola Casucci*

*Marcello Catanelli*

*Mariadonata Giaino*



**Anno V No. 1, Gennaio 2014**

ISSN 2039-814X

Codice CINECA-ANCE E205269

**Pubblicato da:**

Registro Tumori Umbro di Popolazione

Dipartimento di Medicina sperimentale.

Sezione di Sanità Pubblica.

Università degli Studi di Perugia.

Via del Giochetto

06100 Perugia

Tel.: +39.075.585.7329 - +39.075.585.7366

Fax: +39.075.585.7317

Email: [registro.tumori@unipg.it](mailto:registro.tumori@unipg.it)

URL: [www.rtup.unipg.it](http://www.rtup.unipg.it)

## **Editoriale**

**a cura di Fabrizio Stracci**

Dal 1994 la regione Umbria dispone di un Registro Tumori regionale, che recentemente è stato istituzionalizzato con legge regionale (legge 18, 15 novembre 2012). Il Registro umbro si iscrive nella rete nazionale (AIRTum), europea e internazionale (IACR) dei Registri tumori e costituisce, dunque, uno strumento standard in grado di produrre dati validi e confrontabili nel tempo e con altre aree geografiche.

La funzione ordinaria di sorveglianza epidemiologica è di grande importanza. Il Registro consente di caratterizzare il fenomeno oncologico e di tracciarne le linee evolutive. In Umbria, l'invecchiamento della popolazione tende a determinare un incremento dei casi, dato che molti tumori maligni insorgono con maggiore frequenza in età avanzata. Il tasso di incidenza di tutti i tumori maligni per 100,000 abitanti per anno era pari a 724 casi nei maschi e a 524 casi nelle femmine nel 1994. Nel 2010 questi tassi sono stati pari a 906 e 693. A questi valori corrisponde una percezione generale che i tumori maligni siano in aumento, ma questo non vuol dire che la popolazione sia esposta a fattori dannosi che determinano un maggiore rischio di ammalarsi. Inoltre questo andamento non è esclusivamente regionale, ma comune in Italia e in altre nazioni occidentali. Se osserviamo i valori del tasso standardizzato, una misura che indica quale sarebbe l'incidenza se la struttura per età della popolazione fosse costante e quindi in assenza di invecchiamento, abbiamo ancora un incremento di incidenza, ma più contenuto; l'incidenza nei maschi passa da 843 casi per 100,000 abitanti per anno nel 1994 a 928 nel 2010 e nelle femmine da 514 a 610 casi.

Dunque l'invecchiamento spiega una parte importante, ma non tutto l'aumento di frequenza delle diagnosi di tumori maligni. Quali sono le spiegazioni di questo dato? Una delle motivazioni che contribuiscono all'aumento dell'incidenza è senza dubbio il diffondersi degli screening oncologici. In altre parole si trovano più tumori maligni perché si cercano di più con lo scopo di porre la diagnosi della malattia in fase precoce. La diagnosi precoce dovrebbe consentire di trattare le persone con una maggiore probabilità di guarigione. In effetti, interventi di screening organizzato sono stati introdotti in Umbria per la

prevenzione del cancro della mammella dal 1998 e per la prevenzione del cancro del colon-retto dal 2006, cioè per due dei principali tumori maligni. Ma c'è di più: una attività di screening è diffusa per il cancro della mammella anche al di fuori dello screening organizzato, caratterizzato dall'invito attivo delle donne tra 50 e 69 anni d'età. Altri tumori sono oggetto esclusivamente di interventi non organizzati detti screening opportunistico: ad esempio il melanoma della cute e soprattutto il cancro della prostata. Uno screening opportunistico si basa sulla diffusione del test diagnostico in seguito al consiglio medico, alla realizzazione di campagne sui mezzi di comunicazione, alla realizzazione di eventi come le giornate per la diagnosi precoce del melanoma o al semplice consiglio tra persone; in altre parole lo screening si diffonde cogliendo le diverse opportunità di suggerire l'esecuzione del test diagnostico.

Il cancro della prostata è il più frequente tumore maligno maschile, proprio come conseguenza dello screening. In effetti, la ricerca dei tumori in persone senza sintomi ci ha costretto a mutare la concezione della malattia e a introdurre un concetto inaspettato per i tumori maligni. Per alcune patologie oncologiche il numero di casi che vengono diagnosticati quando si diffonde un test di screening è molto superiore ai casi attesi in termini di semplice anticipazione della diagnosi. Questo fenomeno negativo prende il nome di sovra diagnosi e trova la sua massima espressione nel caso del cancro della prostata che è sicuramente associato alla diagnosi di molti tumori non progressivi o comunque con una evoluzione così lenta da non determinare la comparsa di sintomi nel corso della vita. Quindi la valutazione di uno screening oncologico richiede un bilancio tra la capacità di ridurre la mortalità e il danno derivante dalla diagnosi e trattamento di un tumore maligno non progressivo. I dati del Registro evidenziano, per il cancro della prostata, una diffusione dello screening opportunistico disomogenea sul territorio regionale ed estesa anche a età molto avanzate. Se si confrontano i dati sull'utilizzo del PSA, il test utilizzato per lo screening del cancro della prostata, con i dati di incidenza si conferma l'impiego diffuso del test in età molto avanzata,

oltre i 70 anni. In base agli studi finora realizzati, lo screening per il cancro della prostata produce una gran quantità di sovradiagnosi e nessuna riduzione della mortalità e dunque risulta dannoso se utilizzato dopo i 70 anni. La regione Liguria ha recentemente introdotto un ticket per scoraggiare l'impiego del PSA nell'anziano.

In questo caso, come in altri simili, i dati ordinari di sorveglianza consentono di individuare l'opportunità di interventi per ridurre la spesa sanitaria e ridurre l'inappropriatezza.

In conclusione la ricerca attiva dei tumori, sia come conseguenza transitoria dell'introduzione di un nuovo screening, sia per eccesso di diagnosi, contribuisce all'aumento della frequenza dei tumori maligni (in realtà non tutti gli screening aumentano l'incidenza. Lo screening per la prevenzione del cancro della cervice uterina riduce l'incidenza grazie alla rimozione di lesioni dette CIN o displasie prima della trasformazione in tumore maligno. Lo screening per il cancro del grosso intestino inizialmente tende ad aumentare l'incidenza, mentre dopo alcuni anni prevale l'effetto della rimozione dei polipi, lesioni premaligne, che ne previene la evoluzione maligna). E' importante ricordare che la mortalità per cancro è nel complesso in diminuzione e che quindi la combinazione degli interventi di prevenzione primaria, screening e trattamento tendono a migliorare il controllo del danno derivante dalle patologie oncologiche. L'esame congiunto dei dati d'incidenza e sopravvivenza forniti dal registro tumori con quelli di mortalità prodotti dal Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM), arricchisce ulteriormente le potenzialità interpretative del quadro epidemiologico. Il ReNCaM rappresenta dunque uno strumento utile e aggiornato con una utilità propria che assume un valore ulteriore nel caso della patologia oncologica come complemento del più completo sistema regionale di sorveglianza e valutazione.

Per quanto riguarda i fattori di rischio è evidente il ruolo della diffusione del fumo di tabacco, se si esamina l'andamento opposto per sesso con riduzione dell'incidenza di cancro del polmone nei maschi e aumento nel sesso femminile.

Ancora l'aumento della frequenza dei melanomi verosimilmente dipende in parte dalle iniziative per la diagnosi precoce, ma anche da una maggiore esposizione nel recente passato a fattori

di rischio. In particolare è probabile che sia aumentata nei decenni scorsi l'esposizione voluttuaria al sole e una storia di bruciate solari.

L'incidenza del cancro dello stomaco risulta da tempo in riduzione per la minore diffusione di mal identificati fattori di rischio che potrebbero includere agenti infettivi (diffusione della infezione da *Helicobacter pylori*) e dietetici (consumo di cibi conservati mediante salagione come gli insaccati). Per quanto riguarda questo tumore maligno, oltre all'andamento favorevole nel tempo, si evidenzia che da anni permane una distribuzione geografica disomogenea con un'area di alto rischio nella zona collinare al nord e nord-est della regione. Più volte, sulla base dei dati del Registro e delle evidenze scientifiche, abbiamo sostenuto l'importanza di approfondire lo studio del fenomeno e ancora di più la necessità di esaminare in dettaglio le possibilità di introdurre interventi di prevenzione primaria e secondaria nelle aree ad alto rischio.

La funzione di sorveglianza del Registro regionale è dunque pienamente realizzata. Tuttavia le finalità per le quali sono state profuse le maggiori energie e sinceramente quelle per le quali il Registro viene portato avanti, derivano dalla estensione del dettaglio clinico considerato per realizzare analisi di epidemiologia valutativa. Informazioni dettagliate sui fattori prognostici, incluso lo stadio alla diagnosi, e sui trattamenti vengono rilevate per il cancro della mammella a partire dal 1994 e per il cancro del grosso intestino a partire dal 2002. Non a caso questi tumori maligni sono stati scelti ma per la loro frequenza (il cancro della mammella è di gran lunga il più frequente nel sesso femminile e il cancro del colon è il più frequente dei tumori nel complesso), per essere oggetto di interventi di screening organizzato, e per la dipendenza dei risultati dalla qualità dell'intervento sanitario, diversamente ad esempio dal cancro del pancreas o del polmone.

Questi studi cosiddetti a elevata risoluzione richiedono l'accesso a un numero elevato di fonti e la ricerca di informazioni talvolta non semplici da individuare e codificare. I dati relativi a ogni caso possono essere trovati solo presso i reparti di trattamento, cosicché la definizione di un singolo caso richiede la consultazione di reparti specialistici come la senologia o la gastroenterologia, dei reparti di chirurgia,

radioterapia e oncologia, oltre naturalmente alla anatomia patologica. Tale complessità rappresenta un elemento critico dal momento che le analisi di epidemiologia clinica o valutativa richiedono sia una elevata qualità dei dati sia una maggiore tempestività di produzione. Attualmente dati completi sono disponibili fino al 2009 incluso; questo risultato è buono se si considera che è stato ottenuto con un misto di accesso a dati informatizzati e di rilevazione tradizionale con rilevazione dei dati dalle cartelle cliniche di tutti gli ospedali regionali. Dunque la produzione dei dati dipende criticamente dallo sviluppo del sistema informativo. Il Registro si è dotato di una architettura informatica in rete decisamente moderna ed efficiente in grado di importare dati da fonti e formati molto diversi e di consentire accessi gerarchicamente diversificati nel pieno rispetto della sicurezza e della protezione delle informazioni sensibili. Lo sviluppo dei sistemi informativi sanitari regionali lascia sperare che quanto realizzato finora potrà essere mantenuto ed esteso con uno sforzo accettabile. Infatti l'introduzione di un sistema unico per gli archivi di anatomia patologica regionali, con accesso sicuro in tempo reale da parte del Registro, rappresenta senz'altro un avanzamento non comune. Simili progressi sono in corso di realizzazione per il sistema delle prescrizioni oncologiche chemioterapiche, per le quali recentemente è stato introdotto un sistema regionale avanzato e per il sistema informativo degli screening organizzati.

Le analisi fin qui condotte hanno evidenziato aspetti positivi o attesi come l'anticipazione diagnostica associata agli interventi di screening e aspetti su cui potrebbero essere svolti ragionamenti di tipo assistenziali e di sanità pubblica come la dispersione del trattamento chirurgico nei diversi ospedali regionali. Aspetti come la dispersione dell'assistenza oncologica nelle varie strutture regionali indicano l'opportunità di una organizzazione in rete del Dipartimento oncologico per garantire una qualità assistenziale indipendente dal punto di accesso, la strutturazione di percorsi efficienti e razionali, la valutazione del funzionamento del complesso sistema oncologico regionale. La collocazione del Registro come struttura indipendente, ma sviluppata in stretta collaborazione con la Rete oncologica regionale e con la Direzione regionale della sanità, costituisce

una scelta strategica che individua naturalmente nel Registro Tumori la struttura deputata a supportare il Dipartimento oncologico mediante funzioni di sorveglianza epidemiologica e valutazione. A tal fine si sta mettendo a punto un sistema articolato di indicatori per la valutazione degli interventi di screening e dell'assistenza oncologica.

Un modello di studio innovativo che purtroppo incontra qualche difficoltà in termini di partecipazione è stato sviluppato nell'ambito della Rete oncologica regionale e prevede la definizione di obiettivi di indagine condivisi in un quadro di collaborazione tra gruppi di lavoro multidisciplinari e Registro Tumori. Lo studio viene condotto quindi utilizzando la struttura informatica del Registro con l'apporto diretto dei clinici. Questo modello, che è stato sperimentato per il melanoma della cute e per il cancro della tiroide, consentirebbe di migliorare la tempestività della produzione dei dati e anche di superare uno dei maggiori limiti del Registro Tumori tradizionale che è confinato allo studio per così dire storico o passivo delle informazioni ordinariamente determinate nelle fasi di diagnosi e trattamento. Nuovi assetti organizzativi o procedimenti diagnostici o interventi potrebbero rappresentare oggetto di studio in base a protocolli messi appunto nell'ambito dei gruppi di lavoro.

Una menzione a parte merita lo sviluppo di un sistema geografico di analisi del territorio regionale per la ricerca e individuazione di sospetti cluster di tumori maligni, potenzialmente applicabile ad altre condizioni e archivi di rilevanza sanitaria. Questo sistema, basato sulla georeferenziazione della popolazione e sulla scansione di aree a geometria variabile, muta l'atteggiamento del sistema sanitario da una disposizione passiva, che intraprende indagini epidemiologiche in seguito al verificarsi di situazioni di allarme, alla ricerca sistematica degli eccessi di rischio anche localizzati, consentendo inoltre una prima risposta immediata in termini di dati e mappe nei casi in cui una domanda sul rischio oncologico venga posta da cittadini o enti. Per una patologia rara, ma in crescita a causa della diffusione dell'uso dell'amianto nei decenni scorsi, il mesotelioma, i dati del registro tumori confluiscono nel COR regionale e quindi nel registro nazionale ReNaM in conformità con quanto previsto dalla legge per questa malattia.

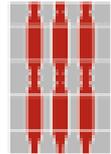
L'epidemiologia del mesotelioma può essere indagata sia in termini geografici sia di ricostruzione dell'esposizione professionale individuale grazie all'indagine svolta diligentemente dai Servizi Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (S.P.S.A.L.), operanti nei Dipartimenti di Prevenzione delle Unità Sanitarie Locali.

Da ultimo non resta che menzionare l'importante luogo virtuale di scambio di informazioni che è divenuto il sito web del Registro regionale e al suo interno la rivista *CancerStat Umbria*, attorno alla quale si sta realizzando un vivace scambio culturale tra professionisti clinici, anatomo-patologi, operatori degli screening e specialisti di sanità pubblica che trova riscontro in un numero molto elevato di accessi (i download degli articoli sono stati oltre 60 mila di cui 30 mila nell'ultimo anno) e forse di lettori.

Recentemente, sul sito del Registro, è stato inserito, nella colonna a sinistra, un link, indicato con "HIGHLIGHTS", a una pagina dove vengono riportati i collegamenti ad alcuni articoli o rassegne di interesse oncologico, apparsi sulla rete.



Università degli Studi di Perugia  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
*Insegnamento di Igiene generale e applicata*  
a.a. 2013-2014



Regione Umbria

**SEMINARIO**

**Gli screening oncologici in Umbria  
tra passato e futuro**

Perugia, 11 novembre 2013

**Dr.ssa Mariadonata Giaimo**

Responsabile del Servizio:

PREVENZIONE, SANITÀ VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE  
della Direzione Regionale SALUTE E COESIONE SOCIALE

Un programma di **screening organizzato** è un processo complesso attraverso il quale viene offerto in modo **gratuito e attivo** (invito personale) ad una **popolazione asintomatica** un esame (strumentale o di laboratorio), che si è dimostrato in grado di incidere in modo significativo sulla storia naturale di una malattia (**riduzione di morbilità e mortalità**) mantenendo un rapporto conveniente tra costi (economici, psicologici, sociali) e benefici.

In generale, nell'organizzazione di un programma di screening si individuano alcune **fasi fondamentali**:

- ✓ Programmazione e individuazione della popolazione eligibile
- ✓ Informazione e reclutamento della popolazione
- ✓ Esecuzione del test
- ✓ Esecuzione degli approfondimenti diagnostici
- ✓ Gestione dei flussi informativi
- ✓ Registrazione dei dati e valutazione

Un programma di screening in quanto intervento organizzato di sanità pubblica deve avere alcuni

**requisiti essenziali:**

- ✓ Garanzia di equità
- ✓ Controllo della qualità
- ✓ Interdisciplinarietà
- ✓ Bilancio tra effetti positivi e negativi
- ✓ Valutazione puntuale dei costi
- ✓ Valutazione epidemiologica della prestazione sanitaria, della partecipazione e dell'impatto su incidenza e mortalità

## **I programmi di screening oncologici attivi in Umbria**

- ❖ **Screening per la prevenzione del cancro della mammella**
- ❖ **Screening per la prevenzione del cancro del colon-retto**
- ❖ **Screening per la prevenzione del cancro della cervice uterina**

# Lo screening per il carcinoma della mammella



## **OBIETTIVO**

ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici

## **EPIDEMIOLOGIA**

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

## **TEST DI SCREENING RACCOMANDATO**

mammografia ogni due anni alle donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni

## **EVIDENZE SCIENTIFICHE**

secondo l'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Iarc), partecipare allo screening organizzato su invito attivo (mammografia biennale nelle donne di 50-69 anni) riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella.

## **Lo screening mammografico in Umbria**

- **È attivo dal periodo 1999-2000**
- **Nel 2013 viene completato il 7° round**
- **Prevede l'esecuzione di una mammografia ogni 2 anni per le donne tra i 50 e i 69 anni**

**Mammografia eseguita negli ultimi due anni - Donne 50-69enni**

Prevalenze per Regione di residenza  
Passi 2009-2012

**Pool Asl: 69,8% (IC95% 69,1-70,5%)**

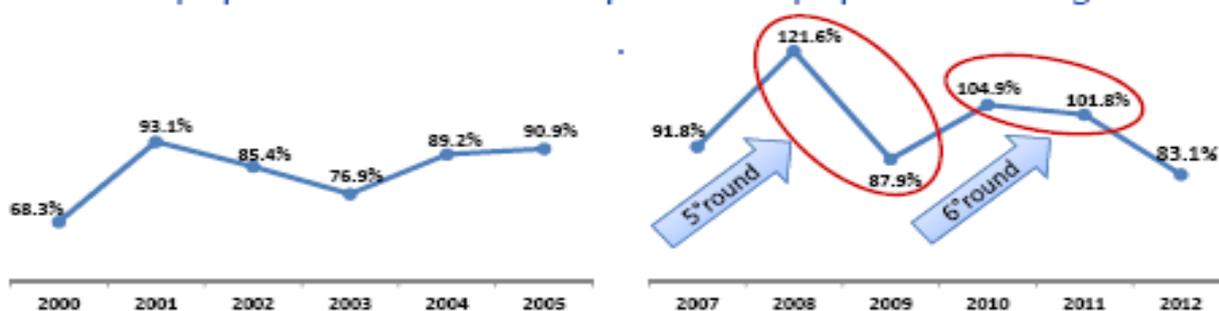


In **Umbria** circa il **77%** delle donne di 50-69 anni intervistate nel quadriennio 2009-2012 ha riferito di aver eseguito una mammografia preventiva nel corso degli ultimi due anni (sia all'interno del programma organizzato che come forma di prevenzione individuale)

In Lombardia, Sardegna, Basilicata e Calabria non tutte le Asl hanno partecipato alla rilevazione

**Estensione degli inviti – Regione Umbria**

% di popolazione invitata rispetto alla popolazione eligibile



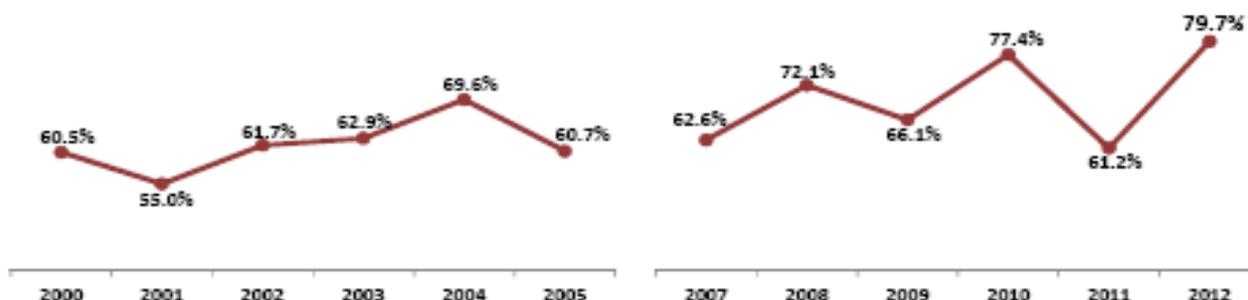
L'obiettivo è ottenere un'estensione pari al 100% nel corso dell'intero round: le oscillazioni tra un anno e il successivo sono in parte dovute alla tendenza ad invitare, nel primo anno di ciascun round, una quota di popolazione maggiore, e non la metà esatta, per favorire l'organizzazione dei servizi in considerazione degli eventuali ritardi nell'adesione.

**Italia (ONS 2012) → 72,8 %**

Fonte: *Survey GISMa 2013*

## Adesione corretta all'invito - Regione Umbria

% di donne aderenti alla mammografia su invito rispetto alle donne invitate  
(al netto degli inviti inesitati e delle esclusioni dopo l'invito)



Standard GISMa →  $\geq 60\%$ (accettabile);  $\geq 75\%$ (desiderabile)

Italia (ONS 2012) → 62,4 %

Fonte: *Survey GISMa 2013*

## Tasso di richiami

**% di donne richiamate dopo una mammografia per approfondimenti diagnostici**

Il tasso di richiami concorre, con altri indicatori, a determinare la specificità del primo livello del programma.

Occorre monitorare questo indicatore perché un richiamo con esito finale di normalità o di benignità rappresenta un effetto negativo dello screening, è causa di disagio psicologico per la donna ed è un costo aggiuntivo per il programma.

## Tasso di richiami - Regione Umbria

Il brusco aumento dell'ultimo biennio è probabilmente imputabile all'inserimento di nuovi professionisti come lettori di screening e richiama l'attenzione sulla necessità di consolidare la formazione degli operatori dedicati attraverso percorsi di miglioramento continuo della qualità



**Standard GISMa** → < 7% (primi esami); < 5% (esami successivi)

Italia (ONS 2011) → 4,6% (primi esami); 9,3% (esami successivi)

Fonte: Survey GISMa 2013

## Indicatori diagnostici

	DR totale* (x 1000)	DR per tumori invasivi ≤ 10 mm (x 1000)	Proporzione di tumori in situ (%)
2007	6,5	0,8	3,0
2008	4,3	0,7	12,8
2009	5,6	1,7	21,4
2010	4,3	1,1	14,5
2011	4,5	1,6	17,4
2012	3,5	1,0	15,8
<b>Standard GISMa</b>	/	/	<b>10-20%</b>

\*DR totale (cancer detection rate): tasso di identificazione totale. Rapporto fra il numero di donne con cancro identificato allo screening e il numero di donne sottoposte a screening. E' un indicatore di processo; se espresso in funzione dell'incidenza attesa è un indicatore precoce di efficacia del programma.

# Lo screening per il carcinoma del colon-retto



## **OBIETTIVO**

ridurre la mortalità identificando precocemente le forme invasive di tumore del colon retto, ma anche individuare e rimuovere possibili precursori

## **EPIDEMIOLOGIA**

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

## **TEST DI SCREENING RACCOMANDATO**

Ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof) ogni due anni per le donne gli uomini tra i 50 e i 70 o 74 anni, oppure una rettosigmoidoscopia (Rss) per le donne e gli uomini tra i 58e i 60 anni (da ripetere eventualmente ogni 10 anni)

## **EVIDENZE SCIENTIFICHE**

lo screening mediante test per la ricerca del Sof si è dimostrato associato a una riduzione significativa del 16% della mortalità per Ccr <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup>Towler B. et al. "Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult". *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2000; (2): CD001216

## Lo screening colorettales in Umbria

- È attivo dal 2° semestre 2006 in tutte le ASL
- Prevede l'esecuzione di un test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF/FOBT-Fecal Occult Blood Test) ogni 2 anni per gli uomini e le donne tra i 50 e i 74 anni
- Nel 2013 è partito il 4° round

### Ricerca del sangue occulto nelle feci, eseguita negli ultimi due anni Persone 50-69enni

Prevalenze per Regione di residenza – Passi 2009-2012\*

**Totale: 31,7% (IC95% 1,2%-32,2%)**



In **Umbria** circa il **53%** delle persone intervistate nella fascia di 50-69 anni, nel periodo 2009-2012, ha riferito di aver eseguito la ricerca di sangue occulto negli ultimi due anni (all'interno o al di fuori del programma organizzato), percentuale significativamente superiore al dato medio del Pool di ASL.

\* In Lombardia, Sardegna, Basilicata e Calabria non tutte le Asl hanno partecipato alla rilevazione.

N.B. Le Asl piemontesi sono escluse dalle stime relative al Pool e al Nord a causa della non confrontabilità dei programmi di screening adottati.

## **Estensione degli inviti – Regione Umbria**

Numero di persone che hanno ricevuto l'invito sul totale di persone eleggibili nel periodo

**1° round ⇒ 90%**

**2° round ⇒ 96%**

**3° round ⇒ 101%**



**Estensione degli inviti**  
Standard di riferimento GISCOR

**Accettabile: >80% Desiderabile: >90%**

## **Adesione corretta all'invito – Regione Umbria**

n. di persone rispondenti sul totale della popolazione invitata al netto degli inviti inesitati e delle persone che dopo l'invito hanno segnalato un test recente\*.

**NB:** *nel calcolo dell'adesione grezza questi ultimi sono inclusi nel denominatore*

**1° round ⇒ 44%**

**2° round ⇒ 48%**

**3° round ⇒ 47%**

**Adesione grezza - Standard GISCOR**  
**Accettabile: >45% Desiderabile: >65%**

\* si considera recente un FOBT eseguito da meno di due anni e una sigmoidoscopia o colonscopia eseguite da meno di cinque anni

## **Test positivi – Regione Umbria**

**Percentuale di persone con test positivo sul totale delle persone che hanno effettuato il test.**

### **PRIMI ESAMI**

1° round ⇒ 5,6%

2° round ⇒ 5,1%

3° round ⇒ **4,8%**

Standard: *Primi esami* → accettabile <6% ; desiderabile <5%

### **ESAMI SUCCESSIVI**

2° round ⇒ 5,1%

3° round ⇒ **4,4%**

Standard: *Esami successivi* → accettabile <4,5% ; desiderabile <3,5%

## **Adesione all'approfondimento con colonscopia Regione Umbria**

**N. di persone che hanno effettuato l'approfondimento sul totale di persone invitate a eseguirlo**

1° round ⇒ 81 %

2° round ⇒ 84,5 %

3° round ⇒ **83,9%**

Standard: accettabile > 85% ; desiderabile > 90%

**N.B.** *l'elevato VPP del FOBT per carcinomi e adenomi avanzati (superiori al 30%) impongono il raggiungimento di alti livelli di adesione alla colonscopia.*

# Lo screening per il carcinoma della cervice uterina



*Ministero della Salute*  
Direzione Generale della Prevenzione

## **OBIETTIVO**

ridurre la mortalità del carcinoma della cervice uterina, ma anche l'incidenza della neoplasia invasiva, grazie alla capacità di identificare sia le lesioni tumorali molto precoci sia quelle pretumorali

## **EPIDEMIOLOGIA**

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

## **TEST DI SCREENING RACCOMANDATO**

esame citologico cervicovaginale, o Pap-test, ogni tre anni per le donne di età compresa tra 35 e 64 anni.

## **EVIDENZE SCIENTIFICHE**

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

## Lo screening cervicale in Umbria

- È attivo dal periodo 1997-2000 in tutte le aziende sanitarie della regione, con il coinvolgimento delle 2 Aziende Ospedaliere per il II e il III livello
- Nel 2013 sarà completato il 5° round
- Dal 2014 completato il passaggio da Pap-test ad HPV-DNAhr test nella fascia 35-64 anni

### Test di screening per neoplasia cervicale eseguito negli ultimi tre anni Donne 25-64 anni

Prevalenze per regione di residenza – Passi 2009-2012

*Pool ASL 76,1% (75,6-76,5)*



In **Umbria** circa l' **84%** delle donne di 25-64 anni intervistate ha riferito di aver eseguito un test di screening per neoplasia cervicale nei tempi consigliati, all'interno o al di fuori di un programma organizzato.

Copertura: Standard GISCI

≥ 65%(accettabile); ≥ 80%(desiderabile)

\* In Lombardia non tutte le Asl hanno partecipato alla rilevazione.

## **Lo screening cervicale: i dati ONS anno di attività 2012 – Regione Umbria**

<b>INDICATORI</b>	<b>% Regione UMBRIA</b>
➤ Estensione dell'invito	→ <b>124 %</b>
➤ Adesione all'invito	→ <b>51 %</b>
➤ Invio a colposcopia	→ <b>1,1 %</b>
➤ Adesione alla colposcopia	→ <b>81 %</b>
➤ VPP per CIN2+	→ <b>41,6 %</b>

### **L'ORGANIZZAZIONE**

#### *IL PIANO SANITARIO REGIONALE 2009-2011*

**Le azioni strategiche su scala regionale per migliorare il sistema degli screening oncologici**

**Processo di "regionalizzazione" degli aspetti strategici:**

Istituzione del **Tavolo permanente di Coordinamento degli screening oncologici**

- ✓ **sistema informativo unico regionale**
- ✓ **valutazione epidemiologica**
- ✓ **formazione degli operatori coinvolti**
- ✓ **comunicazione rivolta sia alla collettività sia al singolo cittadino**

## Perché un nuovo modello organizzativo per gli screening oncologici?

- ❖ Per rispondere in modo efficace alle sfide imposte dalla tecnologia, ma anche dal contenimento della spesa pubblica
- ❖ Per garantire appropriatezza ed equità
- ❖ Per facilitare la costruzione del percorso diagnostico a partire dalla positività al test di I livello

### Il nuovo modello organizzativo degli screening



## PROGRAMMAZIONE

- 1) l'Health Technology Assessment (HTA);
- 2) la definizione del fabbisogno di risorse;
- 3) la messa a punto di programmi di formazione specifici per tutte le categorie professionali coinvolte nello screening;
- 4) l'individuazione di strategie per la comunicazione, sia nei confronti della popolazione sia del singolo cittadino;
- 5) la definizione dei percorsi assistenziali;
- 6) la stipula di accordi di base con partner esterni per assicurare il regolare funzionamento dei programmi.

## VALUTAZIONE

- a) consolidare il sistema di monitoraggio degli screening promuovendo un processo continuo di verifica della qualità e della concordanza dei dati rilevati anche attraverso l'ottimizzazione del software Demetra e degli altri sistemi informatici per la gestione delle informazioni provenienti dal I, II e III livello;
- b) promuovere la valutazione di esito attraverso il consolidamento della collaborazione con il Registro Tumori Umbro di Popolazione (RTUP), nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico regionale;
- c) sviluppare la valutazione di qualità rispetto alla dimensione professionale per alcuni professionisti dedicati agli screening quali i radiologi senologi, gli endoscopisti, gli anatomopatologi;
- d) valutare l'efficacia della comunicazione verso la popolazione e verso i cittadini;
- e) avviare un processo continuo di rilevazione della qualità percepita dalla popolazione che aderisce ai programmi di screening.

**Centro screening**

**è collocato nella macroarea Sanità Pubblica del Dipartimento di Prevenzione per svolgere le seguenti attività:**

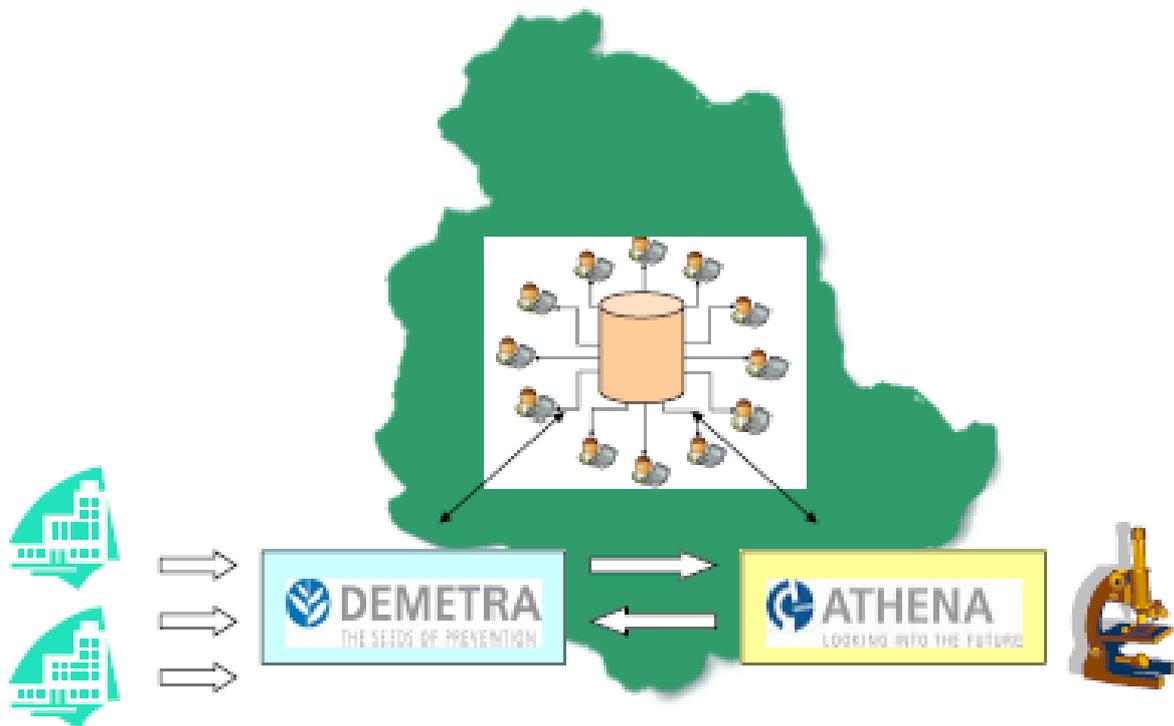
- individuazione della popolazione eligibile;
- predisposizione dei calendari di invito (verifica delle esclusioni) e la spedizione degli inviti;
- controllo degli inviti inesitati e l'individuazione di strumenti per un sollecito efficace;
- raccordo puntuale e sistematico con il II livello;
- rapporto specifico con il III livello (in particolare con le anatomie patologiche di riferimento);
- individuazione e proposta dei bisogni formativi dei professionisti che operano nel I livello degli screening;
- programmazione di accessi dedicati per garantire l'adesione delle fasce più deboli della popolazione bersaglio;
- declinazione a livello locale dei percorsi standard definiti a livello regionale (in particolare per lo screening mammografico).

**Laboratorio unico per lo screening  
1° livello  
2° livello  
Anatomia patologica per lo screening**

Il "luogo virtuale" che ricomprende tutte le prestazioni di I, II e III livello che vengono erogate in modo centralizzato o diffuso a livello territoriale sia nelle Aziende USL che nelle Aziende Ospedaliere e che compongono le diverse fasi del percorso di screening.

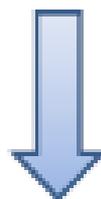
- attività di patologia clinica
- attività di diagnostica clinica di I e II livello
- attività di diagnostica istologica.

## Il Sistema Informativo Unico regionale



**Demetra ed Athena colloquiano fra di loro e fanno riferimento ad un unico database e ad un'unica anagrafica regionale degli assistiti .**

- Centralizzazione delle attività di patologia clinica
  - Identificazione/funzionalizzazione di tutti i professionisti che operano in seno allo screening
  - Costruzione di percorsi standardizzati



***Tavolo di coordinamento dello screening***

## L'EVOLUZIONE

- 1. completare l'introduzione del test HPV-DNAhr come test primario per tutte le donne in età compresa tra i 35 e i 64 anni residenti in Umbria**, con conseguente prolungamento per questa fascia di donne dell'intervallo di screening da 3 a 5 anni; le donne dai 25 ai 35 continueranno ad essere sottoposte ogni 3 anni al normale PAP-test, ma nel caso dovessero presentare qualche lesione, si procederà all'esecuzione del test HPV, come test di approfondimento senza bisogno di tornare per l'esecuzione dell'esame, grazie alla innovativa tecnica di prelievo detta "citologia in fase liquida"
- 2. estendere, a partire dal 2014, la chiamata per lo screening mammario alle donne di età compresa tra i 70 e i 74**, corrispondente a due nuovi round che si aggiungono a quelli tradizionali, per un totale di circa 13.000 donne
- 3. anticipare la prima chiamata per screening mammografico, a partire dal gennaio 2015, all'età di 45 anni**: da questa età fino ai 50 le donne verranno chiamate ogni anno a sottoporsi ad una mammografia.
- 4. costruire il percorso per la prevenzione del cr. mammario su base eredo-familiare**, attraverso la condivisione delle modalità per l'identificazione delle donne con rischio eredo-familiare e la costruzione di idonei percorsi diagnostici e di sorveglianza, sul modello "Hub and Spoke".
  - Ai centri "**Spoke**", rappresentati da tutti i servizi di senologia delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere e dai MMG, attiene la prima valutazione del rischio.
  - Ai centri di riferimento "**Hub**", individuati nelle strutture di senologia delle due Aziende Sanitarie che effettuano lo screening mammografico, spetta l'attribuzione dei profili di rischio, l'identificazione delle donne da avviare a consulenza genetica e relativo counselling e la sorveglianza secondo i protocolli definiti.

## **Introduzione del test HPV-DNA hr: POSTULATI**

- I genotipi HPV-hr sono stati identificati come causa necessaria del cervico-carcinoma (99,7%).
- L'infezione di questi virus è la più comune tra quelle sessualmente trasmesse: si stima che, tra le donne sessualmente attive, 8 su 10 contraggono il virus nel corso della vita ma nell'80% dei casi l'infezione si risolve spontaneamente nell'arco di 18 mesi.
- Il processo di trasformazione tumorale che possono indurre è una conseguenza molto rara di una infezione molto comune.

## **I Papillomavirus**

- Sono virus a DNA a doppia elica contenuti in un capsidico icosaedrico di 55 nm di diametro
- Ne esistono oltre 200 tipi
- Sono strettamente specie-specifici
- Oltre 100 tipi infettano l'uomo
- Circa 40 tipi infettano le mucose genitali

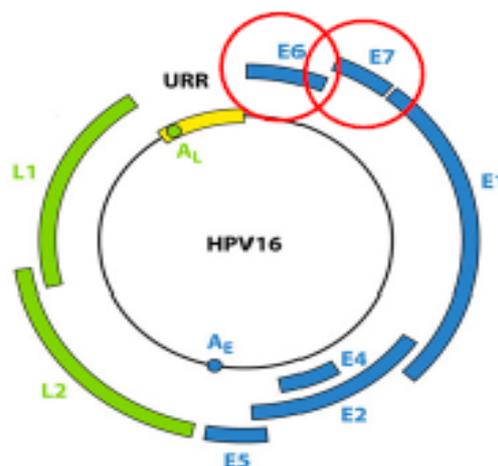
## HPV a rischio oncogeno

Gli HPV del genere alfa sono classificati in base all'evidenza di associazione con lo sviluppo del carcinoma invasivo della cervice uterina

- ❖ **Alto rischio** oncogeno: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
- ❖ **Probabile** rischio oncogeno: 68
- ❖ **Possibile** rischio oncogeno: 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97

### Genoma dell'HPV

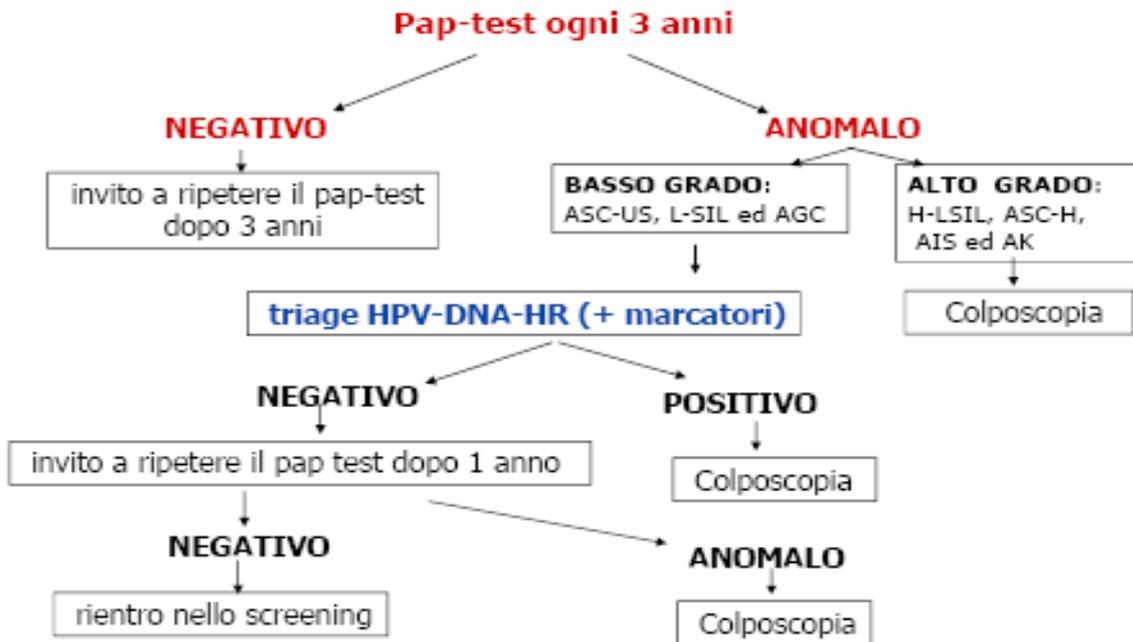
Il genoma dell'HPV codifica per sei proteine regolatrici (E1, E2, E4, E5, E6, E7) e due proteine strutturali L1 e L2. E1 ed E2 sono coinvolte nella replicazione del DNA virale, mentre E4, E5, E6, ed E7 contribuiscono alla iniziale destabilizzazione proliferativa e differenziativa della cellula ospite.



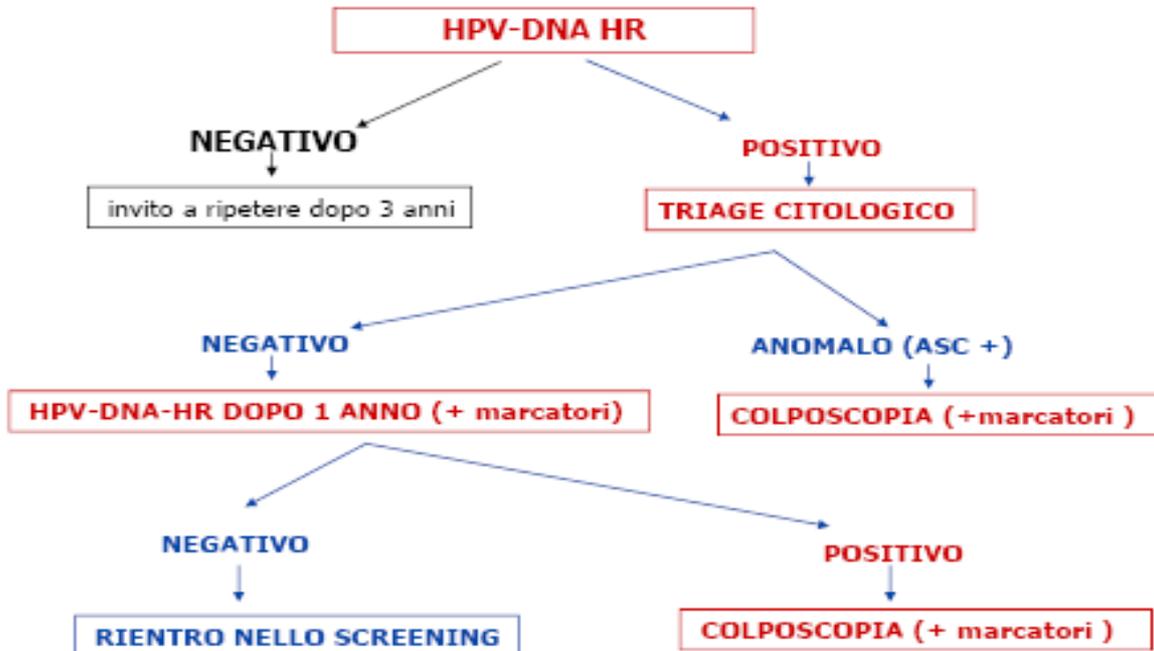
**E1** è necessaria per il riconoscimento e la sintesi del DNA. **E2** ha un ruolo molto importante nel regolare i livelli di espressione di **E6** ed **E7**, definite proteine oncogene in quanto sono in grado di inattivare due importanti proteine oncosoppressorie, la p53 e la proteina del retinoblastoma, pRb che a loro volta regolano il ciclo cellulare. Le percentuali di DNA virale presenti in forma episomale o in forma integrata influenzano il grado di malignità della lesione (CIN 1 → CIN 3)



### Algoritmo per donne di 25-34 anni da screening attivo



### Algoritmo per donne di 35-64 da screening attivo



**Grazie**

Università degli Studi di Perugia  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
*Insegnamento di Igiene generale e applicata*  
*a.a. 2013-2014*

## SEMINARIO

# *Lo screening che cambia: “il Pap-test si veste di Molecolare”*

*Perugia 9 dicembre 2013*

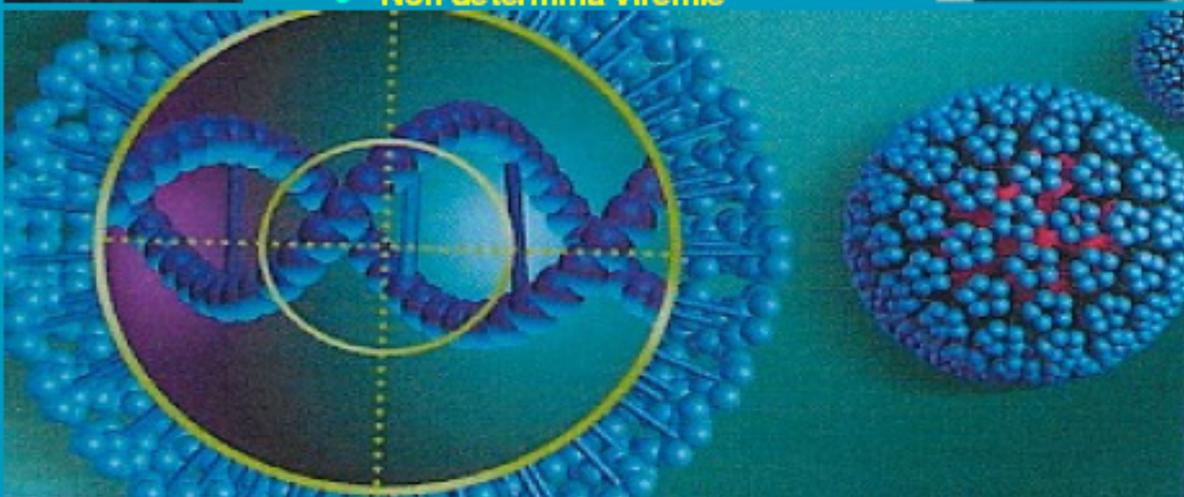
**Basilio Ubaldo Passamonti**

Az. USL Umbria 1- Dipartimento dei Servizi  
A.O. Patologia Clinica  
Direttore  
Laboratorio Unico di Screening

## Human Papilloma Virus ( HPV )



- Famiglia Papillomaviridae
- Genere Papillomavirus
- Morfologia  
Simmetria icosaedrica  
72 capsomeri  
55 nm di diametro  
Dna circolare bcatenario 8kb
- **Non determina viremie**



## Carcinoma della cervice: studi epidemiologici

Rigoni-Stern	1842	ipotesi di una correlazione fra attività sessuale e cancro cervicale
Gagnon Wynder	1950 1954	dimostrazione che fattori sessualmente trasmessi favoriscono lo sviluppo del cancro cervicale
Rotkin	1973	dimostrazione che le MST costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo del cancro cervicale
Kessler	1976	associazione tra agenti virali sessualmente trasmessi e cancro cervicale

## Associazione tra HPV e carcinoma della cervice

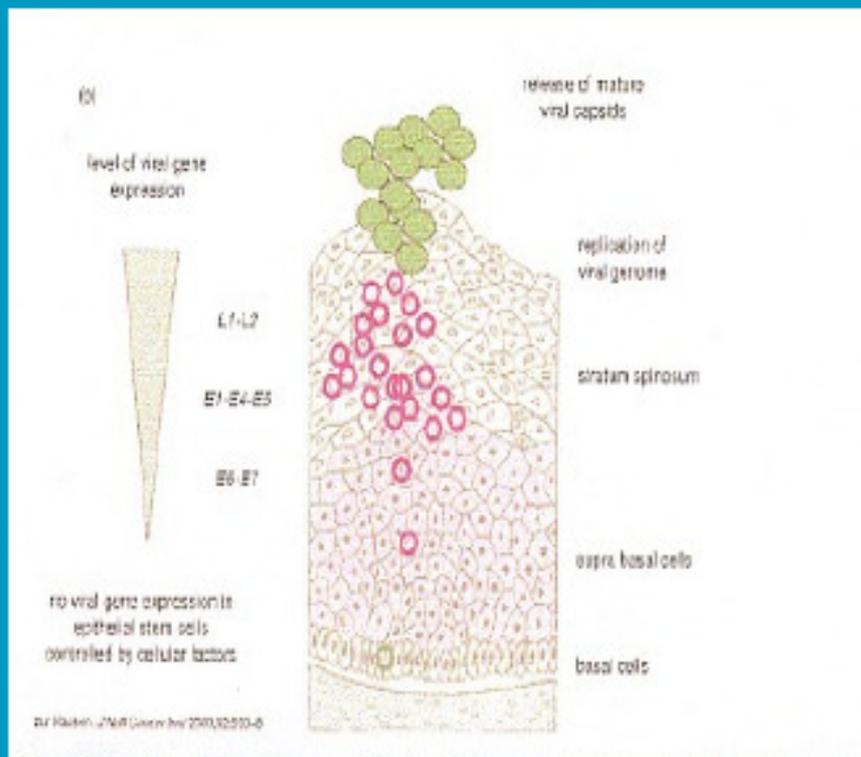
Meisels	1976	dimostrazione dell'associazione tra <u>HPV</u> , condilomi e displasia cervicale
Zur Hausen	1982	introduzione del concetto di carcinoma cervicale come risultato di un sinergismo tra due diverse infezioni virali o tra un'infezione virale ed un evento iniziante
Durst	1983	identificazione del DNA dell'HPV16 in biopsie di cervico-carcinoma
Zur Hausen	1989	evidenziazione di due geni trasformanti (E6 ed E7) nei carcinomi invasivi cervicali <u>HPV</u> positivi
Dyson	1989	dimostrazione che E7 degli <u>HPV</u> ad alto rischio lega ed inattiva RB
Werness	1990	dimostrazione che E6 degli <u>HPV</u> ad alto rischio lega e degrada p53
Scheffner	1991	dimostrazione di mutazione somatica di p53 e RB in linee cellulari immortalizzate da carcinoma cervicale <u>HPV</u> -DNA negative

## Trasmissione dell'infezione

- **HPV infetta le cellule basali** dell'epitelio squamoso cervicale per via sessuale (raramente fomi e contagio materno-fetale) attraverso microtraumi del tessuto.
- La Topografia delle lesioni rispecchia la maggiore fragilità epiteliale livello cervicale: **zona di trasformazione**

## Trasmissione infezione e Replicazione virale

- **Trasmissione infezione**
- **Replicazione p. tardive virali (capside virale)**
- **Replicazione p. precoci virali (DNA virale)**
- **Cellula ospite permissiva**
- **penetrazione sfruttando tutti i microtraumi cervicali**



## Diversi aspetti del ciclo virale

L'interazione tra HPV-CELLULA realizza diversi quadri in funzione del differente stato replicativo virale

- Infezione allo stato LATENTE
- Infezione PRODUTTIVA
- INTEGRAZIONE del Dna virale in quello cellulare

## Infezione allo stato latente

- L'infezione latente costituisce una riserva di cellule infette e morfologicamente indistinguibili da quelle non infette.
- In tali cellule il genoma virale si replica in forma Episomale (circolare) come frammento extra-cromosomico di Dna circolare formando 1-10 copie di Dna virale (difficile evidenziarlo)
- Il passaggio dall'infezione latente a quella produttiva e' condizionato dallo stato immunitario dell'ospite e dall'interazione virus-cellula

## Infezione produttiva

Condizione di “Permissività cellulare” ovvero capacità del virus di mettere in quiescenza la cellula:

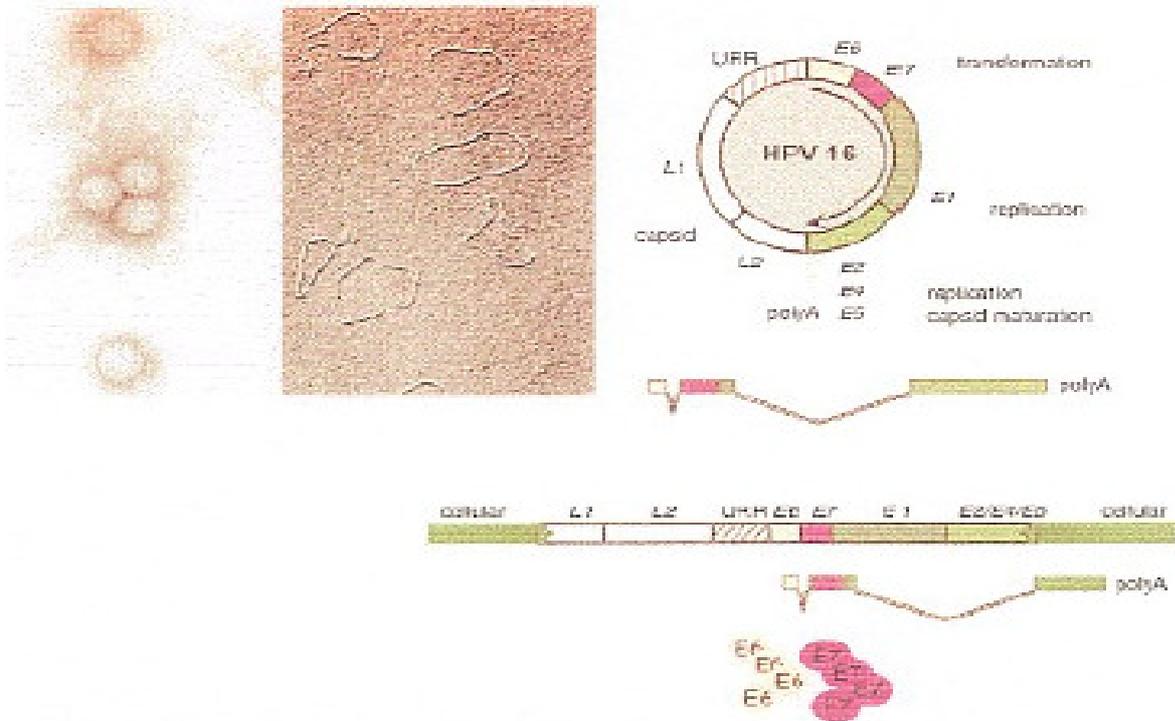
- è inibito il Dna della cellula;
- **il virus si moltiplica come entità autonoma;**
- trascrizione della regione precoce nelle cellule basali e parabasali;
- trascrizione della regione tardiva nelle cellule intermedie e superficiali.

## Integrazione Dna virale

- Il virus si linearizza, tra E1 ed E2, perde E2, E5 e L2
- **Si integra stabilmente nel genoma della cellula ospite con 1 o più copie in tandem**
- Sintetizza le proteine trasformanti E6 ed E7 cioè **comporta l'immortalizzazione cellulare.**

## Organizzazione genoma virale

M. van Knipfel (Doeberitz) *European Journal of Cancer* 38 (2002) 2229-2242



## Equilibrio del Ciclo Cellulare

- Nella cellula esistono 2 gruppi di geni, **oncogeni ed oncosoppressori**, il cui equilibrio garantisce la normale crescita cellulare. **Qualora un oncogene venga attivato o un oncosoppressore disattivato**, si determina una **deregolazione** del ciclo cellulare, cui può conseguire un incontrollato incremento della crescita ed un'eventuale trasformazione neoplastica.

## Genoma Virale

Le due diverse “categorie” di virus hanno specifiche caratteristiche genomiche per i geni trasformanti E6 ed E7; i virus ad Alto Rischio producono proteine ad alta affinità:

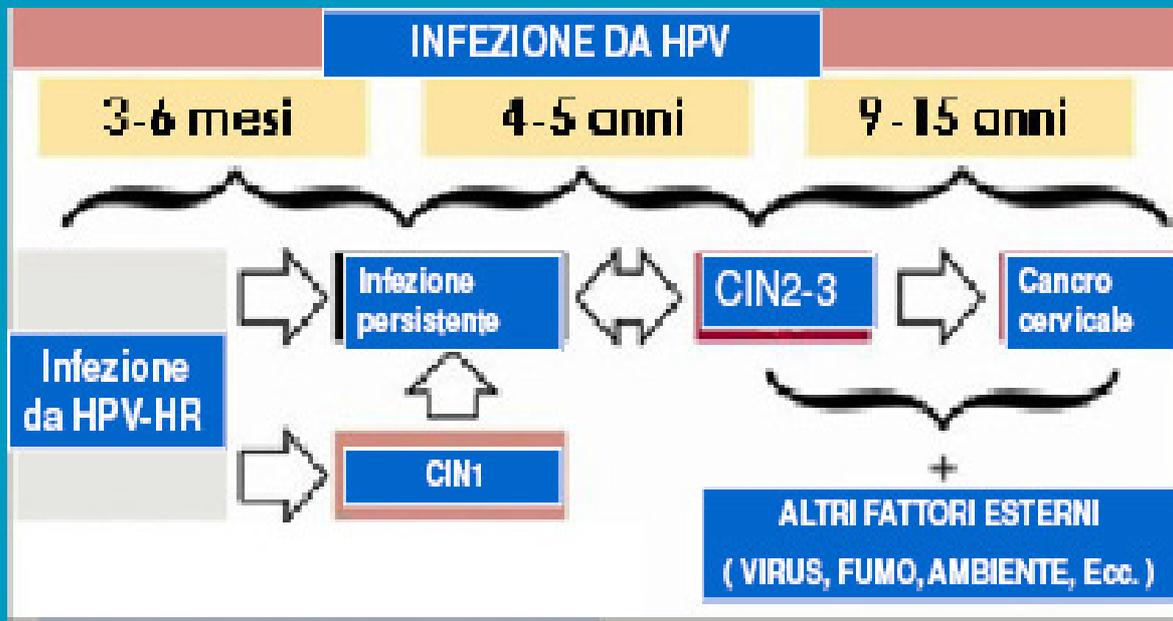
- E6 x p53 con degradazione (cromosoma 17)
- E7 x pRB blocco/fosforilaz.(cromosoma 13)
- **determinando una deregolazione del ciclo cellulare**

## Genesi del carcinoma della cervice

HPV porta ad una instabilità del controllo del ciclo cellulare della cellula ospite

- I virus a **BASSO** rischio possono provocare una proliferazione cellulare abnorme (**condilomi acuminati**)
- I virus ad **ALTO** rischio possono portare alla immortalizzazione della cellula infetta (**cancro**)

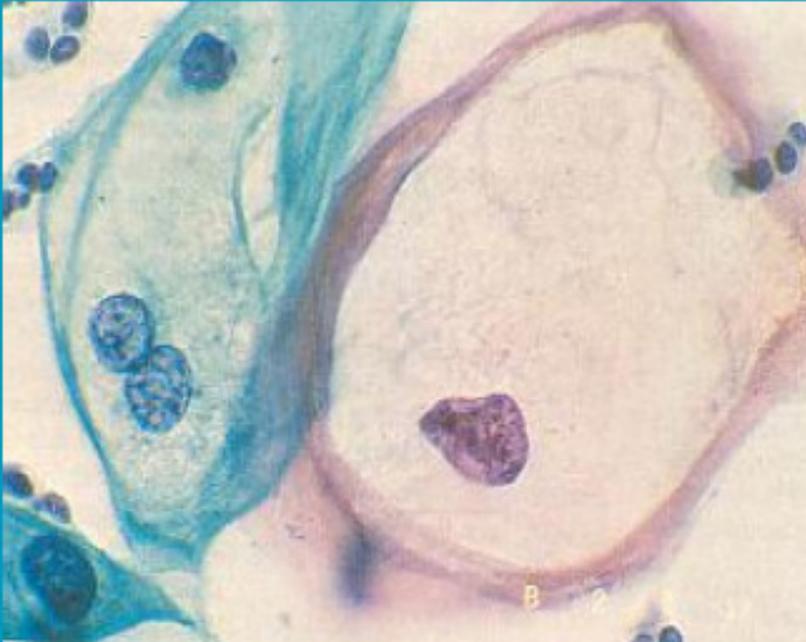
# Modello di sviluppo del cancro cervicale



## Atipia coilocitotica

- L'aspetto morfologico specifico e patognomonico della presenza di HPV, in uno striscio cervico vaginale, si basa sulla presenza di **coilociti** che rappresentano **l'effetto citopatico** più eclatante di una infezione virale produttiva.

## Atipia Coilocitotica



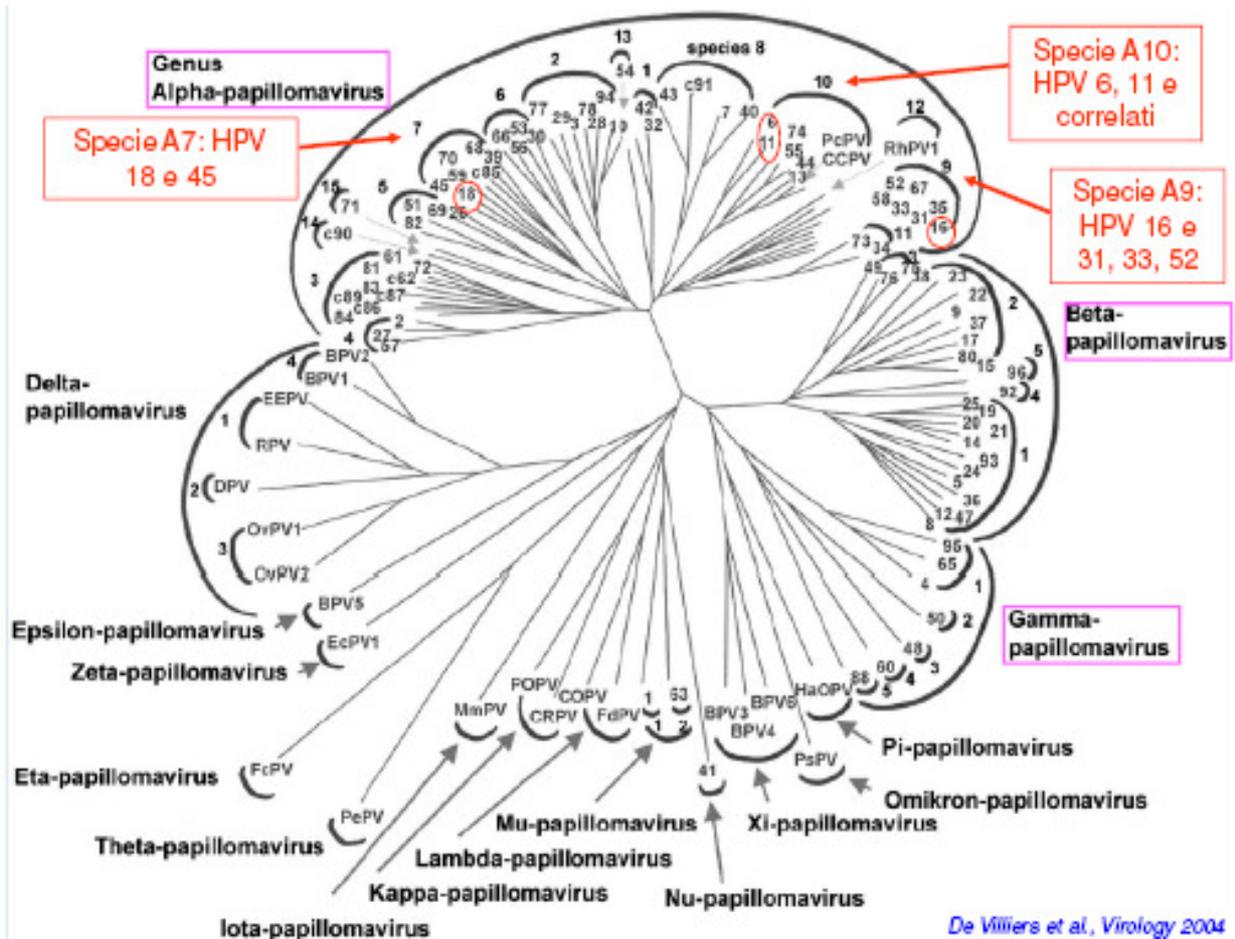
- Il coilocita è definito come una cellula squamosa superficiale o intermedia caratterizzata da:
- Ampio alone paranucleare a margini netti, otticamente vuoto
- Nucleo ingrandito

• I genotipi HR-HPV sono stati identificati come causa necessaria del Cervico-ca.

• L'infezione di questi virus è molto diffusa tanto da rappresentare una delle infezioni più comuni tra quelle sessualmente trasmesse.

• Il processo di trasformazione tumorale che possono indurre è una conseguenza molto rara di una infezione molto comune.

**LO SCREENING CHE CAMBIA: “IL PAP-TEST SI VESTE DI MOLECOLARE”**



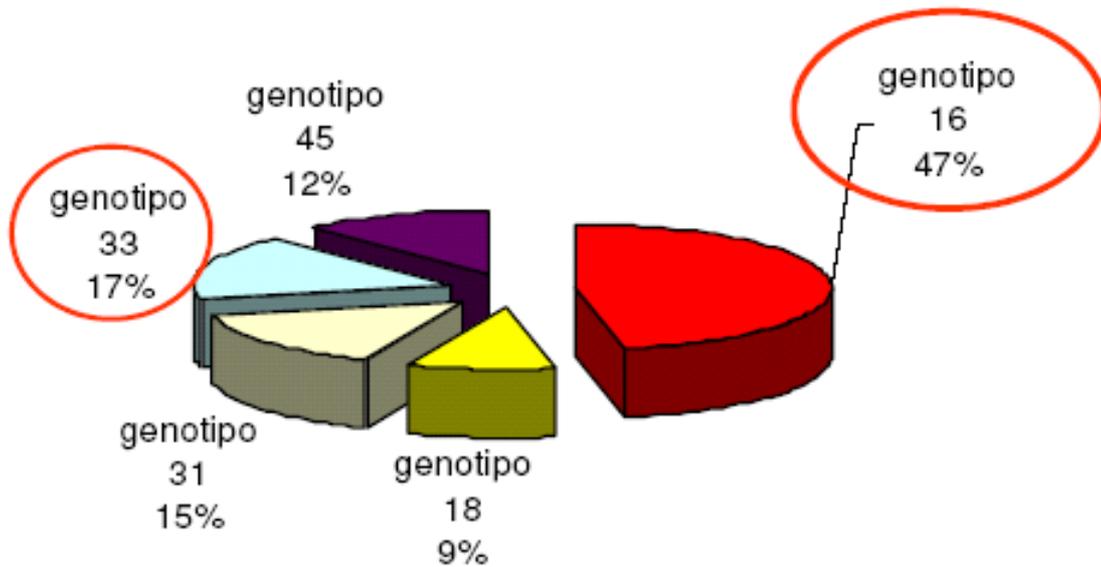
## HPV e neoplasia cervicale

Prevalenza di alcuni genotipi dell'HPV riscontrata nei campioni di cancro della cervic

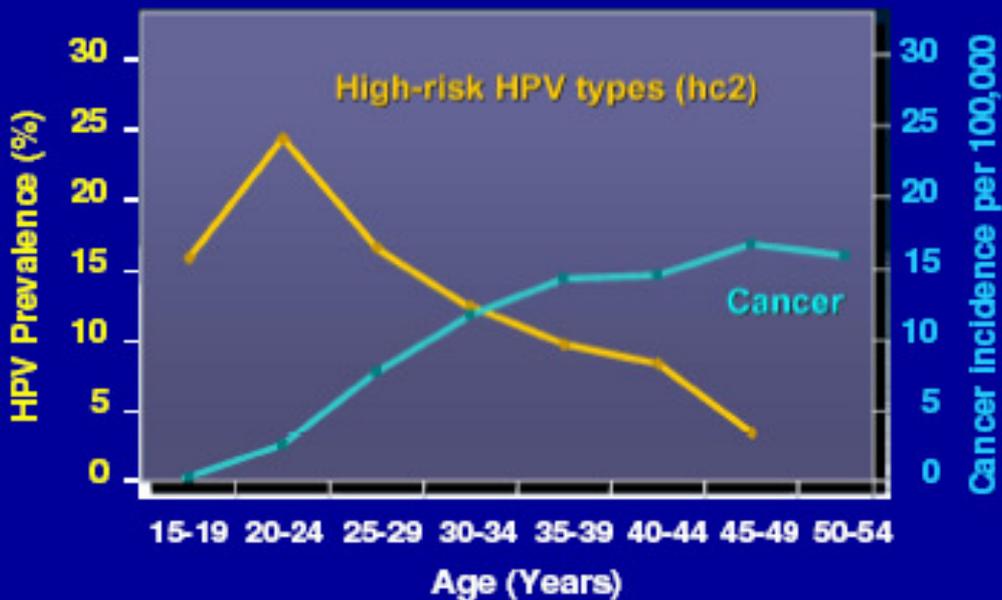
Genotipo HPV	Prevalenza (%)
16	7,5 - 56,0
18	2,3 - 22,1
45	2,4 - 7,9
33	1,0 - 4,4
31	2,0 - 4,2
52	0,5 - 4,2
39	0,0 - 3,3
35	0,4 - 2,7
56	0,2 - 2,5
59	0,0 - 2,1

CLIFORD B.J. of C. 2003  
MUNÓZ N.E.J. of M. 2003

## Frequenza dei genotipi virali “integrati” (relativa a 152 campioni umbri mRNA + su 250 determinazioni)



## HPV Prevalence and Cervical Cancer Incidence by Age

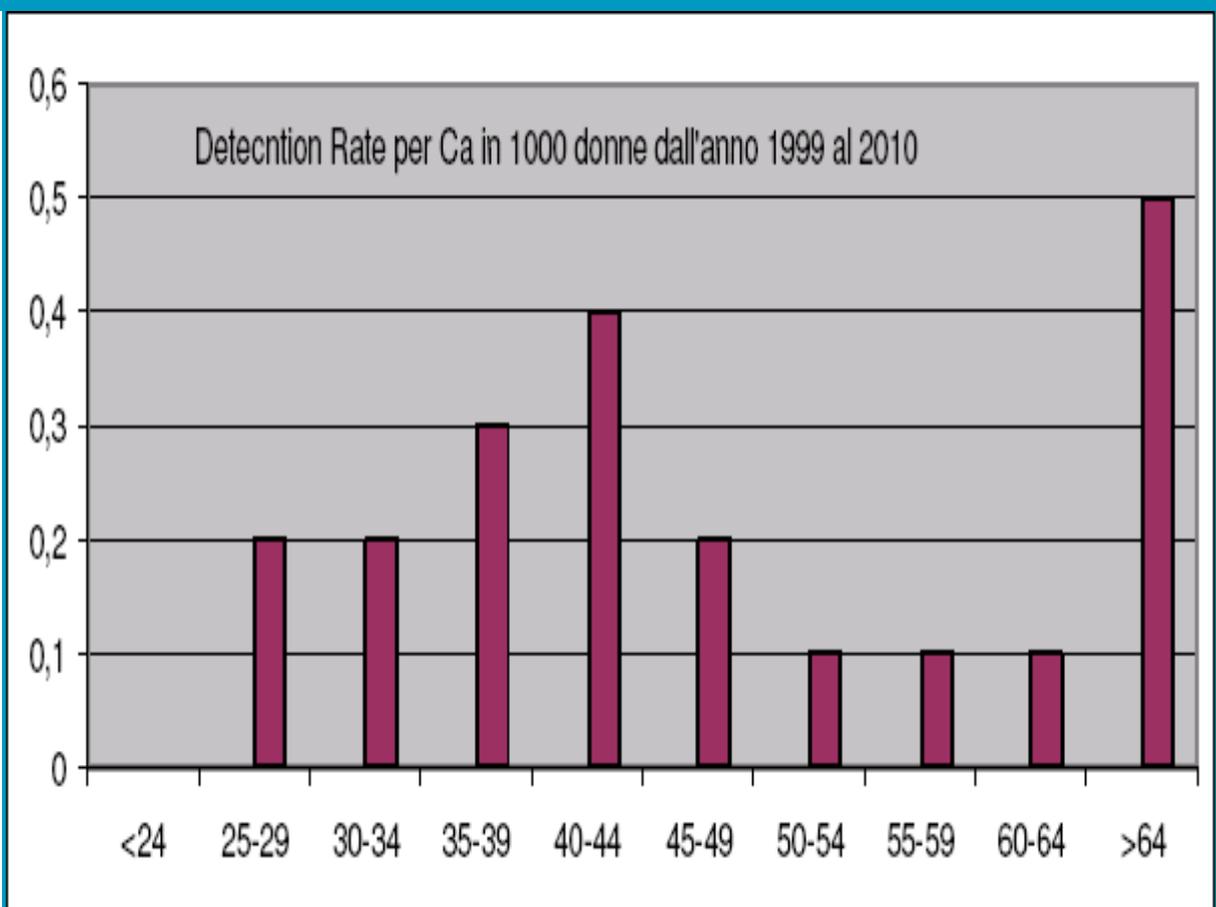
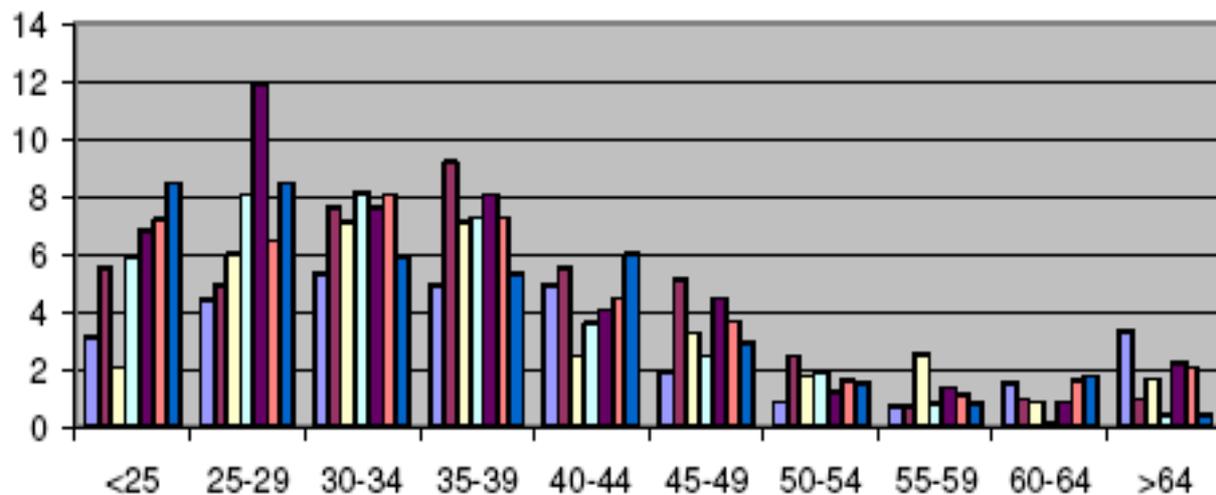


1. Sellors et al. *CMAJ*. 2000;163:503.

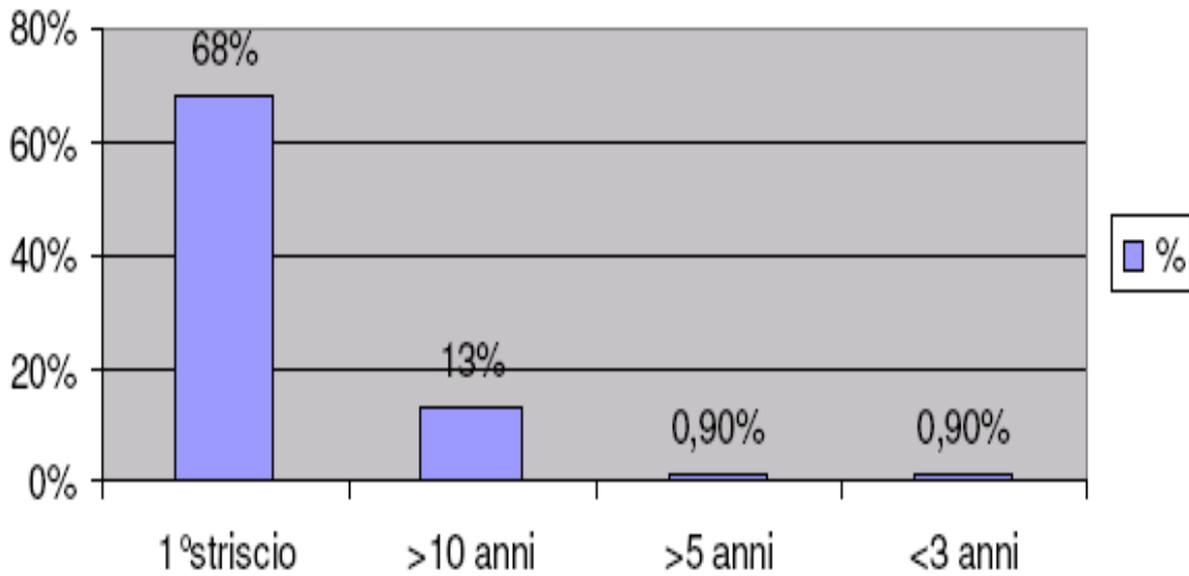
2. Ries et al. *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Stats NCI, 1973-1997*. 2000.

## Il Ca della cervice in Umbria (screening)

Detection rate cin2+ per 1000 donne provincia di PG  
(distribuzione per classi di età 1999-2010)



**Ca sq. in donne oltre i 50 anni (1999-2010).  
Distribuzione percentuale in base agli anni trascorsi  
dall'ultimo Pap-test negativo.**



## La sicurezza del test HPV-DNAhrVPN

**BMJ**

Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study

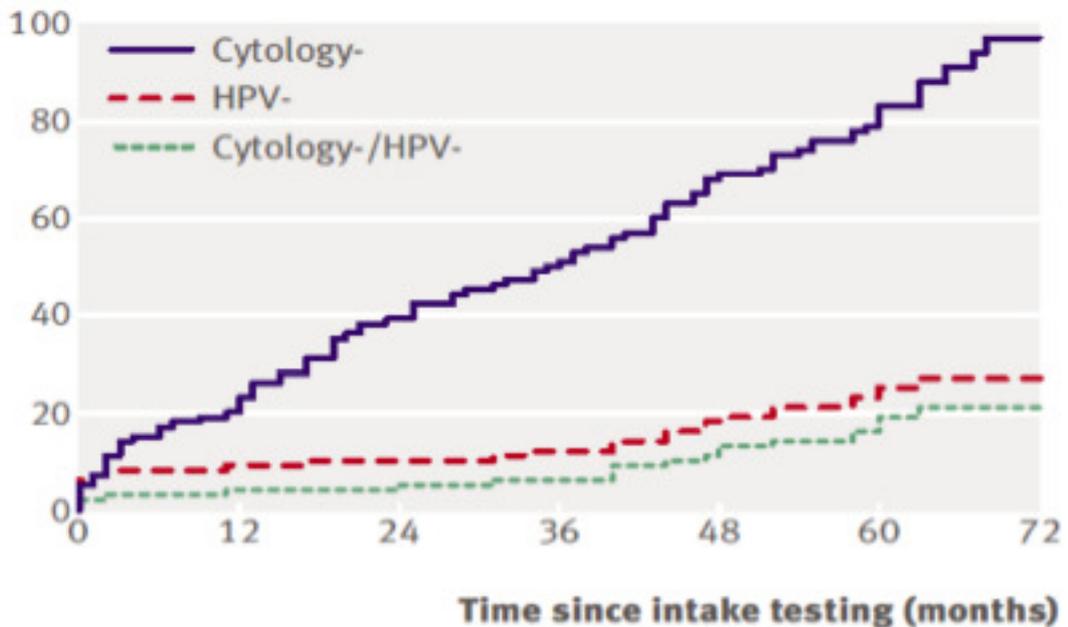
Joskin Dilner, Matejka Rebolj, Philippe Beerenhout, Karl-Ulrich Petry, Anne Szarewski, Christian Munk, Silvana Sanjose, Portus Hauslat, Beate Ljovska, Susanne Klaut, Jack Cuzick, Maglein van Ballegoijen, Christine Clavel and Thomas Iltner

BMJ 2008;337:e1754  
doi:10.1136/bmj.e1754

Setting Seven primary HPV screening studies in six European countries.

Participants 24 295 women attending cervical screening enrolled into HPV screening trials who had at least one cervical cytology or histopathology examination during follow-up.

Incidence of CIN3+ per 10 000



**LO SCREENING CHE CAMBIA: “IL PAP-TEST SI VESTE DI MOLECOLARE”**

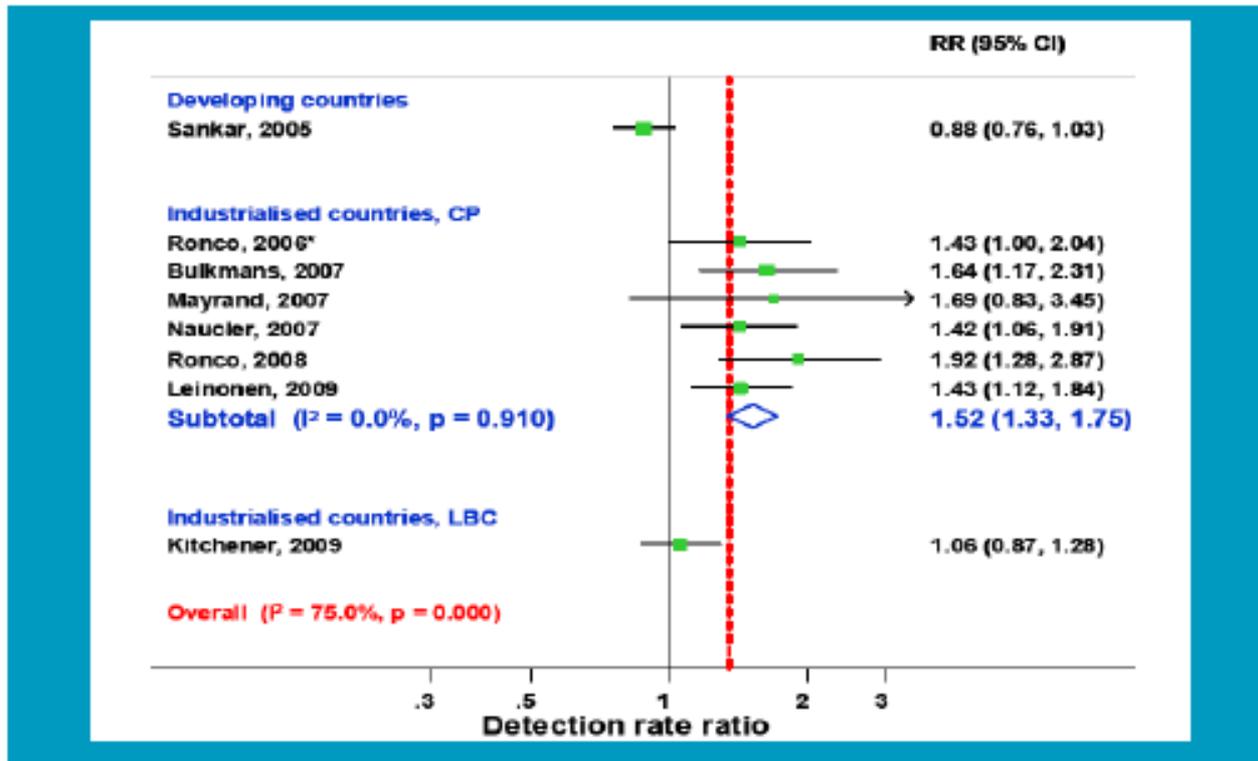


Figure 7.2. Meta-analysis of the detection rate ratio of CIN2+ in eight randomised trials identified by hrHPV testing versus cytology. Studies are grouped by type of cytology (conventional cytology [CP] or liquid-based cytology [LBC]) and by industrialised versus developing countries. \* restricted to women older than 35 years.

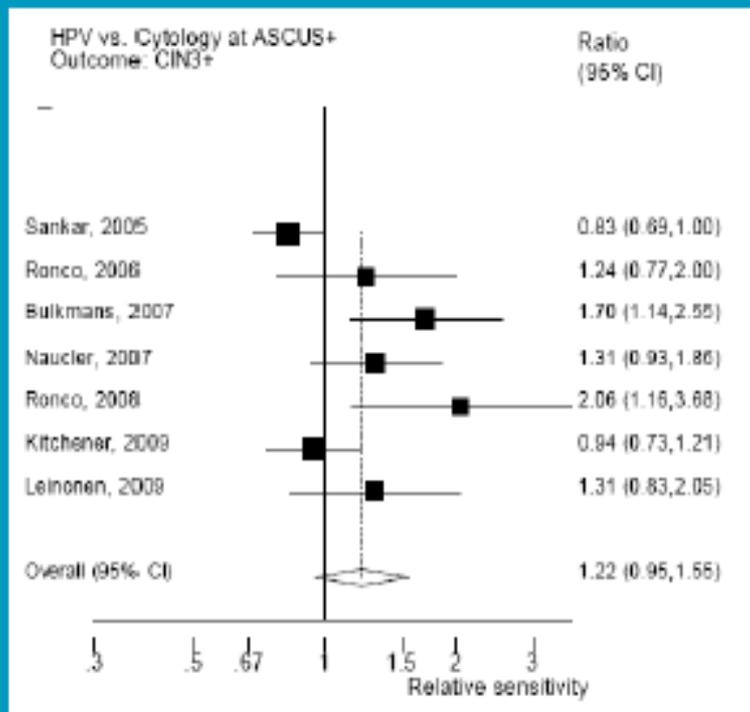


Figure 7.3. Relative sensitivity (=DR ratio) of screening with hrHPV testing versus cytology-based screening using CIN3+ as outcome. Meta-analysis of randomised trials.

## La nostra esperienza e l’HTA nazionale.

I progetti attivi sono:

- Progetto Regione Abruzzo, che ha come popolazione target tutte le donne 25-64 anni della regione.
- Progetto coordinato dal CPO Piemonte: partecipano i programmi di screening di Torino, Ivrea, Trusto e Roggo Emala. La popolazione target è rappresentata da donne tra i 35 e i 64 anni. Il progetto prevede un gruppo di controllo randomizzato per coorte di nascita che continua lo screening con il Pap test.
- Progetto coordinato da Brescia: partecipano i programmi di screening di Roma O, Firenze, Ferrara, Villa Carnosia, Eto (PD).
- Progetto Regione Umbria: partecipa la ASL di Città di Castello.
- Progetto Regione Veneto: partecipano i programmi di screening delle province di Padova e Rovigo.

### PUBBLICAZIONI

Epidemiol. Prev. 2012; 36 (3-4), maggio-agosto

Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino



## IL PIANO SANITARIO REGIONALE 2009-2011 IL PIANO REGIONALE PREVENZIONE 2010-2012

- il sistema informativo regionale
- Laboratorio Regionale di Biologia Molecolare
- Health Technology Assessment dell’utilizzo routinario del prelievo citologico in fase liquida (LBC) e del test primario HPV-DNA hr

## Health Technology Assessment

Per studiare e valutare l’impatto organizzativo ed economico, l’applicazione pratica delle nuove tecnologie in una realtà locale esperta ed omogenea, in collaborazione con la Facoltà di Economia, per poi poterlo estendere a tutta la Regione:

- **Sistema di prelievo test-reflex. LBC sia per il Pap-test nelle donne con età 25-34 anni sia per il test HPV-DNA hr come test primario di screening nelle donne con età  $\geq 35$  anni.**
- nuovi applicativi software
- l’automazione come sviluppo sia applicata ai processi citologici sia alla determinazione del test HPV-DNA hr.



Sistema Cobas  
4800

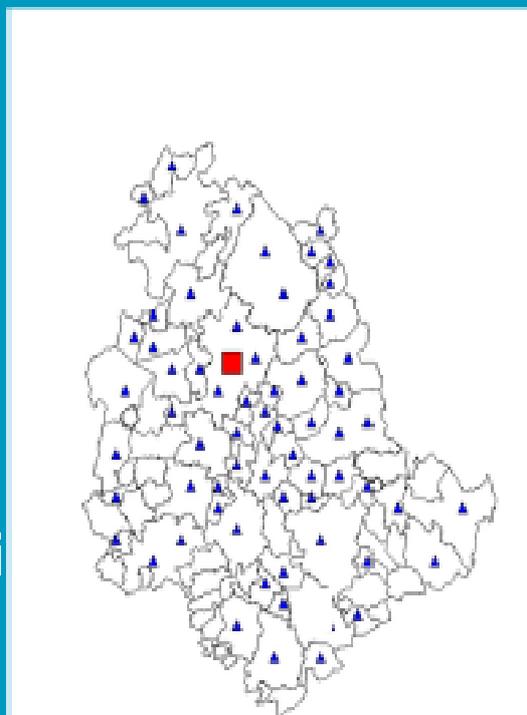
# Lo screening in Umbria

▲ 80 punti per il prelievo

↪ capillarità dell'offerta

■ 1 Laboratorio di screening

↪ qualità delle prestazioni



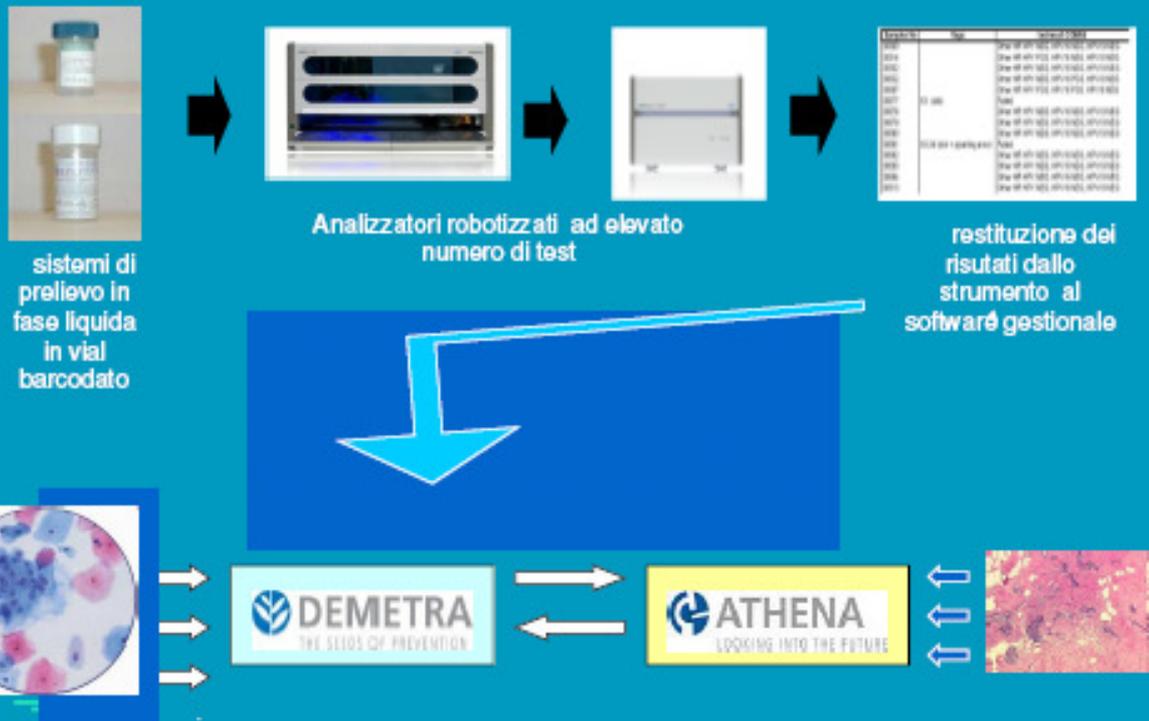
## Dati in formato elettronico



- **Maggiore garanzia della privacy** (*accesso ai dati solo tramite credenziali*)
- **Tracciabilità dei percorsi** (*registrazione dell'utente e del momento in cui questo ha fatto l'operazione o apportato la modifica*)
- **Velocizzazione dei tempi di risposta**  
(*visualizzazione in tempo del referto nel database*)
- **Risparmio economico** (no spese di tipografia per stampa schede accettazione)
- **Eliminazione progressiva degli archivi cartacei \***

*\*adozione firma digitale*

## Reingegnerizzazione dello Screening: dalla LBC all'automatizzare per la processazione del test hpv

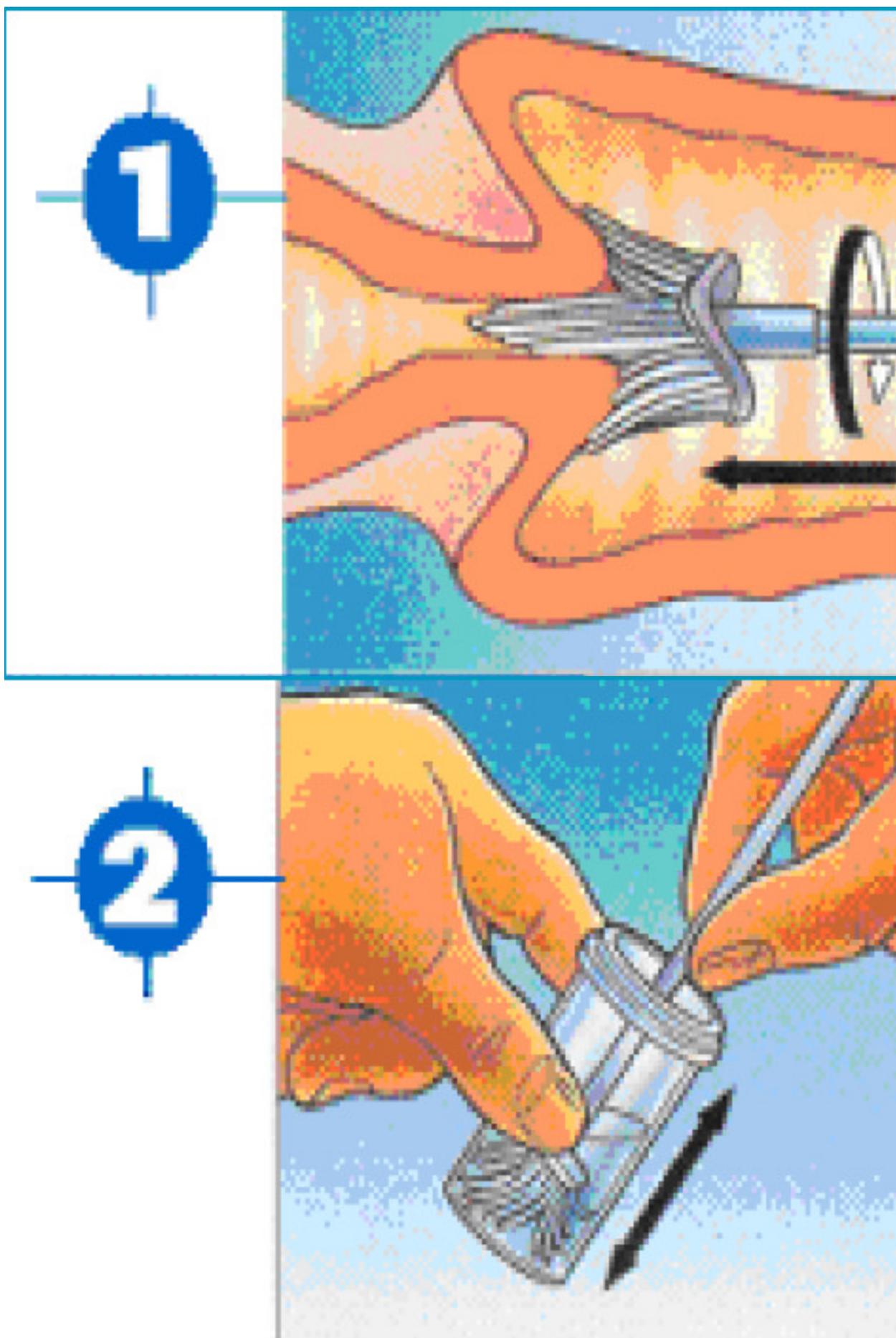


## Prelievo in LBC come sistema per “test reflex”, identificazione contenitore ed abbinamento barcode nominativo/n. richiesta

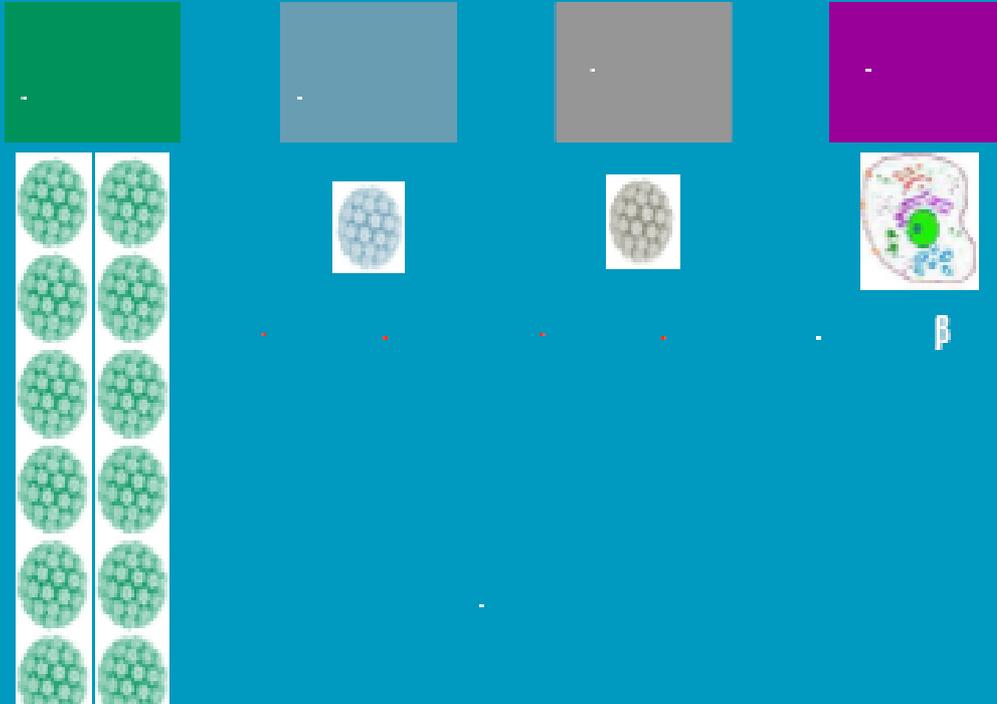
- Il contenitore per prelievo viene etichettato (non importa se trattasi di contenitore per pap LBC o test HPV)
- Leggendo il barcode dell'etichetta si abbinava nel software il n. progressivo del consultorio al nominativo paziente con il CODICE FISCALE



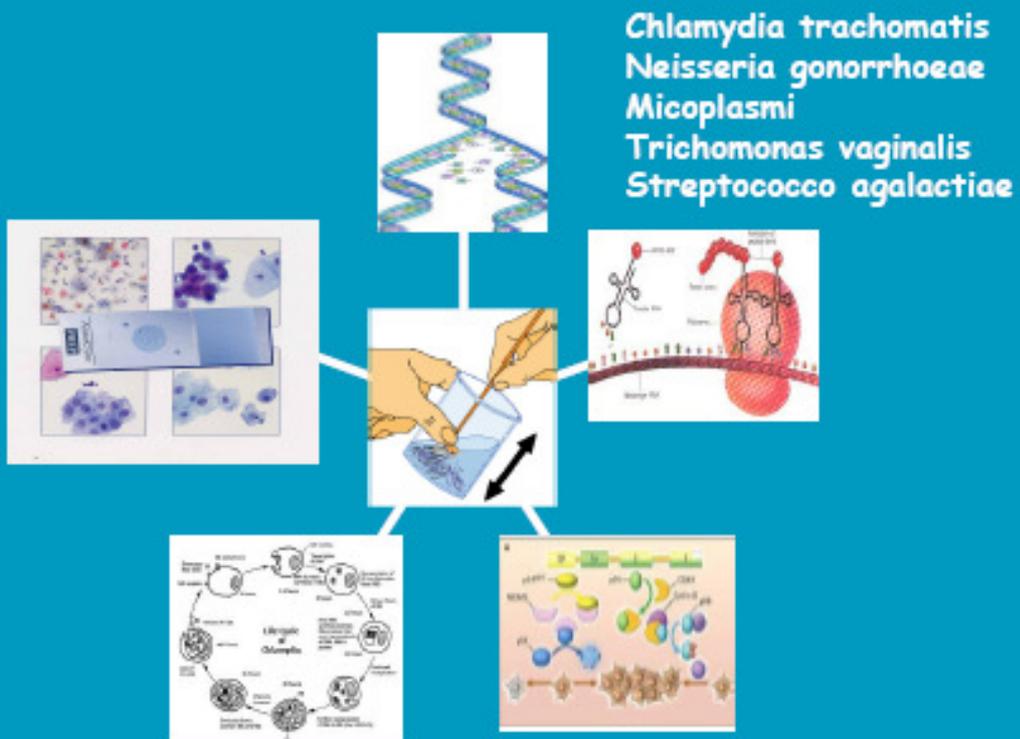
LO SCREENING CHE CAMBIA: “IL PAP-TEST SI VESTE DI MOLECOLARE”



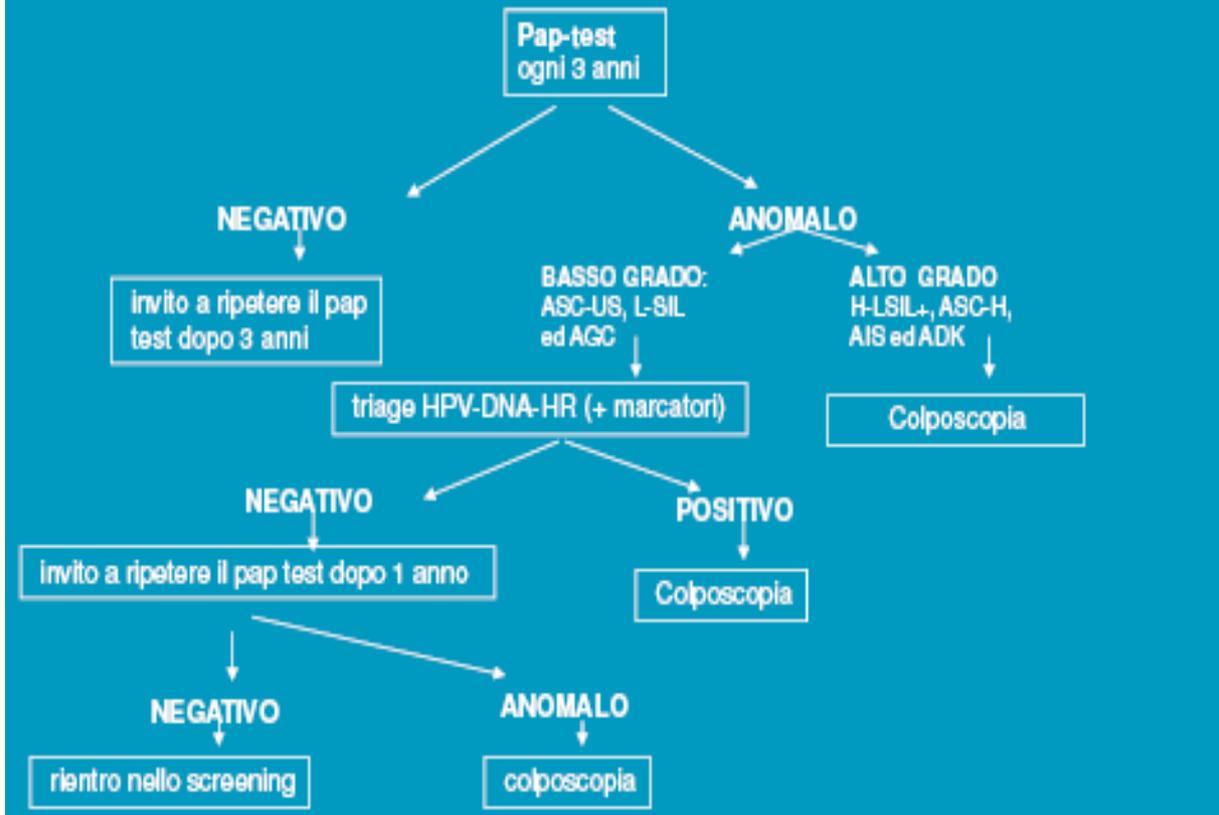
# cobas<sup>®</sup> 4800 HPV-DNA hr Test descrive tre risultati di HPV per singolo test



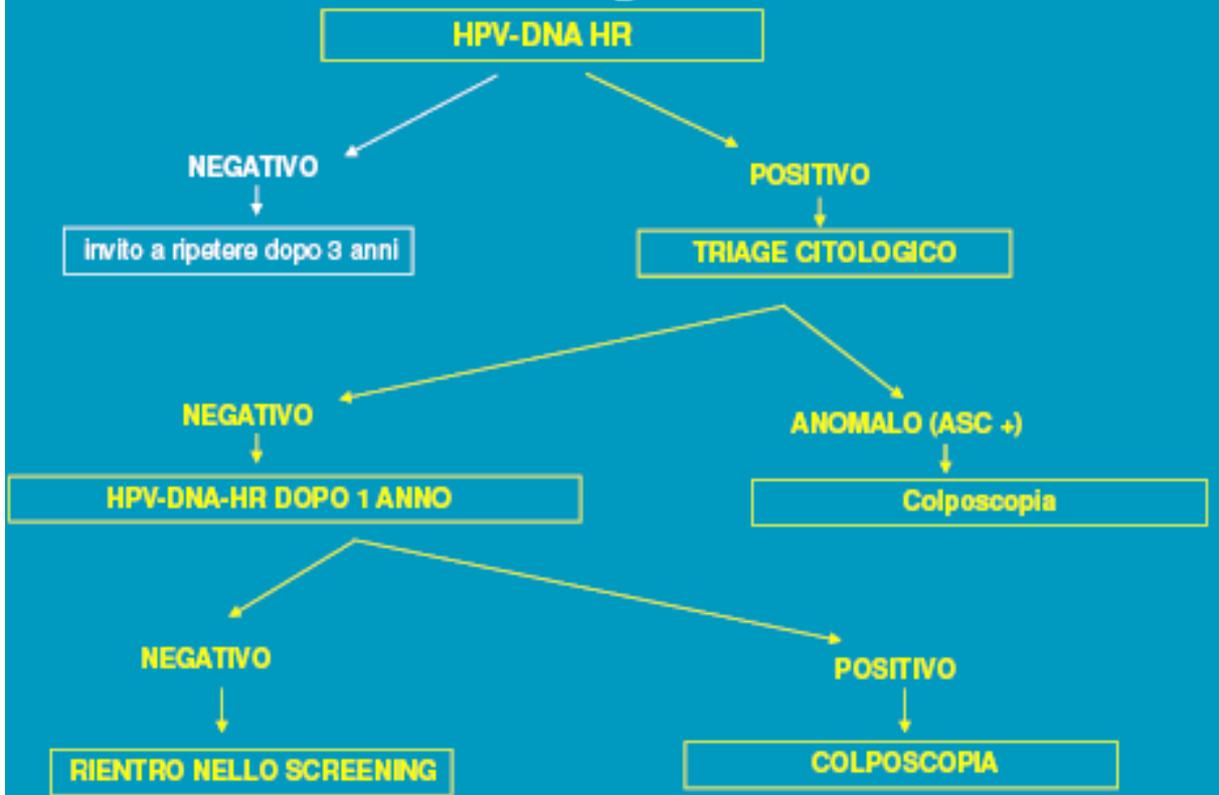
**Un solo prelievo un quadro completo della patologia cervicale**



### Algoritmo per donne con età : 25-34 anni da screening attivo



### ALGORITMO per donne con d'età: 35-64 da screening attivo



## LO SCREENING CHE CAMBIA: “IL PAP-TEST SI VESTE DI MOLECOLARE”

### ADESIONE AL PAP TEST (30 mesi; dal 1/1/08 al 30/6/10)

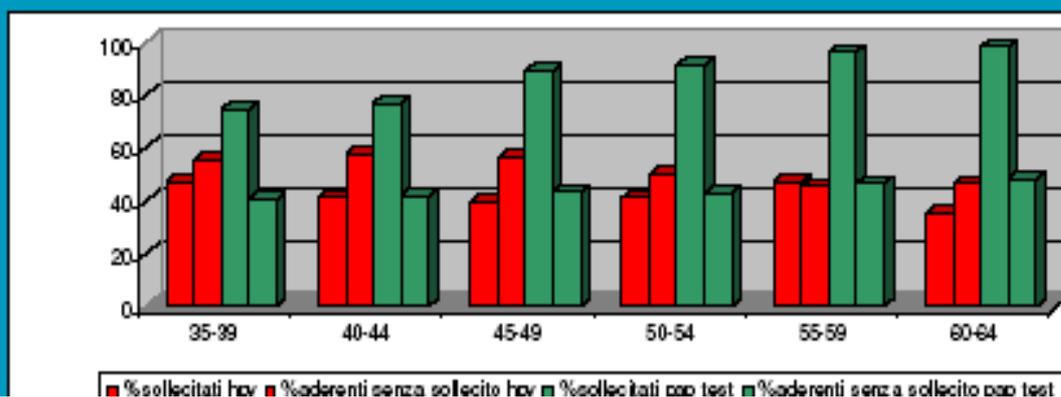
età	invitate	inviti validi	aderenti	spontanee	esaminate	%esaminate	%aderenti
35-39	3318	3230	1770	524	2294	61,1%	54,8%
40-44	3408	3323	1841	619	2460	62,4%	55,4%
45-49	3812	3661	2059	702	2761	63,3%	56,2%
50-54	3564	3432	1945	509	2454	62,3%	56,7%
55-59	3391	3249	1879	346	2225	61,9%	57,8%
60-64	4516	4354	2527	555	3082	62,8%	58,0%
<b>totale</b>	<b>22009</b>	<b>21249</b>	<b>12021</b>	<b>3255</b>	<b>15276</b>	<b>62,3%</b>	<b>56,6%</b>

### ADESIONE AL TEST HPV (15 mesi; dal 1/8/10 al 30/10/2011)

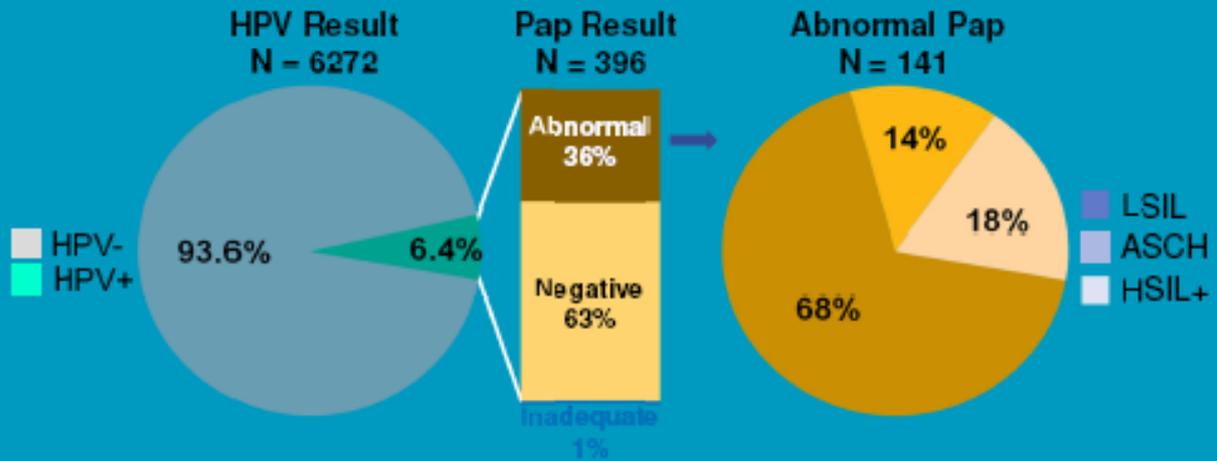
età	invitate	inviti validi	aderenti	spontanee	esaminate	%esaminate	%aderenti
35-39	1740	1555	945	111	1056	63,4%	60,8%
40-44	1956	1789	1124	133	1257	65,4%	62,8%
45-49	1726	1579	966	122	1088	64,0%	61,2%
50-54	1517	1389	781	87	868	58,8%	56,2%
55-59	1618	1511	749	60	809	51,5%	49,6%
60-64	2289	2156	1078	65	1143	51,5%	50,0%
<b>totale</b>	<b>10846</b>	<b>9979</b>	<b>5643</b>	<b>578</b>	<b>6272</b>	<b>62,4%</b>	<b>56,5%</b>

## Il peso dei solleciti

età	%sollecitati hpv	%aderenti senza sollecito hpv	%sollecitati pap test	%aderenti senza sollecito pap test
35-39	47,2	55,8	75,1	40,7
40-44	41,2	58	77,4	41,7
45-49	39,7	56,2	89,2	43,4
50-54	41,2	50,5	91,9	43
55-59	47,5	45,4	96,3	46,6
60-64	35,5	46,4	98,5	48,5
<b>totale</b>	<b>41,6</b>	<b>51,9</b>	<b>88,2</b>	<b>44,2</b>



## Primary hrHPV DNA Screening Results



HPV prevalence was 6.4%  
Of those ~ 1 in 3 had abnormal cytology  
Of those less than 1 in 5 were HSIL

## Colposcopic/Histologic Results In HPV+ Women With Abnormal Cytology

Cytology, n		Colposcopies Performed, n (%)	Negative Colposcopy (No histology), n	Histology, n (%)		
				NEGATIVE	CIN1	≥ CIN2
LSIL	97	93 (97%)	5	17 (18%)	52 (56%)	19 (20%)
ASCH	20	20 (100%)	1	2 (10%)	4 (20%)	13 (65%)
HSIL+	24	22 (92%)	0	/	2 (9%)	20 (91%)
TOTAL	141	135 (96%)	6	19 (15%)	58 (43%)	52 (38%)

High likelihood of detecting ≥CIN2 in women who are HPV+ and have ASCH or HSIL cytology

LSIL PPV was 20% - a potential opportunity for further triage

## Distribution of Genotypes by Histology

Genotypes,	NEGATIV	CIN1	≥ CIN2	TOTAL
HPV16 or HPV16 + Others (except HPV18)	4 (12%)	6 (19%)	22 (69%)	32
HPV18 or HPV18 + Others (except HPV16)	4 (31%)	6 (46%)	3 (23%)	13
HPV16 + HPV18 or HPV16 + HPV18 + Others	/	1 (100%)	/	1
Others	12 (14%)	45 (54%)	27 (32%)	84

≥ CIN2 lesions were most likely to occur in women with HPV16+

## Comparison: Primary Pap-test and hrHPV DNA Triage vs Primary hrHPV DNA and Pap-test Triage

Primary test	Women examined	Positive primary test	Referral Rate	≥ CIN2 Detection Rate
Pap test	15,708	1.5%	1.0%	3.7
HPV	6,272	6.4%	2.2%	8.3
Ratio	-	4.3	2.2	2.2

This resulted in the identification of 4.6 more ≥ CIN2 lesions for every 1,000 women compared with cytology based primary testing

## LO SCREENING CHE CAMBIA: “IL PAP-TEST SI VESTE DI MOLECOLARE”

**Tab. 3.20- Costo totale dello screening tra 34 e 64 anni. - Confronto tra test HPV e citologico per livello nello scenario di riferimento, minimo e massimo.**

	HPV		Citologico	
	Riferimento		Riferimento	
	Min	MAX	Min	MAX
<b>Organizzazione</b>	€ 46,67		€ 73,33	
	€ 34,71	€ 105,00	€ 38,82	€ 165,00
<b>Prelievo</b>	€ 61,21		€ 77,95	
	€ 60,82	€ 60,88	€ 76,14	€ 64,34
<b>Laboratorio</b>	€ 111,42		€ 139,46	
	€ 90,82	€ 123,45	€ 122,45	€ 191,13
<b>Colposcopia</b>	€ 65,07		€ 75,87	
	€ 32,43	€ 126,10	€ 13,59	€ 114,95
<b>TOTALE</b>	€ 284,37		€ 385,61	
	€ 308,87	€ 414,44	€ 251,00	€ 555,42
<b>Trattamenti</b>	€ 53,55		€ 56,94	
	€ 33,02	€ 82,11	€ 7,65	€ 111,92
<b>TOTALE con Trattamenti</b>	€ 337,92		€ 442,55	
	€ 241,89	€ 496,55	€ 258,65	€ 667,34

### Costo e valutazione economica

Si stima che, nell'attuale situazione italiana utilizzando i protocolli indicati sopra, i costi complessivi dello screening basato sul test HPV siano inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale, anche se il costo per singolo round di screening è superiore.

### Aspetti organizzativi

Sia la lettura dei test citologici che l'esecuzione del test HPV richiedono, per motivi di qualità e di costo, la centralizzazione di queste attività. Questo requisito è particolarmente accentuato, in termini di costi, per ciò che riguarda l'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto l'esecuzione del test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea. Lo screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli ed alla riconversione delle attività di lettura della citologia.

grazie per l'attenzione



**Università degli Studi di Perugia**  
**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**  
*Insegnamento di Igiene generale e applicata*  
*a.a. 2013-2014*

---

## **SEMINARIO**

# ***CARCINOMA DEL COLON RETTO SCREENING REGIONALE***

***Il modello organizzativo della Regione Umbria***

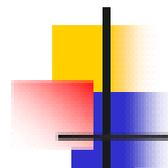
**Basilio Ubaldo Passamonti**  
**Az. USL Umbria 1**  
**Dipartimento dei Servizi – A.O. Patologia Clinica**  
**Direttore**  
**Laboratorio Unico di Screening**



## OBIETTIVI GENERALI DEL PROGRAMMA

---

- GARANTIRE OGNI 2 ANNI A TUTTA LA POPOLAZIONE RESIDENTE NEL TERRITORIO REGIONALE IN FASCIA DI ETÀ **50-74 ANNI** L'OFFERTA ATTIVA DEL TEST DI SCREENING;
- GARANTIRE GLI APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI NECESSARI PER I PZ CON TEST DI SCREENING POSITIVO;
- GARANTIRE EQUITÀ' DI ACCESSO ALLE CURE EFFICACI E RIDURRE LA MORTALITÀ'EVITABILE ORGANO-SPECIFICA;
- MONITORARE LA QUALITÀ' DELLE VARIE FASI DEL PROCESSO ED IL MANTENIMENTO A LIVELLI OTTIMALI DI TUTTE LE PRESTAZIONI CHE POSSONO ESSERE MISURATE.



## INDICATORI DI QUALITÀ'

---

### **SUCCESSO DELLA CAMPAGNA DI SANITÀ' PUBBLICA**

LA POPOLAZIONE BERSAGLIO VIENE INVITATA NEL CORSO DEI DUE ANNI PREVISTI E L'ADESIONE RAGGIUNGE UN LIVELLO SUFFICIENTE A GIUSTIFICARE L'IMPEGNO ORGANIZZATIVO.

- **COPERTURA** (% POPOLAZIONE SCREENATA)
- **TASSO DI PARTECIPAZIONE** (AL 1° INVITO E AL SOLLECITO)

## DI COSA DISPONIAMO

- Anagrafica regionale degli Assistiti provvista di Codice Fiscale;
- Residenti delle Az. Sanitarie, maschi e femmine con età compresa tra 50 e 74 anni;
- Aggiornamento mensile dei trasferiti e deceduti;
- Aggiornamento "quotidiano", tramite collegamento al LIS del Dipartimento di Patologia Clinica Aziendale e dell'Az Osp. di PG, dei FOBT "spontanei".

## Evoluzione del software



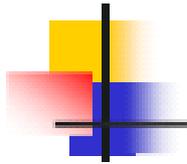
Gli applicativi Demetra ed Athena sostituiscono il software della società G.S.I che da qualche anno ormai è stata acquistata dalla società di informatica Noemalife



## GESTIONE INVITI

- Predisposizione **mensile** dei calendari (1/24 dei cittadini da invitare);
- Spedizione degli inviti **settimanale**;
- Aggiornamento "**quotidiano**", tramite collegamento al LIS della Patologia Clinica Aziendale e dell'Az Osp. di PG, dei FOBT "spontanei";
- Recupero **trimestrale** dai dati CUP sull'attività del II° livello diagnostico (adesione colonscopia);
- Recupero dati delle Istologie "**ATHENA**".





## CARATTERISTICHE DELL'UMBRIA

---

- ◆ Prevalentemente montuosa, popolazione a bassa densità distribuita in un territorio costituito da due province con ampio bacino di utenza.
- ◆ Vie di comunicazioni poco veloci.
- ◆ Età della popolazione target.

## CONVENZIONE CON POSTE ITALIANE

*PERCHE' POSTE italiane?*

### **PERCHE' SERVIZIO UNIVERSALE**

La scelta si è basata sull'esigenze della nostra Regione, alla luce degli obiettivi dello screening, di raggiungere tutta la popolazione a rischio in ogni suo punto.

L'adesione condiziona in modo diretto e proporzionale l'efficacia dello screening in termini di riduzione di incidenza e di mortalità ma anche di costi sostenuti per l'intera operazione.

DGR N. 45 DEL 12/01/2006



**CONVENZIONE CON POSTE ITALIANE**

---

**CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE** PROGETTATA  
DALLA REGIONE E PRODOTTA DA POSTEL  
SECONDO I SEGUENTI STEP:

- PRODUZIONE DI DEPLIANT;
- PRODUZIONE DI ESPOSITORI PER I  
DEPLIANT INVIATI A MMG, FARMACIE, UFFICI  
POSTALI, PROVINCE, COMUNI, AASSLL ED  
Az. OSPEDALIERE;
- PRODUZIONE DI MANIFESTI.

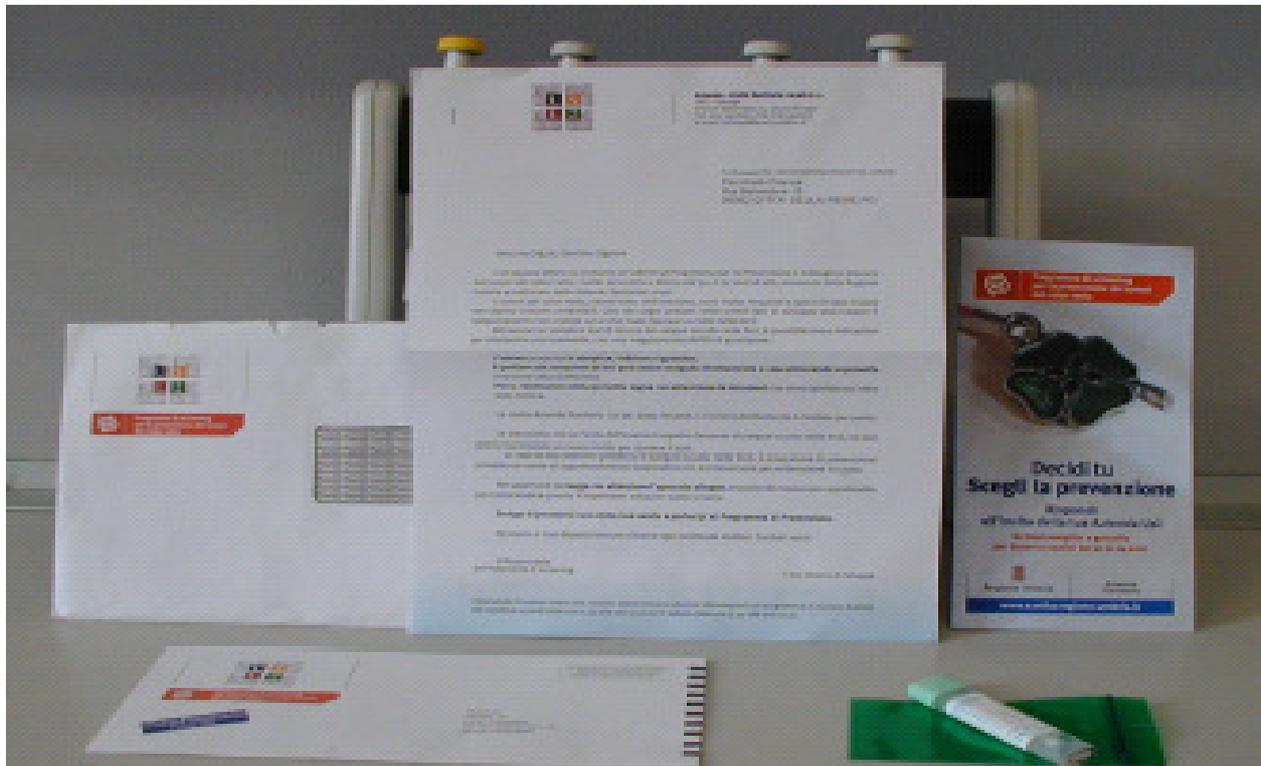


**INVIO DEL KIT AL DOMICILIO:**

---

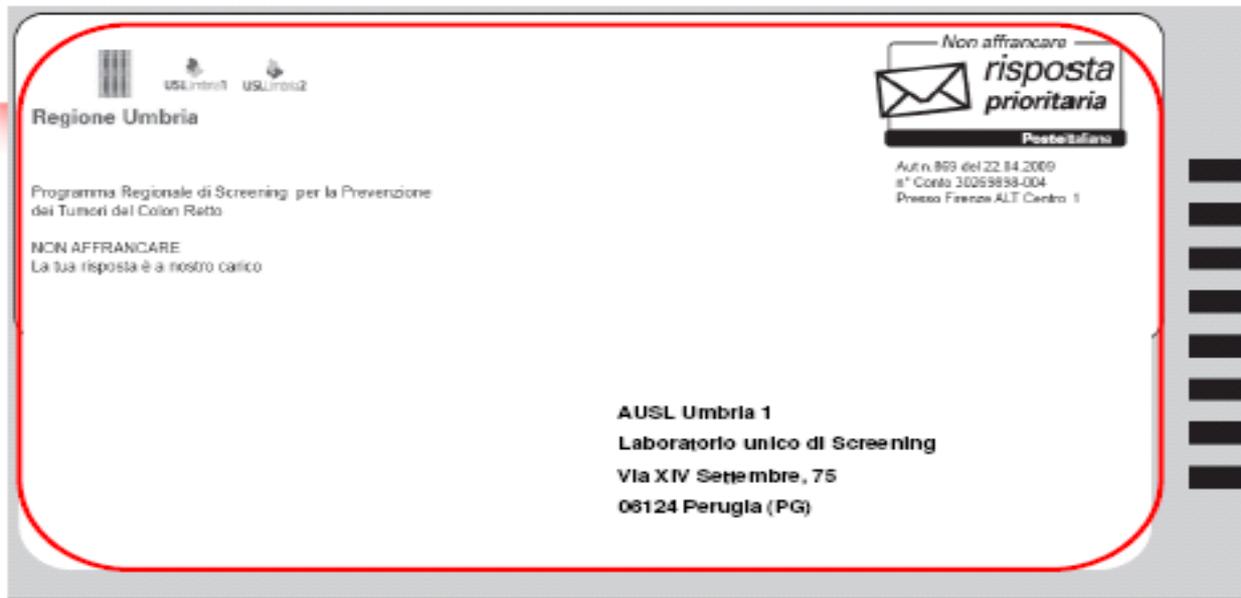
- LETTERA D'INVITO PERSONALIZZATA e FIRMATA  
dal Medico Medicina Generale;
- KIT PER PRELIEVO FOBT;
- OPUSCOLO INFORMATIVO
- BUSTA DI RITORNO PREAFFRANCATA;  
INDIRIZZATA AL LABORATORIO PERSONALIZZATA  
CON CODICE A BARRE (CODICE FISCALE E DATA  
DI INVIO DEL LOTTO).

- ◆ produzione ed invio di solleciti ai cittadini non aderenti dopo 6 mesi;
- ◆ raccolta delle provette entro le 48 ore e consegna al laboratorio;
- ◆ attivazione del portale per invio dei referti negativi al cittadino.



## CARCINOMA DEL COLON RETTO: SCREENING REGIONALE

Etichetta unica per fronte busta di ritorno fidelizzati e nuovi ingressi



Questa è l'immagine del fronte della busta di ritorno ( che rimane invariato per fidelizzati e nuovi ingressi) che si può produrre come etichetta unica da apporre sulla busta vergine facendo variare solo il riferimento al conto di credito speciale per il pagamento del recapito. Questa opzione permette a voi di Postel di stampare dei grandi quantitativi per ciascuna ASL in quanto non c'è nessuna personalizzazione se non il conto di credito speciale!!!!

### Etichetta per retro busta di ritorno per fidelizzati



**Etichetta per retro busta di ritorno per fidelizzati**

Ho preso visione della informativa sulla Privacy (art.13 D.Lgs.196/2003) presente sul depliant che mi è stato recapitato e fornisco il mio consenso al trattamento dei dati personali

Firma: .....

Indicazione della asl che invita, run, e tutto ciò che identifica la spedizione  
ASL1/R223707/39

Bar-code codice fiscale del mittente

Bar-code data ,lotto di spedizione

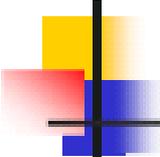
Mittente:  
Cognome Nome  
Indirizzo  
città

**VANTAGGI PER IL CITTADINO**



- ◆ Ricevere il kit ed eseguire il prelievo nella propria abitazione evitando scomodi spostamenti;
- ◆ evitare permessi lavorativi per ritirare il kit;
- ◆ orari limitati dei Laboratori, Centri di Salute e Farmacie; **cassette postali sempre disponibili!**
- ◆ attese negli ambulatori dei MMG;
- ◆ possibile imbarazzo dovuto al tipo di esame;
- ◆ risposta dell'esame a casa in tempi brevi.

## Vantaggi per l'Azienda:

- 
- 
- ◆ Raggiungimento capillare di tutta la popolazione;
  - ◆ risparmio di personale e razionalizzazione dei costi;
  - ◆ realizzazione di un “rapporto diretto” tra la struttura sanitaria e la popolazione senza mediazione.

## Genesi del sanguinamento coloretale



---

Aumento delle dimensioni del polipo

Aumento dell'area superficiale

Aumento del numero delle zone microerose

Diminuzione dello spessore epiteliale

Comparsa di FOBT positivo

## Test chimici

Attività perossidasi dell'emoglobina (GUAIACO)

## Test immunologici

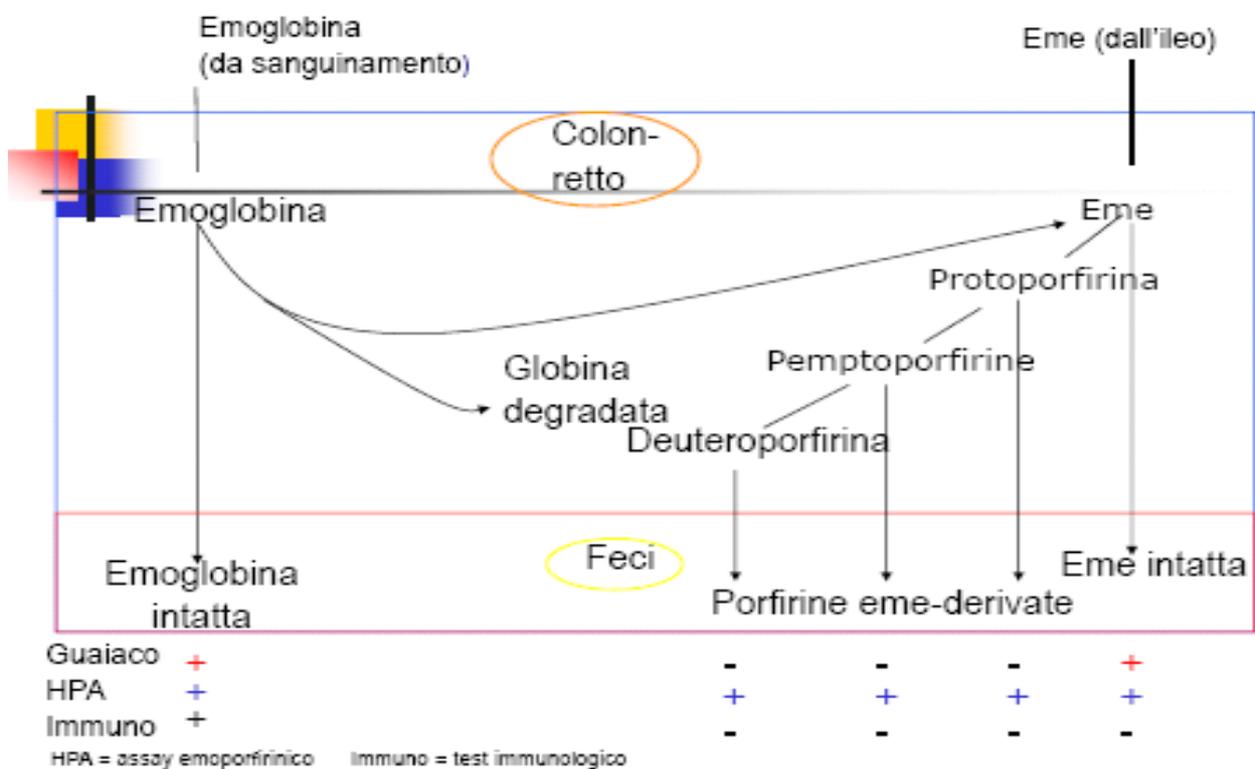
a) 1° generazione (manuali o semiaut.)

-RPHA (reverse passive haemoagglut.)

-test al lattice con ispezione visiva

b) 2° generazione (automatici)

-agglutinazione al lattice



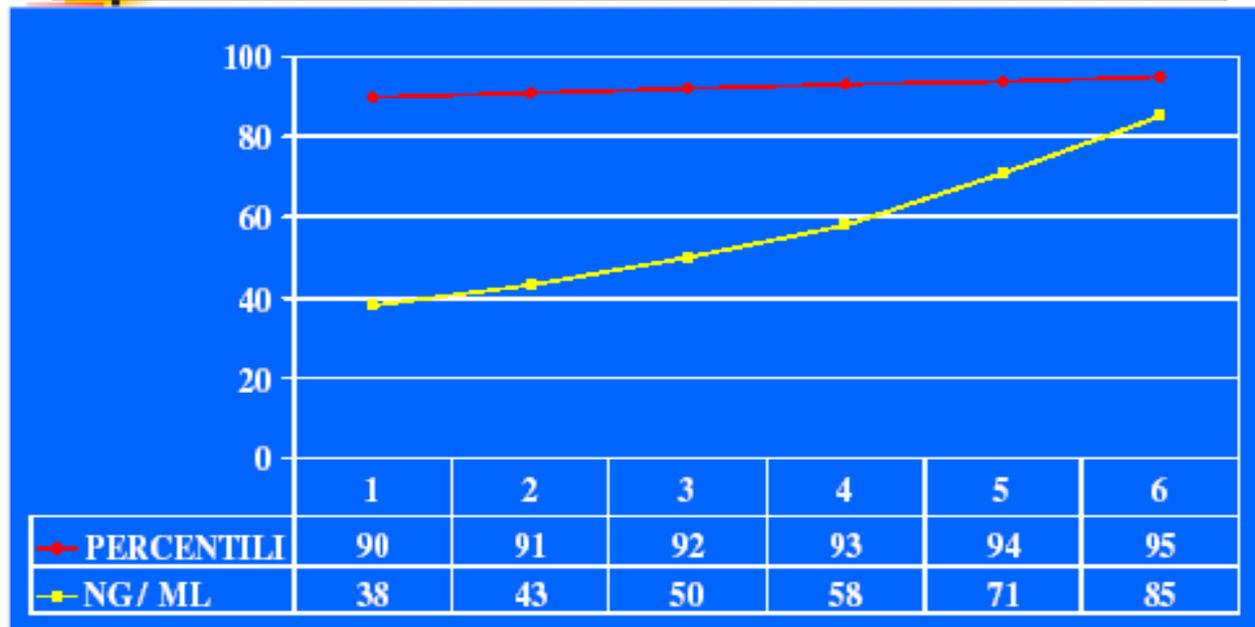
## CARATTERISTICHE DEL TEST

- Reazione Ag-Ab monoclonale: evidenziata con metodo nefelometrico;
- Reazione specifica: non subisce interferenza da cibo, da sostanze con attività perossidasi, da altre Hb animali, da altre proteine con determinanti antigenici simili, né da sanguinamenti che non siano di provenienza colica.
- La reazione avviene solo con l'Hb umana intatta.

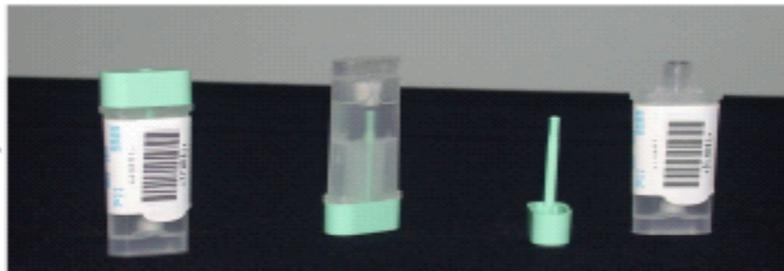
### Aspetti Laboratoristici

- Standardizzazione del campionamento e conservazione;
- Automazione strumentale e impiego del lattice;
- Controllo di Qualità intra ed inter laboratorio;
- Curva di calibrazione;
- Cut-off di riferimento.

*Distribuzione della quantità di Hb  
dal 90° al 95° percentile in una popolazione "sana"*



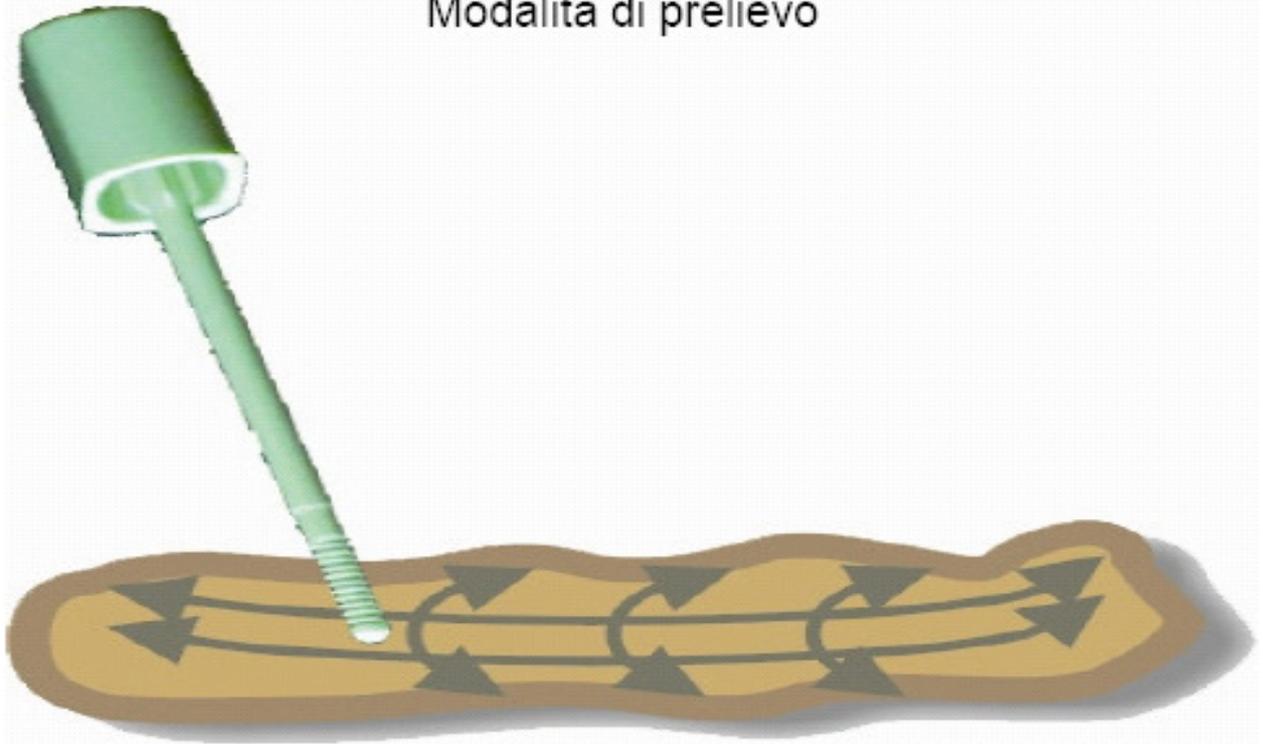
**IL FLACONE DI PRELIEVO DEL CAMPIONE**



Il prelievo del campione fecale è importante perché:

- ❖ Deve essere **igienico** sia per il cittadino che per l'operatore
- ❖ Deve essere in grado di **standardizzare** il materiale inserito
- ❖ Deve **stabilizzare l'Hb** nel tempo (almeno 6gg)
- ❖ Deve essere di **facile uso** (a prova di errore)
- ❖ Deve richiedere **minimo impegno** per il cittadino
- ❖ Deve facilitare il riconoscimento del cittadino

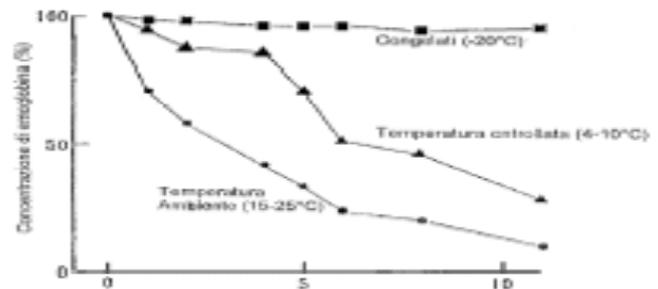
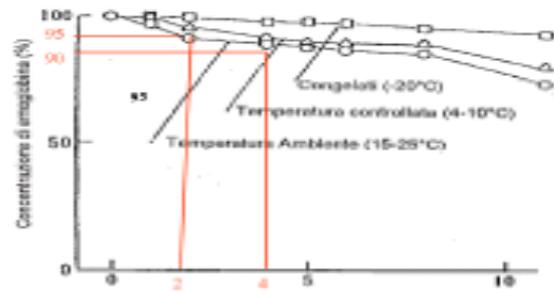
**Modalità di prelievo**



## STABILITA' DEI CAMPIONI

Con l'impiego dei flaconi di prelievo (OC Sensor)

Senza l'impiego dei flaconi di prelievo



## Caratteristiche di un test di Screening

Accettato, accurato, innocuo, non invasivo, basso costo ed efficace cioè capace di evidenziare la malattia nella fase asintomatica

Solo due possibili risultati

Esiste un accertamento successivo

Positivo

Negativo

↓  
Colonscopia totale

## Indicatori di qualità

**SENSIBILITA'**: Capacità di un test di identificare i veri positivi (soggetti affetti dalla malattia);

**SPECIFICITA'**: Capacità di un test di identificare i veri negativi (soggetti non affetti dalla malattia)

**VALORE PREDITTIVO POSITIVO**: misura la probabilità di malattia in chi è positivo al test

### TEST POSITIVI

### VPP

		Ca	Ad.AR
primi esami	5,4%; (5,0%)*	6,3%	25,8%
esami succ.	3,9%; (3,7% )**	3,6%	15,1%

\*Passamonti-Malaspina: USL n.2; 2003

\*\*Passamonti-Malaspina: USL n.2; 2004

Osservatorio Nazionale degli Screening.

Quarto Rapporto – Novembre 2005

## Scelta intervallo biennale ad "1" campione



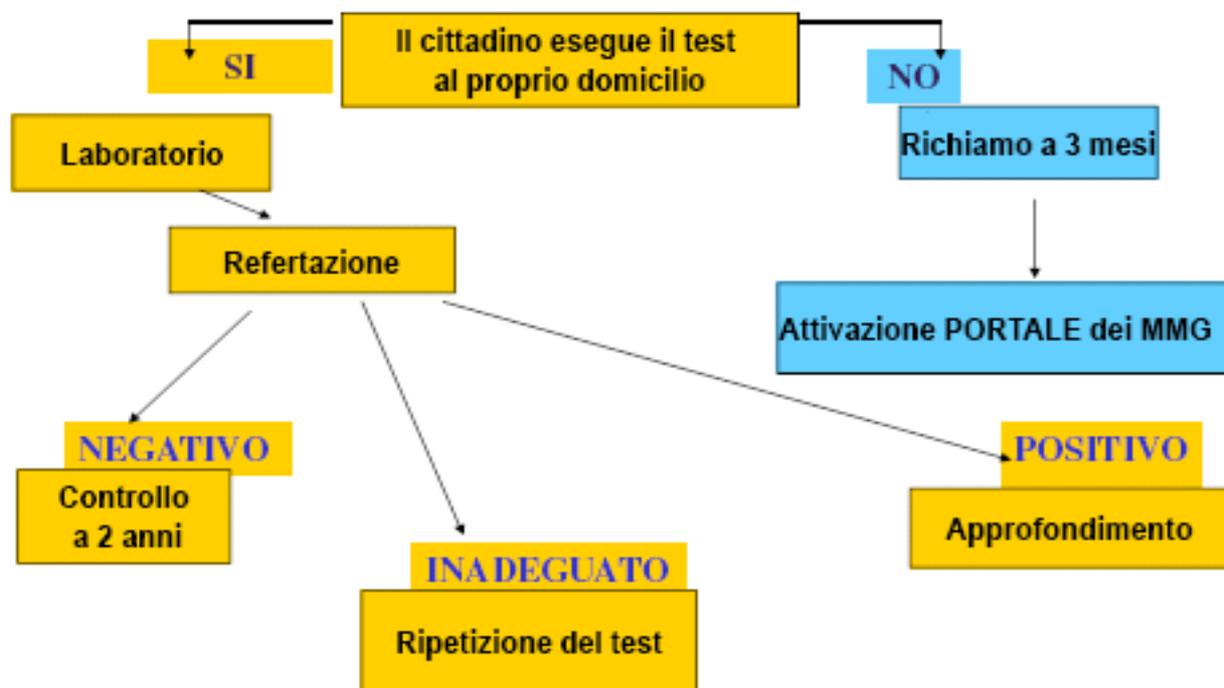
Intervallo di tempo anni	Sensibilità %	N.campioni	Specificità %
1	89	1	96
2	87	3	84

- Vantaggio marginale per un costo doppio
- Ant. diagnostica non inferiore a 2 anni

- Caduta di specificità

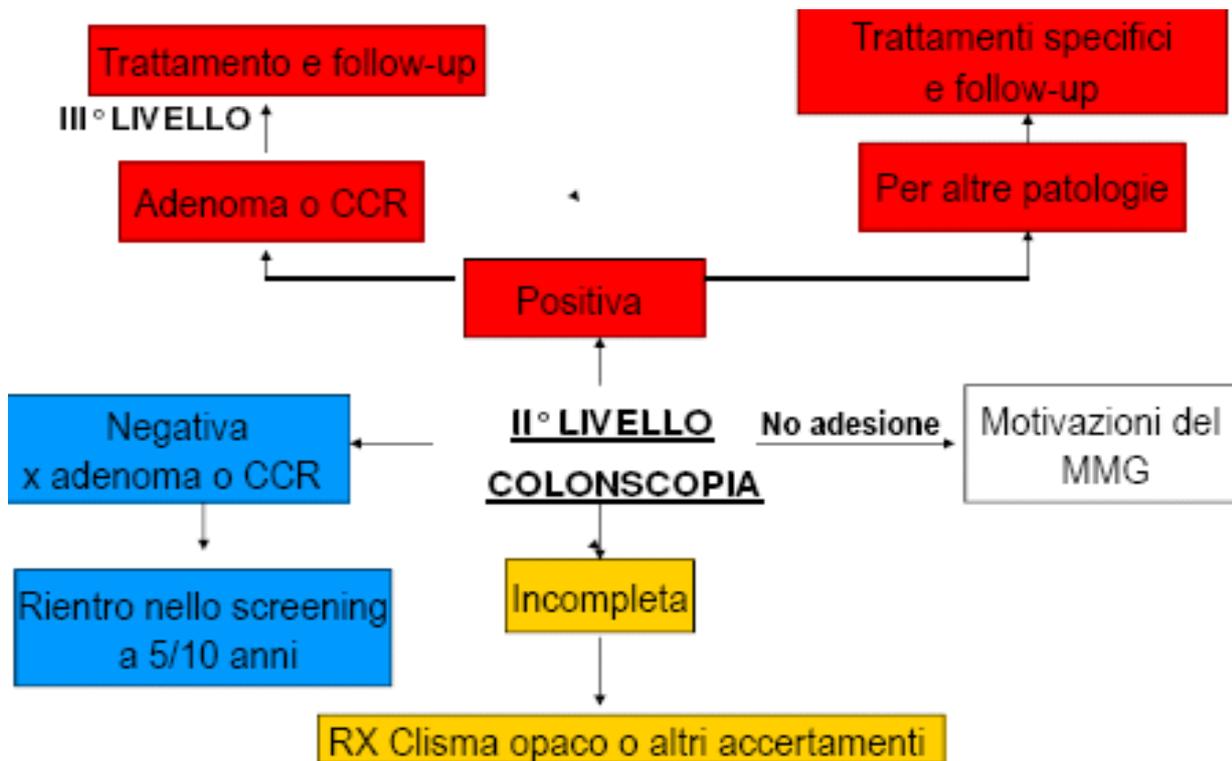
Castiglione ed altri: J.Cancer Prev.2004; Br.J.Cancer 1996; J. Of Med.Screening 1997

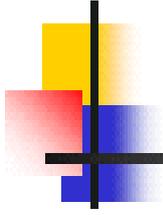
### PERCORSO SCREENING I° LIVELLO, ESECIZIONE TEST



## II° LIVELLO DIAGNOSTICO, TERAPIA E FOLLO-UP (GESTIONE DEL PAZIENTE POSITIVO AL TEST DI SCREENING)

- INVIO DEL REFERTO AL PZ
- PUBBLICAZIONE SUL PORTALE DEI MMG
- APPUNTAMENTO PER ESAME COLONSCOPICO
- PREPARAZIONE (MODALITA' FORNITE AI MMG)
- PRESCRIZIONE ESAMI (PROFILO EMO-COAGULATIVO, CPK )
- INFORMAZIONE ESAME II LIVELLO (procedura, complicitanze)





grazie per l'attenzione

**Principali pubblicazioni, negli ultimi tre anni, dei collaboratori del  
Registro Tumori Umbro di Popolazione [PubMed - indexed for MEDLINE]**

**Petrucci MS, Brunori V, Masanotti GM, Bianconi F, La Rosa F, Stracci F.** Incidence of multiple primary cancers following respiratory tract cancer in Umbria, Italy. *Ig San Pubbl.* (in press).

**Petrucci MS, Bianconi F, Dolciami F, La Rosa F.** Multiple primary cancer in women with gynaecological malignancies: a cancer Registry-based study in Umbria (Italy). *Eur J Gynaecol Oncol.* (in press).

Binazzi A, Scarselli A, Corfiati M, ....., **D'Alò D,** et al; **ReNaM Working Group.** Epidemiologic surveillance of mesothelioma for the prevention of asbestos exposure also in non-traditional settings. *Epidemiol Prev.* 2013;37:35-42.

**Stracci F, Petrucci MS,** Ciampichini R, Tavilla A, Foschi R. Estimates of cancer burden in Umbria. *Tumori.* 2013;99:342-350.

Foca F, Mancini S, Bucchi L, ....., **Stracci F,** Zorzi M, Paci E; **IMPACT Working Group.** Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer.* 2013; 119:2022-2028.

Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F, Falcini F, Vattiato R, **Cioccoloni F, Calagreti G,** et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *Eur J Cancer.* 2013 49:3881-3888.

Leclère B, Molinié F, Trétarre B, **Stracci F,** Daubisse-Marliac L, Colonna M. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37:544-549

Ludovini V, Flacco A, **Bianconi F,** et al. Concomitant high gene copy number and protein overexpression of IGF1R and EGFR negatively affect disease-free survival of surgically resected non-small-cell-lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71:671-680

Bellezza G, Del Sordo R, Colella R, Ludovini V, Ragusa M, **Bianconi F,** et al.. Co-expression of receptors of the HER family correlates with clinical outcome in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Virchows Arch.* 2013;463:663-671.

**Bianconi F,** Baldelli E, Ludovini V, Crinò L, Perruccio K, Valigi P. Robustness of complex feedback systems: application to oncological biochemical networks. *Int J Control.* 2013; 86:xx-xx.

**D'Alò D, Bernardini I, Cioccoloni F, Calagreti G, Leite S, Petrucci MS, Bianconi F, Brunori V, La Rosa F, Stracci F.** Epidemiology of HPV-related female cancers in the Umbria region of Italy: pre-vaccination period. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34:311-318.

**Stracci F, Bianconi F, Masanotti GM, Brunori V, La Rosa F.** Effect of healthcare on mortality: trends in avoidable mortality in Umbria, Italy, 1994-2009. *Ann Ist Super Sanita.* 2013;49:113-123.

Crocetti E, Caldarella A, Ferretti S, Ardanaz E,.... **La Rosa F,** et al. Consistency and inconsistency in testing biomarkers in breast cancer, A GRELL study in cut-off variability in the Romance language countries. *Breast.* 2013;22:476-481.

Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P, Zappa M, Ferretti S, Franzo A, Flcini F, Visioli CB, Zanetti R, Biavati P, **La Rosa F,** et al. Screening patterns within organized programs and survival on Italian women with invasive cervical cancer. *Preventive Medicine.* 2013;57:220-226.

Minicozzi P, Bella F, Toss A, Giacomini A,....**La Rosa F**, et al. Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:1569-1577.

Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, ..., **La Rosa F**, et al. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid*. 2012;22:27-34.

**Stracci F**, Fabrizi V, **D'Alò D**, **La Rosa F**, Papini M. Risk of multiple primary cancers following melanoma and non-melanoma skin

cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1384-1388.

Dal Maso L, Lise M, Zambon P, ....., **Stracci F**, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*. 2011;22:957-963.

Sacco S, **Stracci F**, Cerone D, Ricci S, Carolei A. Epidemiology of stroke in Italy. *Int J Stroke*. 2011;6:219-227.

## **Partecipazione come Gruppo di lavoro.**

**AIRTUM Working Group**; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*. 2013;37(Suppl 1):1-225.

Quaglia A, Lillini R, Crocetti E, Buzzoni C, Vercelli M; **AIRTUM Working Group**. Incidence and mortality trends for four major cancers in the elderly and middle-aged adults: an international comparison. *Surg Oncol*. 2013; 22:e31-8.

Gatta G, Mallone S, van der Zwan M, Trama A, Siesling S, Capocaccia R; **EUROCARE Working Group**. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Ann Oncol*. 2013;24:1660-1666.

Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, et al.; **HEMACARE Working Group**. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica*. 2013;98:230-238.

Dal Maso L; **AIRTUM Working Group**. L'incidenza del cancro del polmone nelle giovani donne (20-49 anni) ha raggiunto l'incidenza nei giovani maschi, *Epidemiol Prev*. 2013;37:187.

Vercelli M, Lillini R, Capocaccia R, Quaglia A; Socio-Economic Indicators and Health Working Group; **AIRTUM Contributors**. Use of SERTS (Socio-Economic, health Resources and Technologic Supplies) models to estimate cancer survival at provincial geographical level. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:566-74.

Trama A, Mallone S, Ferretti S, Meduri F, Capocaccia R, Gatta G; **RITA working group**. The burden of rare cancers in Italy: the surveillance of rare cancers in Italy (RITA) project. *Tumori*. 2012;98:550-558.

Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S; **EUROCARE Working Group**. Survival of European patients with central nervous system tumors. *Int J Cancer*. 2012;131:173-185.

Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, et al; **ReNaM Working Group**. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer*. 2012;130:2146-2154.

Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, de Angelis R, Mangone L, Sant M; **Eurocare Working Group**. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol*. 2012;51:441-453.

**AIRTUM Working Group**. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev*. 2011;35(5-6 Suppl 3):1-200.

Dal Maso L, De Angelis R, Guzzinati S; **AIRTUM Working Group**. AIRTUM numbers: 200,000 young Italians live with cancer. *Epidemiol Prev*. 2011;35:59.

**IMPACT Working Group**. Epidemiological changes in breast tumours in Italy: the IMPACT study on mammographic screening programmes. *Pathologica*. 2011;10:290-293.

Zigon G, Berrino F, Gatta G, Sánchez MJ, van Dijk B, Van Eycken E, Francisci S; **EUROCORE Working Group**. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. *Ann Oncol*. 2011;22:165-74.

Pisani P, Buzzoni C, Dal Maso L, **AIRTUM Workin Group**. L'incidenza del cancro nei bambini fino a 14 anni mostra poche differenze geografiche. *Epidemiol Prev* 2013;37:342.

*Una copia delle pubblicazioni può essere richiesta via e-mail a:*  
[registro.tumori@unipg.it](mailto:registro.tumori@unipg.it).

## CancerStat Umbria

ISSN 2039-814X      **Anno IV, 2013**

### Numero 1

- Editoriale: tre anni di CancerStat Umbria.
- La sopravvivenza per cancro in Umbria. 1994-2008.
- Rapporto sull'adesione allo screening mammografico nella AUSL2 dell'Umbria. Periodo 2000-2011.

### supplemento 1

PSA: to screen or not to screen. Parte A.  
Convegno – Città di Castello 24 novembre 2012.

### Numero 2

Incidenza del cancro in Umbria. 2007-2009.

### supplemento 2

PSA: to screen or not to screen. Parte B.  
Convegno – Città di Castello 24 novembre 2012.

### Numero 3

Seminari della Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva (10/12/2012 e 10-11/01/2013).

### Numero 4-5

- Attività oncologica della Clinica Dermatologica del Policlinico Universitario di Terni.
- I dati 2008-2011 del Sistema di sorveglianza PASSI sugli screening in Umbria.
- La prevenzione ambientale e gli esposti.

### Numero 6

In cancro dell'endometrio.

### Numero 7-8

- PSA e screening per il carcinoma prostatico: le criticità viste dall'anatomopatologo.
- EAU guidelines. Prostate cancer 2013.

### Numero 9

Il cancro del retto

### Numero 10

- Il ruolo dell'igienista nel Servizio Sanitario Nazionale.
- Epidemiologia del cancro del colon-retto.

### Numero 11

Approccio diagnostico terapeutico al paziente con carcinoma del retto.

### Numero 12

Valutazione dell'assistenza sanitaria. Principi, metodi e applicazioni relative al SSR umbro.

## CancerStat Umbria

ISSN 2039-814X      **Anno III, 2012**

### Numero 1

I tumori della vescica.

### Numero 2

Trend di mortalità per cause in Umbria. 1994-2010.

### Numero 3-4

I tumori delle alte vie aereo-digestive.

### supplemento 1

VIDEO. Tavola rotonda: La sanità pubblica in Umbria. Opinioni e prospettive.

### Numero 5

Ambiente e salute. Qualità dell'aria e prevenzione.  
Convegno – Perugia 25 febbraio 2012.

### Numero 6

- Screening mammografico. Gestire la complessità per guadagnare in salute.  
Convegno – Perugia 8-9 marzo 2012.
- La georeferenziazione nella registrazione dei tumori: approccio metodologico e prospettive di studio.  
XVI Riunione scientifica annuale AIRTUM. Como 29-31 marzo 2012.

### supplemento 2

VIDEO. Tavola rotonda: Medicina predittiva e sanità pubblica.

### Numero 7

I tumori dell'ovaio.

### Numero 8-9

La geografia del cancro in Umbria: incidenza 1978-2008

### Numero 10-11

I tumori multipli in Umbria. 1994-2008.

### Numero 12

- La Rete Regionale Oncologica dell'Umbria.
- Comunicazioni del RTUP al 45° Congresso Nazionale SItI, S. Margherita di Pula, 3-6 ottobre 2012.
- Il potenziale di salute del comune.

## CancerStat Umbria

ISSN 2039-814X

Anno II, 2011

### Numero 1

Mortalità per cause nelle ASL dell'Umbria. 2005-2009.

### Numero 2

Anni di vita potenziale persi (YPLL) in Umbria. 1995-1999 e 2005-2009.

### Numero 3-4

Il cancro della prostata.

### Numero 5

- Ciò che bisogna sapere per decidere se sottoporsi allo screening per il cancro della prostata.
- Partecipazione al IV round dello screening citologico della AUSL 2 dell'Umbria.

### Numero 6

Il cancro del rene.

### Numero 7

Fumo o salute. I sessione.

### Numero 8

I tumori della tiroide.

### Numero 9

Fumo o salute. II e III sessione.

### Numero 10

GISCoR. I sessione.

### Numero 11

GISCoR. II sessione.

### Numero 12

Il cancro del pene e del testicolo.

## CancerStat Umbria

Anno I, 2010

### Numero 0

Le statistiche del cancro e della mortalità in Umbria.

### Numero 1

- Ultime pubblicazioni dei collaboratori del RTUP.
- Technology assessment della metodica di prelievo e di preparazione della citologia in fase liquida (LBC – Liquid Based Citology) .....

### Numero 2

L'incidenza del cancro in Umbria, 2006-2008.

### Numero 3

- Il Registro Rumori Infantili Umbro-Marchigiano.
- La ricerca dei tumori professionali nell'ambito del progetto OCCAM.

### Numero 4

Il quadro epidemiologico per la programmazione della prevenzione oncologica regionale in Umbria.

### Numero 5

Incontro con il Gruppo multidisciplinare regionale per le neoplasie tiroidee in Umbria. Perugia 28/29 ottobre 2010.

### Numero 6

- Incontro con il Gruppo multidisciplinare regionale per le neoplasie tiroidee in Umbria. Perugia 28/29 ottobre 2010.
- Convegno: Nuove acquisizioni nella gestione clinica del carcinoma della tiroide di origine follicolare: cosa dicono le linee guida?

### Numero 7

Neoformazioni della cute e del cavo orale. Melanoma. Terni 13.11.2010

