



Il progetto INDEX: indicatori di processo diagnostico, terapeutico, assistenziale (PDTA) nel carcinoma mammario

Un'analisi sul campo in Regione Lombardia



CIPOMO

COLLEGIO ITALIANO DEI PRIMARI
ONCOLOGI MEDICI OSPEDALIERI

Il progetto INDEX: indicatori di processo diagnostico, terapeutico, assistenziale (PDTA) nel carcinoma mammario

Un'analisi sul campo in Regione Lombardia

Settembre 2012

edizioni
iniziative
sanitarie



Edizioni Iniziative Sanitarie

Viale di Val Fiorita, 86

00144 Roma

Tel. 065919418 - Fax 065912007

editoria@iniziativesanitarie.it

www.iniziativesanitarie.it

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 5
PRESENTAZIONE	« 7
PROTAGONISTI DELLA RICERCA	« 9
1. IL CARCINOMA MAMMARIO IN ITALIA E IN LOMBARDIA	« 11
1.1 Epidemiologia	« 11
1.2 Impatto sulla qualità della vita	« 15
1.3 Costi	« 17
1.4 Sommario delle raccomandazioni cliniche nel carcinoma mammario primitivo	« 18
1.4.1 Diagnostica anticipata (screening)	« 19
1.4.2 Diagnostica clinica	« 20
1.4.3 Trattamento del tumore primitivo	« 21
1.4.4 Follow-up diagnostico	« 22
2. IL PROGETTO INDEX	« 25
2.1 La struttura del progetto	« 25
2.2 Materiali e metodi	« 26
2.2.1 Principi generali	« 26
2.2.2 Fonte dei dati	« 28
2.2.3 Area 1 - Diagnostica anticipata: criteri d'inclusione e indicatori valutati	« 30
2.2.4 Area 2 - Diagnostica clinica: criteri d'inclusione e indicatori valutati	« 31
2.2.5 Area 3 – Trattamento del tumore primitivo: criteri d'inclusione e indicatori valutati	« 32
2.2.6 Area 4 – Follow-up della paziente: criteri d'inclusione e indicatori valutati	« 34

3. RISULTATI DELLO STUDIO INDEX	pag. 37
3.1 Area 1: Diagnostica anticipata (screening)	« 37
3.2 Area 2: Diagnostica clinica	« 44
3.3 Area 3: Trattamento del tumore primitivo	« 46
3.4 Area 4: Follow-up post-intervento	« 51
4. CONCLUSIONI	« 53
POSTFAZIONE	« 55
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	« 57

Introduzione

di **Walter G. Locatelli***

FIASO (Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere) e CIPOMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Ospedalieri) hanno collaborato per realizzare il progetto INDEX, una ricerca volta a far luce sui percorsi di diagnosi, cura e assistenza delle pazienti affette da carcinoma mammario.

L'alleanza tra manager sanitari e professionisti è rappresentativa di come il processo di valutazione di un percorso di cura debba seguire delle logiche condivise, conciliando punti di vista differenti sul piano della sostenibilità di sistema e dell'efficienza del processo assistenziale.

I punti di vista del medico e del manager sanitario non sono sempre facilmente riconciliabili. Il primo agisce in base ad un principio di "centralità" del singolo paziente/individuo mosso dall'intento di offrire la migliore cura e massimizzare il beneficio per il paziente stesso. Il secondo è obbligato ad operare delle scelte su un principio di offerta sanitaria alla comunità, che segue dinamiche differenti. Tale principio deve rispettare:

- La sostenibilità del sistema salute, specie in un periodo come quello attuale, in cui le risorse a disposizione sono sempre più limitate, causa il momento di crisi della nostra economia e la difficoltà a produrre ricchezza da investire in sanità;
- L'efficienza del processo, secondo la quale la strategia definita per la gestione di un determinato gruppo di pazienti debba rispondere a un'ottimizzazione del rapporto rischio/beneficio.

I criteri di sostenibilità ed efficienza sono, ora più che mai, dei punti chiave per garantire una sanità "per tutti". La necessità di mantenere il sistema sostenibile, di evitare gli sprechi, e di ottimizzare l'efficienza dei processi migliorandone l'appropriatezza delle cure, ha fatto sì che i programmi di valutazione e di misurazione in sanità diventassero sempre più importanti, costituendo una preziosa fonte informativa per l'attuazione di eventuali interventi correttivi.

In generale questi programmi di valutazione acquisiscono informazioni attraverso fonti di dati che possono essere già consolidate (es. dati amministrativi, cartelle cliniche ospedaliere, dati previdenziali, etc.) o costruite ad hoc (es. ricerca prospettica).

Gli scopi di questi programmi possono essere molteplici:

- Analizzare i bisogni sanitari e la domanda di salute di una popolazione affetta da una determinata patologia;
- Valutare il percorso del paziente e la tipologia di offerta sanitaria garantita (accesso ai servizi, costi, tempistiche);
- Valutare le aree d'inappropriatezza diagnostico-terapeutica (accesso ritardato a un servizio, mancata diagnosi di una patologia, approccio terapeutico non raccomandato) che possono causare il mancato raggiungimento degli obiettivi di salute e condurre a sprechi economici;
- Analizzare l'equità d'accesso ai percorsi di cura da parte di soggetti afferenti a diversi centri di erogazione di servizi sanitari.

In ultima analisi, questo progetto rappresenta, aldilà dei risultati, sicuramente interessanti, l'esemplificazione di un "modus operandi". Un'analisi sistematica delle esperienze del passato e un costante monitoraggio della qualità dell'assistenza offerta, permettono, di fatto, l'individuazione di aree di criticità su cui è necessario porre interventi di miglioramento, ma fortunatamente anche aree di eccellenza, il cui modello organizzativo deve essere d'"ispirazione" per la sanità del nostro paese.

* *Direttore Generale ASL di Milano*
Vice Presidente Nazionale FIASO

Presentazione

di Roberto Labianca*

Sono davvero lieto e orgoglioso di presentare al lettore questo elaborato che sintetizza un lungo e impegnativo lavoro portato avanti congiuntamente da FIASO e da CIPOMO, in particolare da Sandro Barni e Luciano Isa per la nostra associazione. Si tratta di un esempio di proficua collaborazione tra chi dirige Ospedali e Aziende Sanitarie e che guida le strutture oncologiche dove viene seguito oltre l'80% dei pazienti neoplastici del nostro Paese.

L'analisi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale (PDTA) delle donne colpite da carcinoma della mammella in Lombardia è stata condotta con metodologia impeccabile e ha consentito di evidenziare il comportamento della malattia durante tutto il lungo percorso che la caratterizza e che, fortunatamente, si conclude oggi con la guarigione nella stragrande maggioranza dei casi. Dai dati emergono con chiarezza le luci e le ombre (molto più frequenti le prime, per la verità) che contraddistinguono la storia naturale di questa neoplasia ed emergono spunti per la risoluzione dei problemi che ancor oggi esistono anche in una Regione all'avanguardia nella assistenza sanitaria come la Lombardia.

Il tutto si inserisce a pieno titolo nella azione che CIPOMO porta avanti ogni giorno a tutela degli ammalati di tumore e delle loro famiglie e a promozione della professione di oncologo medico: abbiamo di recente prodotto un esaustivo documento di visione strategica sull'Oncologia (denominato "KAIROS") e la analisi dei PDTA delle varie patologie neoplastiche vi è descritta come uno degli strumenti fondamentali di governo clinico e di fecondo cambiamento.

In un momento storico in cui la Sanità in generale, e l'Oncologia in particolare, sono messe in pesanti difficoltà dalla situazione economica generale e dalle forse inevitabili, ma comunque dolorose, misure restrittive che si susseguono incessantemente, mi pare che una presa di posizione unitaria come questa dia la misura di quanto professionalità e senso di responsabilità possano aiutare a prendere le decisioni giuste, avendo sempre e senza retorica alcuna "il paziente al centro".

Mi auguro che questo sia solo l'inizio di un cammino che dobbiamo fare tutti insieme e vi auguro una buona lettura.

**Direttore Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
AO Ospedali Riuniti, Bergamo
Presidente Nazionale CIPOMO*

PROTAGONISTI DELLA RICERCA

Steering Committee

-
- **Mauro Agnello**, Direttore Sanitario dell'AO Ospedale Luigi Sacco di Milano

 - **Mara Azzi**, Direttore Generale ASL della Provincia di Bergamo. Coordinatore FIASO Lombardia

 - **Sandro Barni**, Direttore Dipartimento Oncologia dell'AO Ospedale Treviglio Caravaggio. Consigliere Nazionale CIPOMO

 - **Luigi Camana**, Responsabile Unità Operativa Complessa Medicina preventiva nelle comunità della ASL Pavia

 - **Privato Fenaroli**, Direttore Unità di Senologia dell'AO Ospedali Riuniti di Bergamo

 - **Monica Giordano**, Direttore Struttura Complessa Oncologia dell'AO Ospedale Sant'Anna di Como

 - **Luciano Isa**, Direttore i.q. Dipartimento Oncologia dell'AO Ospedale di Circolo-Melegnano. Coordinatore CIPOMO Lombardia 2007-2009

 - **Walter G. Locatelli**, Direttore Generale della ASL di Milano. Vice Presidente Nazionale FIASO

 - **Nicola Pinelli**, Direttore FIASO

 - **Donata Tabiaddon**, Direttore i.q. Struttura Complessa Oncologia dell'AO San Carlo Borromeo di Milano
-

Si ringraziano le Direzioni Generali e Sanitarie delle ASL che hanno aderito al progetto:

-
- ASL Vallecamonica-Sebino

 - ASL della Provincia di Pavia

 - ASL della Provincia di Varese

 - ASL della Provincia di Bergamo

 - ASL della Provincia di Sondrio

 - ASL della Provincia di Como

 - ASL Milano2

 - ASL di Lodi

 - ASL di Milano

 - ASL della Provincia di Milano 1
-

Si ringraziano **Medidata** e il Dr. **Gianluca Furneri** per aver contribuito con attenzione e competenza alla raccolta, elaborazione e verifica dei dati raccolti e alla stesura del presente rapporto.

1. IL CARCINOMA MAMMARIO IN ITALIA E IN LOMBARDIA

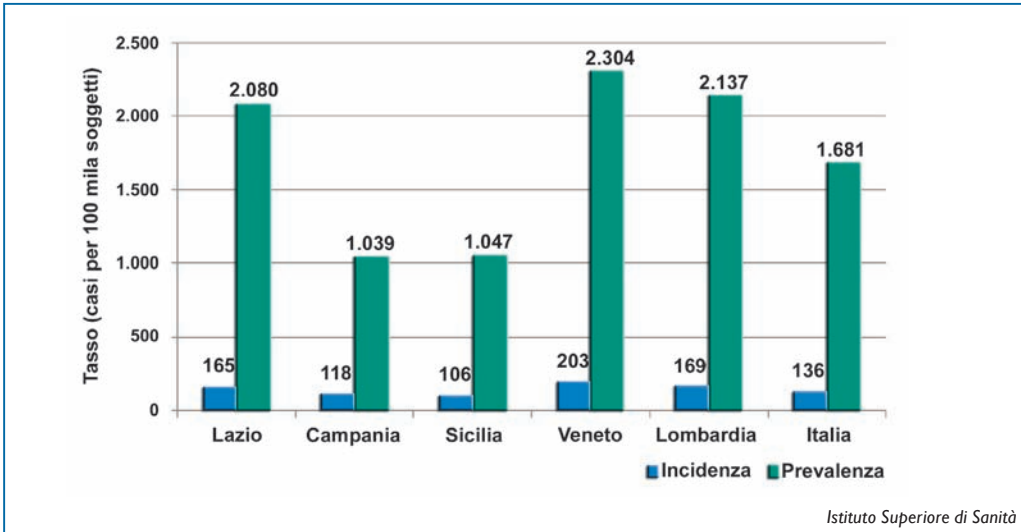
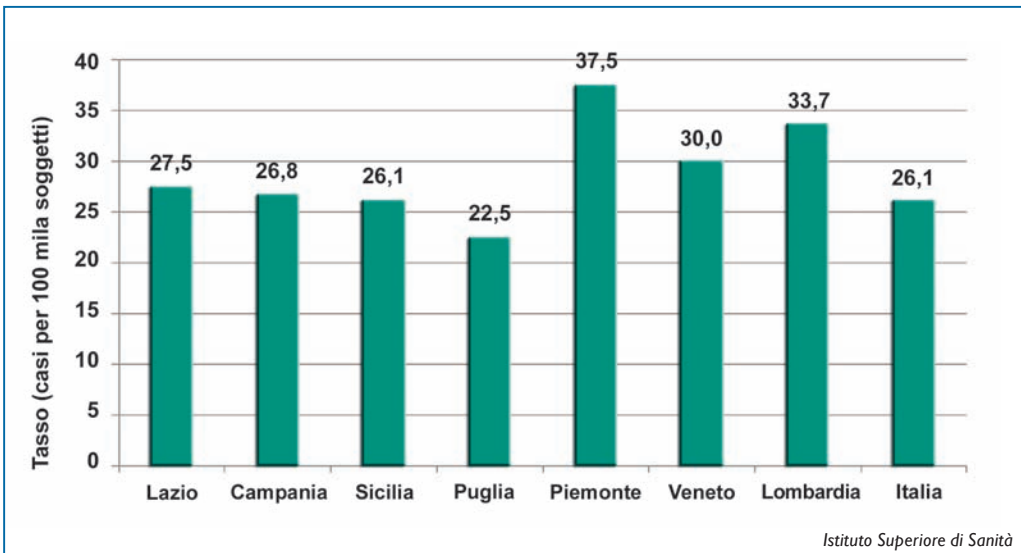
1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il tumore al seno è la forma più comune di cancro femminile a livello mondiale, rappresentando il 16% dei tumori nelle donne. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato 519 mila decessi per carcinoma mammario nel mondo nel 2004 [1]. Nei paesi con alti tassi di sviluppo (Sud America a Asia-Pacifico), l'incremento dell'aspettativa di vita, l'aumento dell'urbanizzazione e l'adozione di stili di vita sempre più occidentali stanno causando un rapido incremento dell'incidenza di questo tumore, che tende ad avvicinarsi ai valori dei paesi sviluppati. Secondo le stime GLOBOCAN 2008 [2,3], ogni anno in Italia sono diagnosticati 157 mila nuovi casi di malattia oncologica. Il tumore al seno è il tipo più diffuso (nonostante riguardi quasi esclusivamente le donne) con più di 47,5 mila casi (30,2% del totale), seguito da:

- Carcinoma del colon-retto (23,2 mila casi; 14,8%);
- Tumore al polmone (8,5 mila casi; 5,4%);
- Carcinoma dell'utero (7,0 mila casi; 4,4%);
- Tumori gastro-intestinali (6,4 mila casi; 4,1%).

I dati italiani di prevalenza, incidenza e mortalità del carcinoma mammario nell'anno 2010 [4] prodotti dall'ISS presentano una certa variabilità regionale. Il tasso grezzo di prevalenza di carcinoma mammario (numero di casi / numero di soggetti di sesso femminile) varia da un minimo di 954 casi su 100 mila soggetti (Puglia) a un massimo di 2.682 casi su 100 mila soggetti (Friuli-Venezia-Giulia). La Figura 1 mostra i tassi di prevalenza e incidenza di nuovi casi di carcinoma mammario nelle cinque regioni più popolate d'Italia: Lombardia (popolazione femminile=4,4 milioni), Campania (3,0 milioni), Lazio (2,6 milioni), Sicilia (2,6 milioni), Veneto (2,2 milioni).

Il dato più evidente è la notevole differenza nella proporzione di casi incidenti e prevalenti tra le regioni del Nord (Piemonte, Veneto e Lombardia nella Figura 2), che presentano dei valori medi superiori rispetto alla media italiana, e le regioni del Centro-Sud, che presentano un numero inferiore di casi per unità di popolazione. Parallelamente, anche il tasso di mortalità per carcinoma mammario sembra risentire di una variabilità Nord-Centro-Sud, come evidenziato dalla Figura 2. In particolare la Puglia è la regione con il tasso di mortalità per causa specifica più basso (22,5 casi per 100 mila soggetti), mentre il Piemonte è la regione con il tasso più elevato (37,5 casi per 100 mila soggetti).

FIGURA 1 - Prevalenza e incidenza di carcinoma mammario in alcune regioni italiane**FIGURA 2 - Mortalità per carcinoma mammario in alcune regioni italiane**

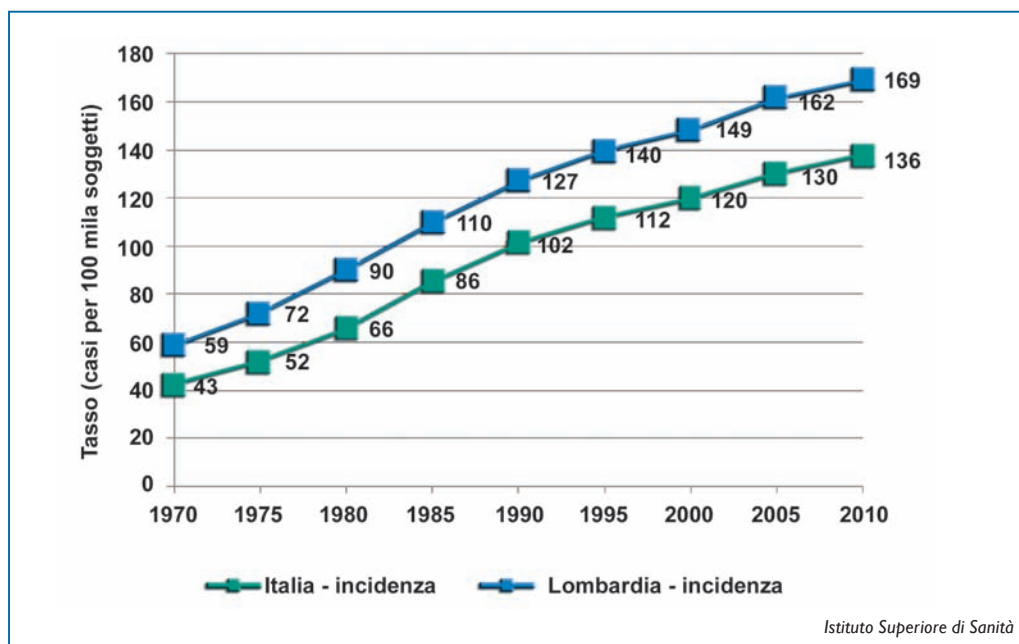
L'analisi dei trend d'incidenza e mortalità per Italia e Lombardia, illustrata in Figura 3 e Figura 4, permette di trarre alcune importanti conclusioni sul carico epidemiologico di questa malattia:

- L'incidenza di casi di carcinoma mammario è rapidamente cresciuta negli ultimi 40 anni (+186%);
- Dopo un incremento della mortalità per causa, tra il 1970 e il 1990, si è assistito a

una graduale riduzione della letalità della malattia nell'ultimo ventennio (-24% dal 1990 al 2010).

Il dato di crescita del numero di nuovi casi per anno è preoccupante e merita una riflessione profonda sull'evoluzione dell'esposizione della donna ai fattori di rischio per il carcinoma mammario. Di contro, la riduzione della mortalità è un dato confortante. Il miglioramento dei processi assistenziali e della precocità diagnostica in primis, l'introduzione di terapie sempre più efficaci e mirate costituiscono le ragioni più plausibili di questo trend di riduzione.

FIGURA 3 - Andamento dell'incidenza del carcinoma mammario nel periodo 1970-2010: Lombardia vs. Italia



Il rapporto AIRTUM 2011 sui tumori in Italia [5] dichiara una sopravvivenza relativa (standardizzata) del 97% a 1 anno dalla diagnosi e dell'87% a 5 anni dalla diagnosi. Per i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi nel periodo compreso tra il 2005 e il 2007, la sopravvivenza stimata a 5, 10, 15 anni è rispettivamente del 87%, 78% e 70%. La Figura 5 e la Figura 6 mostrano i dati di sopravvivenza a 5 anni, per area geografica e classe d'età, ricavati dall'analisi dei 31 registri di patologia presenti sul territorio italiano.

I tassi di sopravvivenza lievemente più bassi nelle donne più giovani (15-44 anni) rispetto alle classi d'età immediatamente adiacenti (45-54 anni e 55-64 anni), confermano che le forme a esordio giovanile possano essere talvolta le più aggressive [6]. I dati di

FIGURA 4 - Andamento della mortalità da carcinoma mammario nel periodo 1970-2010: Lombardia vs. Italia

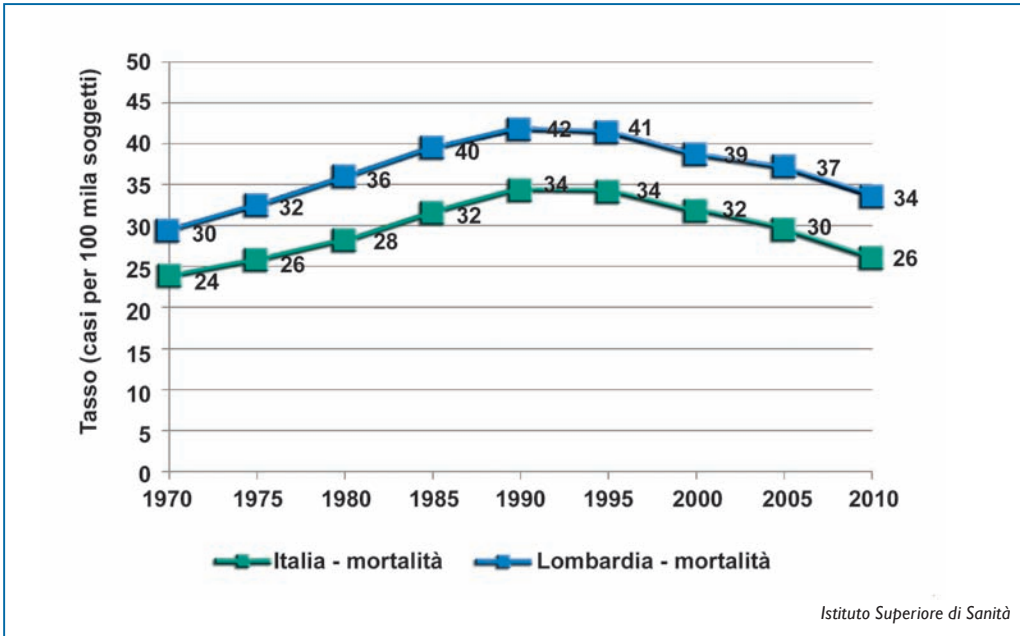


FIGURA 5 - Sopravvivenza relativa a 5 anni (% e IC 95%), per area geografica nel periodo 2000-2004

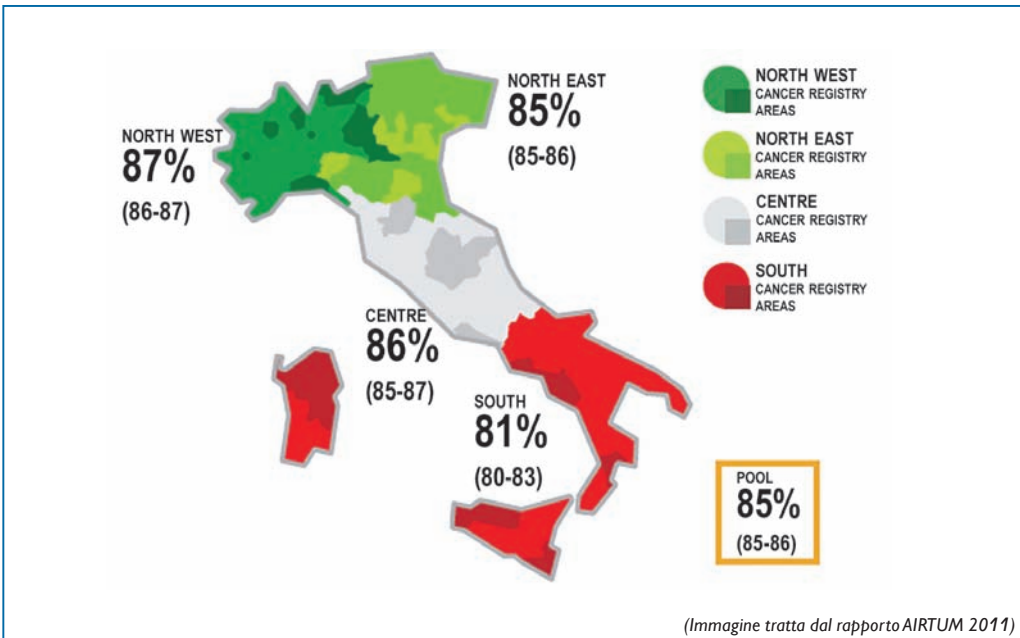
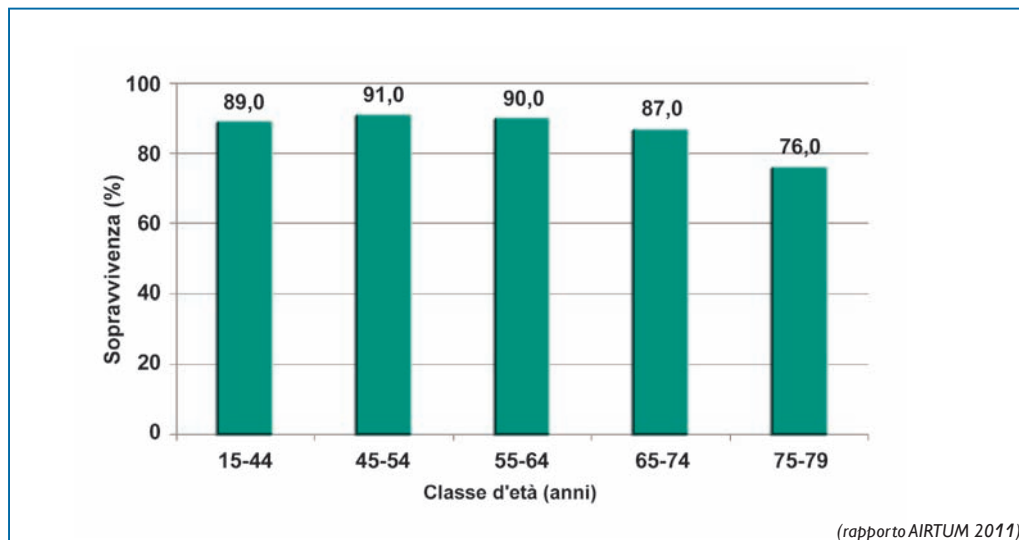


FIGURA 6 - Sopravvivenza relativa a 5 anni (% e IC 95%), per classe d'età

sopravvivenza a 5 anni per area geografica richiedono un'interpretazione, alla luce della correlazione con le stime di mortalità complessiva mostrate in Figura 2. I risultati sembrano confermare una prognosi più favorevole per le donne residenti nel Nord-Italia rispetto al Centro, e soprattutto al Sud, dato probabilmente giustificato da una maggiore qualità del processo assistenziale delle regioni settentrionali. Nonostante questo vantaggio, comunque, il tasso di mortalità delle regioni del Nord rimane superiore rispetto a quelle del Centro e del Sud, a causa di un maggiore impatto epidemiologico. Per semplificare, i dati suggeriscono che le donne si ammalano più frequentemente al Nord (probabilmente a causa di una maggiore esposizione a una serie di fattori di rischio), ma hanno anche un'aspettativa di vita leggermente superiore rispetto alle pazienti del Sud, perché, probabilmente, ricevono una diagnosi più precoce e accedono a cure servizi qualitativamente migliori.

1.2 IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

Negli ultimi 10-20 anni la qualità di vita (QoL) è diventata un indicatore estremamente importante nella valutazione delle pazienti con tumore al seno, tanto da essere incluso, in molti casi, quale end-point secondario dei più recenti studi clinici randomizzati. La valutazione dell'impatto sulla QoL può contribuire alla scelta del trattamento più appropriato e può rappresentare un fattore prognostico, al pari di altri determinanti di esito clinico [7,8,9]. Il tumore al seno è probabilmente una delle condizioni patologiche in cui è più significativa la relazione con la QoL. Le motivazioni sono molteplici. Come descritto nel paragrafo precedente, il numero di donne affette da tumore al seno è in

crescente aumento. Inoltre, l'anticipazione della diagnosi migliora la prognosi delle pazienti, che in molti casi sopravvivono a lungo, rendendo la valutazione della qualità di vita un fattore di rilievo. Non ultimo, lo sviluppo del tumore al seno e gli interventi frequentemente successivi alla diagnosi (chirurgia in primo luogo) hanno un impatto negativo sull'identità femminile, causando depressione oltre che una comprensibile paura per il futuro [10].

Nel corso degli anni anche gli obiettivi di trattamento descritti nelle Linee Guida hanno subito delle sostanziali modifiche, includendo sempre più spesso il concetto di QoL. Ad esempio, le Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica sostengono un obiettivo "di prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento dei sintomi, che però deve essere bilanciato con il mantenimento di un'adeguata qualità di vita e con una tossicità accettabile" [11]. Gli studi più ricorrenti in quest'area hanno valutato la QoL in specifiche coorti di pazienti [12,13,14], oppure hanno confrontato l'effetto di due o più opzioni di trattamento (terapie farmacologiche e non, programmi di disease management e counseling) sulla QoL della paziente (disegni osservazionali o interventistici) [15,16,17]. Gli studi sulla QoL sono stati condotti utilizzando diversi strumenti di valutazione (i cosiddetti "questionari"), sia generici, sia specifici. Nel corso degli anni questi strumenti sono stati validati e standardizzati, in molti casi tradotti in modo da facilitarne l'impiego in contesti locali. Gli strumenti più comunemente impiegati nella valutazione di pazienti con tumore al seno sono lo "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire" e il supplemento "Breast Cancer" QLQ-BR23; il "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General Questionnaire" (FACITG) e il supplemento "Breast Cancer"; il Cancer Chemotherapy Questionnaire (CCQ); l'"Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS); il famoso "Medical Outcomes Study Short Form Survey" (SF-36). Diversi studi sono stati condotti per valutare gli effetti del trattamento chirurgico [18,19], delle terapie sistemiche [20,21] e della terapia di supporto [22,23] sulla QoL. Altre indagini hanno misurato il ruolo della QoL nel predire la sopravvivenza [24,25]. Infine, una parte rilevante della ricerca in quest'ambito è volta a stabilire le relazioni tra QoL e deterioramento psicologico, comparsa d'ansia e depressione [26,27], sintomatologia [28,29], della funzionalità sessuale [30,31]. La ricerca italiana sulla QoL nel paziente oncologico può considerarsi di prim'ordine, con decine di pubblicazioni in quest'ambito. Tra le più recenti, a titolo d'esempio, è possibile segnalare un lavoro di Pumo et al [32] che hanno valutato le problematiche psicologiche e fisiche di una coorte di 167 pazienti "lungo-sopravvissuti" con tumore al seno, e un lavoro di Valenti et al [33] che hanno stimato la relazione tra QoL e attività fisica in 212 pazienti. Il primo dei due studi ha stimato un effetto rilevante di riduzione QoL causato da disturbi della sfera psicologica (riscontrati nel 72.4% del campione) e della sfera sessuale (che ha interessato il 35.9% delle pazienti). È stato inoltre trovato un effetto di correlazione tra le due condizioni e un maggior rischio di ansia e/o depressione nelle pazienti giovani, sposate e con basso livello di scolarità. Nel secondo studio, la possibilità di svolgere attività fisica ed esercizi fisici in maniera ricorrente è stata associata a un miglioramento della QoL di pazienti oncologiche. L'ammontare di tempo speso in attività fisiche è stato maggiore nei periodi di assenza di trattamento farmacologico, a testimonianza dell'impatto, talvolta nega-

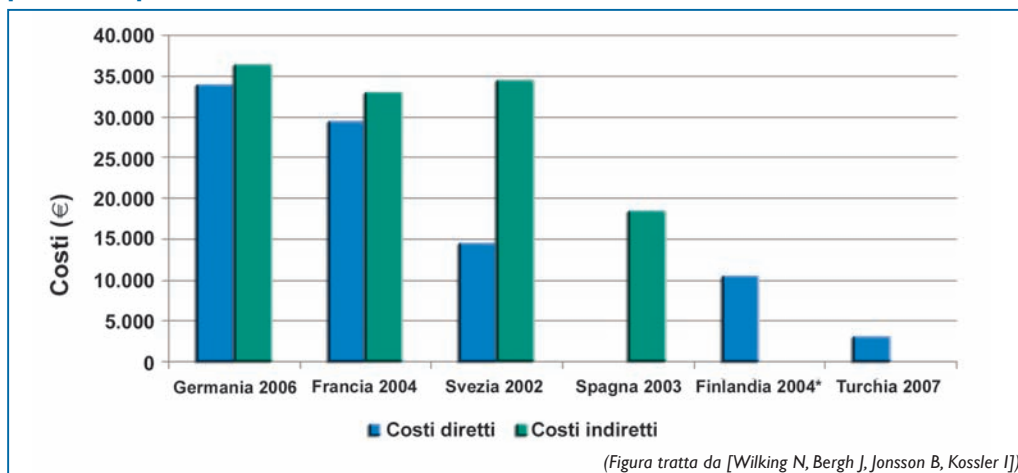
tivo, della chemioterapia e bio-chemioterapia sulla QoL della paziente e della necessità, nelle fasi di trattamento, di promuovere degli opportuni programmi di esercizio o riabilitazione fisica.

1.3 COSTI

Nonostante il consumo di risorse e i costi attribuibili al tumore al seno siano stati ampiamente valutati in ambito internazionale, i dati italiani in quest'ambito sono piuttosto modesti, pressoché inesistenti. Dalla letteratura internazionale si evince che l'impatto economico del tumore al seno è considerevole, nonostante esista una rilevante variabilità tra nazioni, variabilità che riflette condizioni di offerta sanitaria non sempre omogenee [34]. L'avvento delle terapie biologiche, i progressi nella diagnosi precoce, e in generale il progressivo miglioramento del processo d'assistenza hanno determinato un rapido incremento dei costi. L'argomento costi è assai dibattuto e valutato negli Stati Uniti. Una recente revisione sistematica di 29 studi di costo della malattia [35] ha mostrato che il costo "lifetime" della paziente con tumore al seno varia in un ampio range, tra \$US20,000 e \$US100,000. I principali driver di spesa, in questa malattia, sono gli interventi chirurgici (chirurgia conservativa e mastectomia) e la somministrazione di chemioterapia o bio-chemioterapia. Diversi studi analizzati nella revisione hanno dimostrato un aumento dei costi associato all'evoluzione dello stadio della malattia e una diminuzione dei costi all'aumento dell'età alla diagnosi. I costi indiretti per perdita di produttività, valutati meno frequentemente rispetto ai costi diretti, sono almeno tanto rilevanti quanto i costi diretti, giacché molte donne si ammalano in età adulta, nel pieno della loro attività lavorativa.

La Figura 7, tratta da un report economico che ha valutato la produzione di evidenze di costo del tumore al seno in diverse aree geografiche [Wilking N, Bergh J, Jonsson B, Kossler I], confronta le situazioni di alcuni paesi europei, confermando quanto segnalato in precedenza sulla variabilità di spesa. In Svezia, i costi diretti totali attribuibili al tumore al seno sono stati €320 milioni nel 2002 [36]. In Finlandia, il costo del tumore al seno, comprendente costi diretti, oneri per assenza da lavoro e pensioni d'invalidità, è ammontato a €65 milioni nel 2004 [37]. In Francia i costi sanitari diretti sono stati pari a €1,456 milioni nel 2004, di cui il 55% attribuibile a ricoveri [38]. Le spese per gli interventi chirurgici, la terapia farmacologica e la radioterapia hanno rappresentato il 34%, 37% e 13% del totale dei costi in setting ospedaliero. In Germania, infine, l'impatto economico nel 2006 è ammontato a 1,906 milioni [39].

Come specificato all'inizio del paragrafo, in Italia non sono state ancora prodotte valutazioni ufficiali dell'impatto economico del tumore al seno. È plausibile immaginare che il costo medio annuale per paziente non sia molto differente rispetto a quello stimato in Francia o in Germania, considerata la sostanziale sovrapposibilità dell'offerta sanitaria e dei livelli d'accesso alle terapie farmacologiche ad alto costo in questi paesi. Ovviamente, comunque, queste speculazioni richiederebbero una conferma su dati reali. La

FIGURA 7 - Costi (diretti e indiretti) per singolo caso di tumore al seno in alcuni paesi europei

* I costi per le prestazioni specialistiche ambulatoriali non sono inclusi.

Nota: in alcune nazioni sono stati misurati soltanto i costi diretti o indiretti. Nota: i costi non sono attualizzati nello studio.

valutazione dei costi diretti da banche dati amministrative potrebbe fornire una stima attendibile dei costi affrontati dal Servizio Sanitario per la gestione di questi pazienti. In questo senso, i dati regionali della Lombardia, già impiegati proficuamente per realizzare diverse valutazioni di costo-malattia e di burden epidemiologico [40], potrebbero costituire la base per una valutazione di questo tipo.

1.4 SOMMARIO DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE NEL CARCINOMA MAMMARIO PRIMITIVO

La valutazione sistematica delle esperienze cliniche derivanti da studi sperimentali e non, mirata a stabilire il livello di forza di un'evidenza e a determinare l'eventuale raccomandazione¹, è un processo assai consolidato in oncologia, ritenuto di grandissima

¹ Legenda per l'interpretazione del livello di evidenza:

Livelli di prova

- **I** Prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati;
- **II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato;
- **III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi;
- **IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi;
- **V** Prove ottenute da studi di casistica "serie di casi" senza gruppo di controllo;
- **VI** Prove basate sull'opinione di esperti, o comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference.

Forza delle Raccomandazioni:

- **A** Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II;
- **B** Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata;
- **C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura od intervento;
- **D** L'esecuzione della procedura non è raccomandabile;
- **E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

utilità per definire un percorso di pianificazione e di ottimizzazione delle cure, specie in quelle aree dove l'innovazione è costante ed è possibile scegliere tra molte opzioni di trattamento. In Italia, l'Associazione di Oncologia Medica (AIOM) ha fornito un contributo di grande valore in questo senso, aggiornando frequentemente il panorama delle evidenze sulle neoplasie e fornendo a medici specialisti e professionisti sanitari in genere suggerimenti e indicazioni per operare scelte diagnostiche, cliniche, assistenziali. La più recente versione delle Linee Guida AIOM risale a Settembre del 2009 [Linee guida AIOM 2009]. In quel documento è sinteticamente illustrato il quadro epidemiologico della malattia (incidenza, mortalità, fattori di rischio), seguito dalle strategie di screening, l'approccio terapeutico (differenziato in funzione della stadiazione e dell'espressione genica del tumore) e sono prese in considerazione anche situazioni cliniche (es. donne anziane e/o con specifiche comorbidità). Le Linee Guida AIOM sono state valutate dal gruppo di lavoro del progetto INDEX per definire molti degli indicatori di processo valutati nell'analisi, considerata l'importanza e l'autorevolezza delle stesse nel contesto dell'oncologia italiana. Nel proseguimento del paragrafo saranno brevemente accennate le posizioni di AIOM relativamente alle aree di valutazione affrontate nel progetto INDEX.

1.4.1 Diagnostica anticipata (screening)

Lo strumento universalmente ritenuto più affidabile per l'identificazione del carcinoma mammario è la mammografia bilaterale [41]. Tuttavia questa tecnica è raccomandata in base all'età e al livello di rischio del soggetto in questione. La Tabella 1 illustra schematicamente la strategia diagnostica raccomandata da AIOM.

TABELLA 1 - Linee Guida AIOM 2009: raccomandazioni sullo screening mammografico

Età	Raccomandazione
<40 anni	• Raccomandato solo in caso di familiarità per tumore giovanile (età compresa tra 30-40 anni e almeno 5 anni prima dell'età d'insorgenza del tumore nel familiare più giovane)
40-49 anni	• Raccomandato ogni 12-24 mesi (Evidenza IA)
50-69 anni	• Raccomandato ogni 12-24 mesi (Evidenza IA)
>70 anni	• Raccomandato ogni 12-24 mesi solo se l'aspettativa di vita NON è compromessa da altre comorbidità

La mammografia bilaterale dovrebbe essere eseguita (Livello di evidenza IA) nella donna d'età compresa tra 40 e 69 anni ogni 12-24 mesi, mentre nelle donne giovani (<40 anni) o anziane (>70 anni) la procedura diagnostica è raccomandata solo in casi selezionati. Ad esempio, nelle donne con familiarità per tumore, lo screening mammografico dovrebbe essere iniziato tra i 30 e i 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età d'insorgenza del tumore nel familiare più giovane. Non c'è evidenza che altre tecniche quali l'auto-palpazione, la valutazione clinica della mammella e l'ecografia siano efficaci nello screening oncologico del tumore al seno [42,43,44].

1.4.2 Diagnostica clinica

Le Linee Guida AIOM 2009 descrivono diverse modalità di classificazione del tumore della mammella: la classificazione istologica, la classificazione genica e la stadiazione. La classificazione istologica riveste una fondamentale importanza nella fase pre-operatoria, fornendo informazioni complementari a quelle dello screening mammografico [45]. In base al possibile profilo istologico, è possibile distinguere tra carcinomi invasivi e carcinomi in situ. Esistono poi ulteriori sotto-classificazioni dei due gruppi. Il carcinoma duttale invasivo (o infiltrante) è il tipo istologico più comune e comprende il 70-80% di tutti i casi di carcinoma mammario.

La classificazione genica è un rilevante predittore della prognosi del tumore e la sua determinazione riveste un profilo importante nella strategia terapeutica da adottare. In base al profilo genico della malattia sono stati individuati quattro tipi di carcinomi invasivi [46]:

- Carcinoma a cellule luminali di tipo A;
- Carcinoma a cellule luminali di tipo B;
- Carcinoma HER-2 (“human epidermal growth factor receptor 2”);
- Carcinoma a cellule basali.

Infine, il sistema di stadiazione dell’*American Joint Committee on Cancer* ha fornito un sistema di raggruppamento [American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York (NY): Springer; 2002], ormai universalmente impiegato, basato sulla valutazione di tre fattori caratterizzanti il tumore:

- T → identifica il tumore primitivo attraverso le dimensioni della massa tumorale e l’eventuale invasione dei tessuti circostanti;
- N → identifica la diffusione o meno del tumore ai linfonodi;
- M → presenza di metastasi a distanza.

Per quanto riguarda la determinazione del tumore nella fase pre-operatoria, dopo accertamento mammografico, le Linee Guida AIOM raccomandano la valutazione istologica per definire appropriatamente il tipo di strategia chirurgica. La stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di segni o sintomi di malattia sistemica, nelle pazienti a basso rischio di recidiva. Soltanto nel caso in cui il rischio di recidiva sia elevato (presenza di linfonodi regionali, tumori particolarmente estesi, e comunque di dimensione non inferiore ai 5 cm), unitamente al sospetto (da esami biochimici) di possibili localizzazioni secondarie, è raccomandata una stadiazione biochimica e strumentale completa con:

- Marcatori tumorali (CEA: antigene carcino-embriionario; CA-15.3: antigene carboidratico);
- Radiografia standard (Rx) o tomografia assiale (TAC) del torace;
- Eco-tomografia o TC o Risonanza magnetica epatica;
- Scintigrafia ossea.

La RMN è lo strumento diagnostico d’elezione per la valutazione del tumore residuo dopo trattamento chemioterapico neo-adiuvante.

1.4.3 *Trattamento del tumore primitivo*

Le strategie d'intervento chirurgico e terapia (farmacologica e non) sono spesso determinate dalla tipologia del tumore e della stadiazione. Le Linee Guida AIOM del 2009 si soffermano in maniera dettagliata a valutare i possibili approcci nel carcinoma duttale in situ (DCIS) e nel carcinoma invasivo operabile. In Regione Lombardia la comunità degli oncologi ha redatto, nell'ambito della Rete Oncologica Lombarda (ROL), linee guida per il trattamento e il follow-up del carcinoma mammario [www.progettorol.it]. Nel DCIS la mastectomia, considerata fino a pochi anni fa il trattamento standard [47], è stata progressivamente sostituita (nei casi di carcinoma non particolarmente esteso) dalla chirurgia conservativa, seguita da radioterapia, che si è rivelata efficace nell'aumentare la sopravvivenza delle pazienti [48]. L'evidenza associata a quest'ultima strategia è classificata IA. Non esistono evidenze robuste che confrontino la mastectomia sulla chirurgia conservativa seguita da radioterapia su casistiche comparabili di pazienti. Infine, il livello di evidenza associato all'esecuzione della radioterapia in pazienti che hanno subito una mastectomia è piuttosto debole (IIIC). Nei casi di DCIS estesi (>5 cm) le Linee Guida raccomandano la biopsia del linfonodo sentinella. Nel DCIS non esiste un'indicazione per chemioterapia adiuvante. È invece raccomandato l'impiego di terapia ormonale (evidenza IIB), che ha determinato, nelle casistiche esaminate, un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza complessiva [49,50].

Il trattamento del carcinoma invasivo operabile è anch'esso basato su una scelta iniziale del tipo di trattamento chirurgico: mastectomia vs. chirurgia conservativa associata alla radioterapia (livello di evidenza IA). Ovviamente la mastectomia è l'unico trattamento praticabile per i tumori primitivi avanzati, in presenza di linfonodi positivi. Le due opzioni sono invece considerate sovrapponibili, in termini di risultati clinici nel lungo periodo, nel setting di pazienti che potrebbero ricevere chirurgia regionale rispetto a totale [51,52,53]. Pertanto la scelta di una strategia chirurgica rispetto all'altra può dipendere anche da fattori non strettamente clinici, quali ad esempio, la preferenza della paziente e il contesto organizzativo (es. accessibilità al trattamento radioterapico). La dissezione ascellare è considerata uno standard di trattamento in presenza di linfonodi ascellari. La radioterapia è fortemente raccomandata (livello di evidenza IA), in assenza di specifiche controindicazioni, in tutte le pazienti che hanno subito chirurgia conservativa della mammella. Il livello d'evidenza di beneficio della radioterapia dopo mastectomia è variabile a seconda delle caratteristiche del carcinoma invasivo. Ad esempio, esiste un'indicazione chiara sul trattamento radioterapico di tumori primitivi di dimensioni >5 cm e/o presenza di linfonodi ascellari metastatici [54]. Tuttavia le Linee Guida rammentano l'importanza di una valutazione del rapporto rischio/beneficio di un tale trattamento, specie a causa dei possibili effetti cardiaci della radioterapia che interessa un'ampia area del torace. Dopo un intervento sulla mammella è possibile praticare la ricostruzione mammaria dopo consenso informato della paziente. Per quanto riguarda i trattamenti sistemici, la terapia adiuvante nel carcinoma invasivo è considerata un'importante opzione da valutare per migliorare la prognosi della paziente. La Tabella 2, tratta dalle Linee Gui-

da, indica i fattori prognostici e i fattori predittivi che devono essere tenuti in considerazione nella scelta della terapia adiuvante.

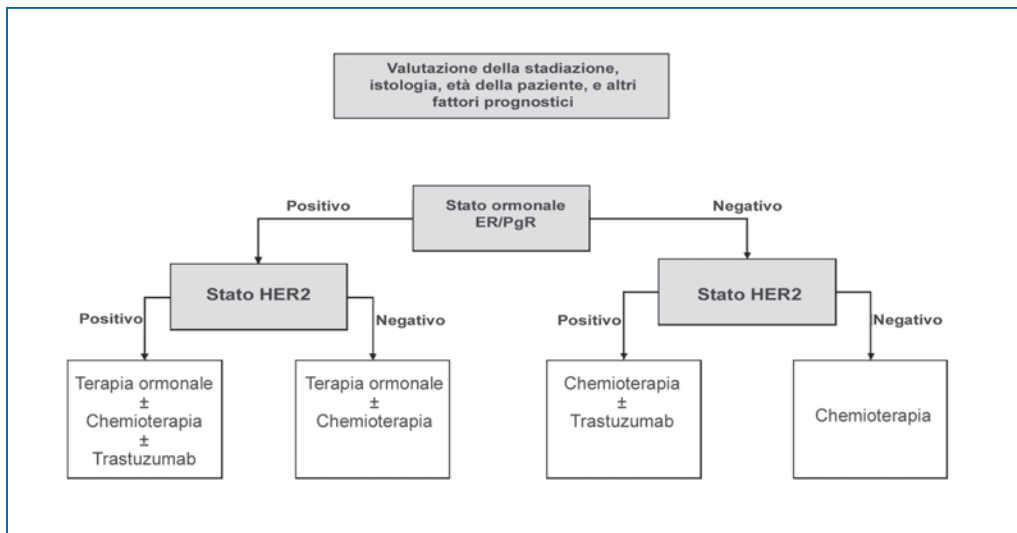
TABELLA 2 - Check-list dei fattori prognostici e predittivi nel carcinoma invasivo operabile

Fattori prognostici	Fattori predittivi
• Diametro del tumore	• Stato HER2
• Stato dei linfonodi	• Stato dei recettori ormonali e livelli dei recettori
• Numero di linfonodi metastatici	
• Attività proliferativa	
• Istologia	
• Presenza d'invasione vascolare peri-tumorale	
• Stato HER2	
• Stato dei recettori ormonali e livelli dei recettori	
• Età della paziente	

La Figura 8 mostra l'algoritmo terapeutico suggerito da AIOM per il trattamento sistematico. L'ormonoterapia è indicata esclusivamente nelle pazienti con un tumore positivo per i fattori estrogenici/progestinici (ER+ e PgR+). Gli antagonisti ormonali (es. tamoxifene) e gli inibitori delle aromatasi (es. anastrozolo, letrozolo, exemestane) hanno ampiamente dimostrato un beneficio clinico in studi con disegno controllato randomizzato [55,56,57]. Anche la chemioterapia adiuvante (a base di antracicline, taxani, analoghi della pirimidina, etc.) ha dimostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale [58,59,60]. A differenza delle terapie ormonali, la chemioterapia fornisce un'evidenza più ampia di beneficio, perché efficace in popolazione con diversi profili genici della malattia (ER+/PgR+, ER-/PgR-, HER2+, HER2-). Infine le Linee Guida riconoscono la superiorità della poli-chemioterapia rispetto alla mono-chemioterapia (livello di evidenza IA), nonostante la scelta del trattamento chemioterapico debba essere compiuta valutando il rapporto rischio-beneficio della stessa e il possibile aumento di tossicità legato alla combinazione di agenti chemioterapici differenti. Infine, nell'ultimo decennio, l'immunoterapia ha assunto un ruolo sempre più rilevante nel trattamento adiuvante. Il trastuzumab, testato sia in associazione con taxani [61], che in monoterapia [62] ha dimostrato una riduzione del rischio di recidiva rispetto ai trattamenti di controllo (chemioterapia e placebo, rispettivamente) nelle pazienti con espressione genica del tumore HER2+.

1.4.4 Follow-up diagnostico

Il follow-up diagnostico dopo intervento chirurgico (e se indicato, radioterapia o terapia farmacologica) è un argomento controverso, legato sia a considerazioni sull'efficacia del monitoraggio e sull'efficienza economica dello stesso. Le Linee Guida AIOM, sulla scorta dell'indicazione dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) sostengono che "allo stato attuale, non esiste un'evidenza che l'esecuzione di routine di: i) esame emocro-

FIGURA 8 - Algoritmo di scelta della terapia farmacologica adiuvante nel carcinoma invasivo operabile

mocitometrico; ii) profilo biochimico, iii) Rx torace; iv) scintigrafia ossea; v) ecografia epatica; vi) marcatori tumorali, possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore alla mammella” [63,64]. Comunque, altri gruppi di lavoro sarebbero favorevoli ad intensificare il follow-up delle pazienti con esami diagnostici regolari, allo scopo di individuare quanto più precocemente possibile l’eventuale recidiva o la comparsa di metastasi.

2. IL PROGETTO INDEX

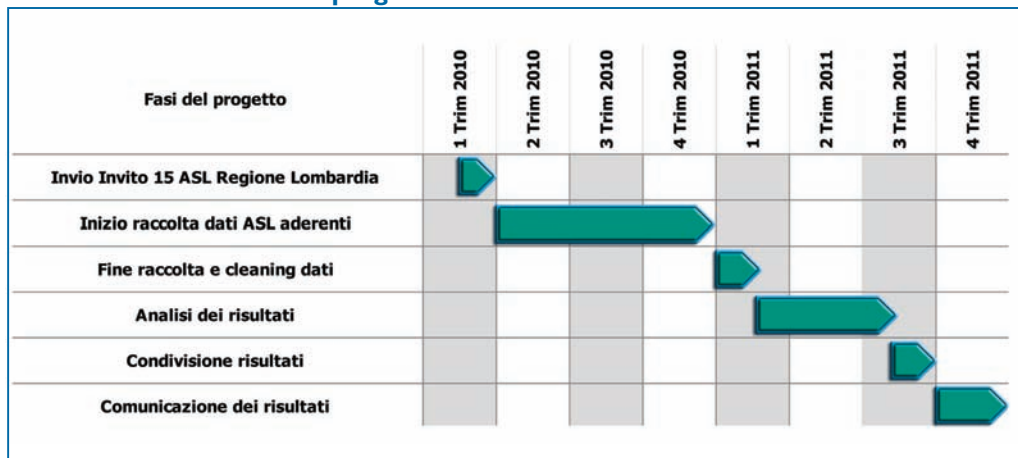
2.1 LA STRUTTURA DEL PROGETTO

Lo studio INDEX è una valutazione d'indicatori di processo, di percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale nell'ambito della gestione del carcinoma mammario in Lombardia. Attraverso questo studio, il gruppo di coordinamento si è posto i seguenti obiettivi:

- Valutare l'attuale quadro epidemiologico, clinico ed economico del carcinoma mammario in Lombardia;
- Valutare, attraverso la definizione di una serie di indicatori di processo ed esito, riconosciuti dalla comunità scientifica oncologica, il percorso di diagnosi e cura delle pazienti con carcinoma mammario;
- Analizzare il livello di allineamento di tali indicatori con gli standard considerati clinicamente accettabili dalle Linee Guida nazionali e internazionali sul carcinoma mammario;
- Confrontare gli indicatori di processo e di esito, laddove possibile, con i risultati di studi simili condotti in altre realtà italiane;
- Valutare la variabilità regionale, confrontando sia i dati d'impatto epidemiologico, sia gli indicatori di PDTA nelle varie ASL che hanno partecipato allo studio, tentando di fornire delle spiegazioni plausibili del perché di tale variabilità;
- Approfondire, in ultima analisi, le aree di criticità del percorso (es. inadeguato screening oncologico, utilizzo non appropriato delle risorse economiche) e suggerire delle strategie di miglioramento dello stesso.

Le "milestones" del progetto sono illustrate in Figura 9. Agli inizi del 2010, il team di progetto FIASO-CIPOMO ha formalmente invitato le 15 ASL della Lombardia ad aderire alla definizione e misurazione degli indicatori di PDTA. Delle 15 ASL invitate, 10 hanno aderito al progetto (Bergamo, Como, Lodi, Milano, Milano 1, Milano 2, Pavia, Sondrio, Valle Camonica, Varese). Le attività operative sono iniziate alla fine di marzo 2010, con la strutturazione del protocollo di studio e l'inizio della fase di raccolta dati. La raccolta si è conclusa alla fine del 2010 ed è stata seguita da una fase di valutazione della qualità di dati, di elaborazione e di interpretazione degli stessi. I risultati della ricerca sono stati per la prima volta condivisi a luglio del 2011. Dopo la prima condivisione, ulteriori approfondimenti si sono resi necessari per affinare l'analisi e fornire le corrette interpretazioni dei risultati. Come previsto, questa parte di interpretazione ha richiesto un intenso lavoro da parte di tutto il team di progetto.

FIGURA 9 -Milestones del progetto INDEX



2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Principi generali

Lo studio INDEX è una valutazione retrospettiva d'indicatori trasversali (es. prevalenza di casi di carcinoma mammario in un preciso momento) e longitudinali (numero di esami diagnostici per paziente effettuati in un certo periodo di osservazione).

Lo studio è suddiviso in quattro aree di valutazione:

- Area 1: Diagnostica anticipata (screening);
- Area 2: Diagnostica clinica;
- Area 3: Trattamento del tumore primitivo;
- Area 4: Follow-up della paziente.

L'Area 1, Diagnostica anticipata, include una popolazione di donne a rischio per lo sviluppo di malattia oncologica (popolazione sana o non ancora diagnosticata), mentre le restanti tre aree includono donne con malattia accertata.

Data la diversità delle coorti incluse in queste quattro aree, e considerata la notevole variabilità delle informazioni raccolte in questa indagine ed elaborate in questo documento, sia la sezione dei "Materiali e metodi" che la sezione dei "Risultati" sono distinte per aree di valutazione, in modo da favorire la chiarezza della trattazione.

Una nota importante da introdurre preliminarmente all'esposizione della metodologia adottata riguarda la variabilità delle basi di dati per le analisi. Pur cercando di selezionare criteri d'analisi ampi e generici, allo scopo di garantire ampia numerosità del campione di riferimento e il coinvolgimento di tutte le ASL, non è stato sempre possibile misurare tutti gli indicatori in tutte le sottopopolazioni (si legga "ASL") a causa della mancanza del dato o dell'inutilizzabilità dello stesso. La conseguenza di questa episodica disomogeneità è che la numerosità del campione possa risultare variabile in funzione dell'indicatore raccolto e misurato. In altre parole, in alcune ASL non è stato possibile

raccogliere determinati indicatori, con conseguente riduzione del numero di soggetti (il “denominatore” delle nostre analisi) su cui il calcolo si è basato.

Per agevolare la raccolta dati da parte dei vari ricercatori coinvolti nel progetto e standardizzare la modalità di presentazione dei risultati, è stato scelto di costruire una scheda di raccolta dati da impiegare in tutti i centri. La Figura 10 costituisce un estratto della sezione “Diagnostica clinica” della scheda raccolta dati.

FIGURA 10 - Estratto della scheda raccolta dati utilizzata nello studio INDEX

INDICATORI DIAGNOSTICA CLINICA	
Esami diagnostici eseguiti sulla popolazione pre-intervento chirurgico	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: right;"> B17 </div> <div> Numero totale di soggetti che hanno eseguito Tomoscintigrafia Globale Corporea (PET) nei tre mesi precedenti all'intervento tra quelli operati nel 2008 </div> </div> <hr style="border: 0.5px solid black; margin-top: 10px;"/> <div style="font-size: small;"> Codici ICD-9-CM di riferimento: 92.18.6 </div>
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: right;"> B18 </div> <div> Numero totale di soggetti che hanno eseguito Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) della mammella nei tre mesi precedenti all'intervento tra quelli operati nel 2008 </div> </div> <hr style="border: 0.5px solid black; margin-top: 10px;"/> <div style="font-size: small;"> Codici ICD-9-CM di riferimento: 88.92.9 </div>
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: right;"> B19 </div> <div> Numero totale di soggetti che hanno eseguito Tomografia Assiale Computerizzata (TC) nei tre mesi precedenti all'intervento tra quelli operati nel 2008 </div> </div> <hr style="border: 0.5px solid black; margin-top: 10px;"/> <div style="font-size: small;"> Codici ICD-9-CM di riferimento: 87.41.88.38* </div>

Completata la fase di raccolta dati, è stato eseguito un accurato controllo della qualità dei dati inseriti nelle schede. Il principale obiettivo è stato evitare, prima di realizzare l'analisi dei dati, l'inserimento a sistema di dati “outlier” che avrebbero potuto dar luogo a una distorsione dei risultati. Pertanto, in caso di valori considerati “anomali”, il centro di coordinamento delle analisi ha richiesto una seconda verifica ai team di raccolta dati delle singole ASL, in modo da appurare la consistenza dei dati stessi. Completata questa fase, durata circa due mesi, il centro di coordinamento ha sviluppato l'analisi dei risultati.

L'analisi dei dati e la misurazione degli indicatori sono state realizzate nel pieno rispetto delle normative vigenti in termini di protezione della privacy. Tutte le informazioni e i risultati emersi dallo studio sono stati divulgati in forma aggregata, utilizzando i classici indicatori di statistica descrittiva (misure di tendenza centrale, di distribuzione, etc.), e nessun dato incluso in questo report permette di risalire a informazioni relative alla singola unità di osservazione (paziente).

2.2.2 Fonte dei dati

La conduzione dello studio INDEX e la misurazione degli indicatori di percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale, sono state rese possibili grazie all'impiego di due fonti di dati, che hanno fornito informazioni tra loro complementari:

- Banca dati screening mammografico ASL;
- Archivio dati amministrativi ASL.

Banca dati screening mammografico

Le banche di screening mammografico sono degli archivi elettronici gestiti dai dipartimenti di prevenzione delle ASL, che registrano le principali informazioni relative agli inviti allo screening, alla partecipazione delle donne invitate, ai risultati dello screening test e alla programmazione dei richiami. Attraverso dei software specifici adottati nelle ASL lombarde, è possibile gestire centralmente gli inviti per il programma di screening mammografico attingendo alla banca dati assistiti aziendale (archivio amministrativo). Questi applicativi consentono di calendarizzare gli inviti su base individuale, valutando la data di nascita dell'utente, quella del precedente test se già invitato oppure dell'invito precedente, in caso di utente non rispondente al programma. La Tabella 3 elenca le informazioni contenute in questi registri, impiegate nello studio INDEX. Questa banca dati ha permesso la realizzazione dell'Area I del progetto INDEX, ossia l'area di "Diagnostica anticipata".

Archivio dati amministrativi

Gli archivi dati amministrativi delle ASL raccolgono i flussi di prestazioni e prescrizioni sanitarie erogate dal Servizio Sanitario Regionale, per singolo soggetto assistito. Nati inizialmente per finalità puramente contabili e amministrative, questi archivi si sono mostrati nel tempo una fonte preziosa d'informazioni per lo studio del burden epidemiologico delle malattie (prevalenza, incidenza, mortalità), dei costi, delle modalità di gestione dei pazienti (misurazioni farmaco-epidemiologiche), nonché della valutazione dell'efficienza e dell'appropriatezza degli interventi sanitari (misurazione d'indicatori di processo assistenziale). Le banche dati amministrative della Regione Lombardia tracciano, dagli inizi del 2000, la richiesta d'assistenza di circa 9,5 milioni di soggetti (popolazione residente): la numerosità della popolazione, l'ampio orizzonte temporale coperto (più di 10 anni), la possibilità d'integrazione con altre basi di dati (i registri di patologia in particolare) sono tutti elementi di fondamentale importanza per chi in sanità si occupa di valutazioni d'impiego delle risorse e di politiche sanitarie in generale.

In questa valutazione sono stati impiegati alcuni tra i principali archivi amministrativi a disposizione delle ASL della Lombardia: i) l'archivio anagrafico ASL, che raccoglie le informazioni demografiche della popolazione residente e ne traccia i flussi in entrata e uscita (soggetti provenienti da altra regione o emigrati in altra regione, soggetti deceduti); ii) la banca dati delle prescrizioni farmaceutiche, che raccoglie tutte le prescrizioni di farmaco effettuate nei setting di assistenza diversi dal ricovero ospedaliero; iii) la banca dati delle prestazioni ambulatoriali, nella quale sono registrati i test diagnostici, le indagini di laboratorio, le visite specialistiche e gli interventi gestiti

in ambulatorio ospedaliero e/o convenzionato con il SSN; iv) l'archivio dei ricoveri ospedalieri, che traccia tutti gli interventi di ospedalizzazione e day-hospital della popolazione assistibile, erogati dalla sanità pubblica o privata convenzionata. Nella Tabella 3 sono elencati i singoli campi (variabili) raccolti negli archivi: legando i dati dei diversi archivi tra loro attraverso una chiave comune, l'identificativo del paziente, è possibile ricostruire il percorso assistenziale e la misurazione d'indicatori "paziente-specifici". La possibilità di valutare, in maniera disaggregata, le unità d'osservazione, consente dunque la conduzione di valutazioni di tipo longitudinale, che sarebbero altrimenti impossibili da effettuare, se non attuando disegni prospettici che prevedano la raccolta sistematica delle stesse informazioni in uno studio ad-hoc. Gli archivi amministrativi ASL sono stati utilizzati per sviluppare le Fasi II, III e IV del progetto INDEX ("Diagnostica clinica", "Trattamento del tumore primitivo", "Follow-up della paziente").

TABELLA 3 - Principali variabili raccolte negli archivi di screening oncologico e amministrativi

Anagrafica assistibili	Screening mammografico	Prescrizioni farmaceutiche	Prestazioni ambulatoriali	Ricoveri ospedalieri e day-hospital
<ul style="list-style-type: none"> • Codice assistito • Data di nascita • Sesso • Comune residenza • Data d'ingresso • Data d'uscita • Causa di uscita (es. morte, trasferimento, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Codice assistito • Partecipazione allo screening (Si/No) • Data screening mammografico 1 (se effettuato) • Esito screening mammografico 1 • • Data prossimo screening mammografico • Assessment del carcinoma**** 	<ul style="list-style-type: none"> • Codice assistito • Codice A.I.C.* • Codice ATC** • Data prescrizione • Descrizione farmaco • Nota AIFA • Tipo d'esenzione • Numero confezioni • Costo prescrizione 	<ul style="list-style-type: none"> • Codice assistito • Data prestazione • Codice prestazione • Descrizione prestazione • Costo prestazione • Costo ticket 	<ul style="list-style-type: none"> • Codice assistito • Data ammissione • Data dimissione • Regime del ricovero • Modalità dimissione • DRG • Diagnosi principale (ICD-9***) • Diagnosi secondarie (ICD-9***) • Importo degenza

*Autorizzazione all'immissione in commercio. ** Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico.

***International Classification of Diseases, versione 9.

**** Nelle pazienti positive allo screening.

Il comitato scientifico di progetto, in via preliminare, ha deciso di non riportare i nomi delle singole ASL durante la presentazione dei risultati e nel presente report. Le ASL sono state pertanto codificate in modo tale da non poter associare i risultati a una specifica di esse. Questo approccio è stato adottato per favorire, quantomeno in una prima fase del progetto, una più aperta discussione collegiale dei risultati e una maggiore oggettività, da parte dei vari responsabili delle ASL coinvolte nel progetto, nel valutare le eventuali criticità emerse dall'analisi dei risultati.

2.2.3 Area 1 - Diagnostica anticipata: criteri d'inclusione e indicatori valutati

La base di dati individuata per condurre quest'analisi è costituita da tutte le donne residenti nelle ASL partecipanti allo studio, con età >50 anni e <69 anni (e pertanto eleggibili allo screening secondo Linee Guida), che nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2008 sono state invitate a sottoporsi ad uno screening mammografico dal Dipartimento di Prevenzione delle stesse ASL. La popolazione selezionata è stata poi suddivisa per fasce d'età (50-54 anni, 55-59 anni, 60-64 anni, 65-69 anni). Su questo campione regionale sono stati valutati i seguenti indicatori:

- *Tasso grezzo di estensione*: rapporto (espresso in termini percentuali) tra il numero di donne, di età compresa tra 50 e 69 anni invitate allo screening mammografico, e il numero di donne, della stessa fascia d'età, teoricamente eleggibili all'invito per lo screening, detto anche popolazione "target" o "bersaglio". La popolazione "bersaglio" è pari a metà della popolazione ISTAT con età compresa tra 50-69 anni. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio.
- *Tasso grezzo di adesione*: rapporto (espresso in termini percentuali) tra il numero di donne che hanno eseguito lo screening mammografico, e il numero di donne che hanno effettivamente ricevuto l'invito per effettuare lo screening mammografico (questo numero è pertanto decurtato dei casi in cui l'invito non è stato recapitato al soggetto interessato). Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio.
- *Tempo d'attesa per l'esito negativo*: differenza (espressa in giorni) tra la data di spedizione della lettera attestante l'esito (negativo) dello screening mammografico e la data d'esecuzione dello screening mammografico. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio, ma è stato valutato in 8 delle 10 ASL, a causa di alcuni dati mancanti in due di esse.
- *Tempo d'attesa per l'esito positivo*: differenza (espressa in giorni) tra la data di esecuzione di un test di approfondimento (per accertare la positività del primo test mammografico) e la data d'esecuzione dello screening mammografico. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio, ma è stato valutato in 8 delle 10 ASL, a causa di alcuni dati mancanti in due di esse.
- *Tasso di richiamo per approfondimenti post-mammografia di screening*: rapporto (espresso in termini percentuali) tra il numero di donne richiamate per un test di approfondimento e il numero di donne sottoposte a screening mammografico. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio.

- *Tasso grezzo d'identificazione diagnostica*: chiamato anche “detection rate”, è il rapporto (espresso in termini di numero di casi per 1,000) tra il numero di casi di carcinoma diagnosticati e il numero di donne esaminate per lo screening mammografico. Il detection rate è stato stratificato in funzione delle dimensioni del carcinoma, <2 cm, oppure >2 cm. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. Il dato è stato raccolto in tutte le ASL partecipanti allo studio.

Nell'area della “Diagnostica anticipata” è stata valutata la casistica dei cancri d'intervallo, ossia di quei tumori primitivi della mammella insorti in donne che avevano eseguito un test di screening con risultato negativo (con o senza approfondimenti diagnostici) prima del successivo invito del programma. Per le donne che hanno raggiunto il limite di età superiore per l'invito allo screening si considera cancro di intervallo un tumore diagnosticato entro un periodo tempo pari all'intervallo di screening utilizzato (normalmente due anni). La base di dati per quest'analisi è costituita dalle donne, residenti nelle ASL partecipanti allo studio, con età >50 anni e <69 anni, che nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2006 e il 31 dicembre 2006 (ossia due anni prima il periodo di osservazione dell'Area “Diagnostica anticipata”) hanno effettuato uno screening mammografico che ha avuto esito negativo. Disponendo di questo dato di numerosità è stato possibile calcolare il:

- *Tasso grezzo di cancro d'intervallo*: rapporto tra il numero di casi di cancro d'intervallo e il numero di donne sottoposte a screening mammografico, con esito negativo, due anni prima del periodo d'osservazione. Per questo indicatore sono state prodotte statistiche complessive e stratificate per ASL partecipante. È stato inoltre possibile stabilire se il nuovo caso di cancro d'intervallo si è verificato al primo o al secondo anno rispetto alla data di screening mammografico. Il dato è stato raccolto in 8 delle 10 ASL partecipanti allo studio, che garantivano completezza delle informazioni registrate.

2.2.4 Area 2 - Diagnostica clinica: criteri d'inclusione e indicatori valutati

La base dati selezionata per l'area “Diagnostica Clinica” è costituita dalle donne, di età >18 anni, residenti nelle ASL partecipanti alla valutazione, che hanno subito un intervento per il tumore primitivo tra il 1 gennaio 2008 e il 31 Dicembre 2008. La data del ricovero ospedaliero è stata considerata la data “indice” dell'osservazione. L'identificazione delle pazienti è stata effettuata utilizzando gli archivi amministrativi dei ricoveri ospedalieri delle singole ASL. Sono stati inclusi tutti i casi di tumore maligno della mammella (Codice ICD-9 CM 174 in diagnosi principale) ricoverati nel periodo sopra indicato, ai quali è stata associata almeno una delle seguenti procedure effettuate durante il ricovero: 85.20 (asportazione o demolizione di tessuto della mammella); 85.21 (asportazione locale di lesione della mammella); 85.22 (quadrantectomia della mammella); 85.23 (mastectomia subtotale); 85.25 (asportazione del capezzolo); 85.33 (mammetomia sottocutanea monolaterale con contemporaneo

impianto di protesi); 85.34 (altra mammectomia sottocutanea monolaterale); 85.35 (mammectomia sottocutanea bilaterale con contemporaneo impianto di protesi); 85.36 (altra mammectomia sottocutanea bilaterale); 85.41 (mastectomia semplice monolaterale); 85.42 (mastectomia semplice bilaterale); 85.43 (mastectomia semplice allargata monolaterale); 85.44 (mastectomia semplice allargata bilaterale); 85.45 (mastectomia radicale monolaterale); 85.46 (mastectomia radicale bilaterale); 85.47 (mastectomia radicale monolaterale allargata); 85.48 (mastectomia radicale bilaterale allargata). Da quest'analisi è stata esclusa la ASL 10, per la quale non è stato possibile ottenere questa tipologia di informazioni. La popolazione selezionata è stata poi suddivisa per fasce d'età (<35 anni, 35-39 anni, 40-44 anni, 45-49 anni, 50-54 anni, 55-59 anni, 60-64 anni, 65-69 anni, 70-74 anni, 75-79 anni, >80 anni).

Su questo campione regionale sono stati valutati i seguenti indicatori:

- *Tasso di migrazione*: rapporto tra il numero di casi operati nell'azienda e numero di casi positivi identificati con mammografia clinica nella stessa azienda (sono esclusi dal computo i casi di pazienti che effettuano l'intervento nelle strutture private non accreditate).
- *Esami diagnostici eseguiti sulla popolazione inclusa*: numero di interventi di tomoscintigrafia globale corporea (PET, codice procedura: 92.18) nei tre mesi precedenti all'intervento chirurgico; numero di interventi di risonanza magnetica nucleare (RMN, codice procedura: 88.92) nei tre mesi precedenti all'intervento chirurgico; numero di interventi di tomografia assiale computerizzata (TC, codici procedura: 87.41 e 88.38) nei tre mesi precedenti all'intervento chirurgico; numero di casi di valutazione del linfonodo sentinella (codici procedura: 85.20K, 85.21K, 85.22K, 85.23K, 85.25K, 85.33K, 85.34K, 85.35K, 85.36K, 85.41K, 85.42K, 85.43K, 85.44K, 85.45K, 85.46K, 85.47K, 85.48K); numero di casi di intervento ago-aspirato, ago-biopsia, ecografia (codici procedura: 85.11, Biopsia [percutanea] [agobiopsia] della mammella; 85.12, Biopsia a cielo aperto della mammella; 88.73.6, Diagnostica ecografica di altre sedi del torace; 91.39.1, 91.39.3).
- *Tempo intercorso tra la data d'intervento e la data della diagnosi istologica/citologica*: differenza, espressa in giorni, tra la data indice e la data del ricovero ospedaliero per la diagnosi del tumore primitivo, individuata attraverso un codice procedura "tracciante" (85.11, 85.12, 88.73.6, 91.39.1, 91.39.3).
- *Ricostruzione della mammella differita dal primo intervento chirurgico per carcinoma mammario*: numero di soggetti sottoposti a questo intervento (codice procedura: 85.7, ricostruzione totale della mammella).

2.2.5 Area 3 – Trattamento del tumore primitivo: criteri d'inclusione e indicatori valutati

La base di dati utilizzata per quest'analisi è sovrapponibile a quella illustrata nel paragrafo precedente (Area 2 – Diagnostica clinica), tranne che per l'intervallo selezionato, che include i primi sei mesi dell'anno 2008 (1 gennaio – 30 giugno). La

popolazione selezionata è stata poi suddivisa per fasce d'età (<35 anni, 35-39 anni, 40-44 anni, 45-49 anni, 50-54 anni, 55-59 anni, 60-64 anni, 65-69 anni, 70-74 anni, 75-79 anni, >80 anni) e i risultati sono stati valutati complessivamente e per singola ASL d'appartenenza. Quest'analisi è stata condotta su 9 delle 10 ASL partecipanti (non è stato possibile raccogliere i dati della ASL 10). Su questa base di dati sono stati valutati i seguenti indicatori:

- *Tempo intercorso tra la data dell'ultima mammografia e data dell'intervento chirurgico*: differenza, espressa in giorni, tra la data dell'intervento chirurgico (cfr paragrafo 3.2.4 per criterio d'individuazione) e la data dell'ultima mammografia, individuata dagli archivi amministrativi ospedalieri (codice procedura: 87.37, mammografia).
- *Frequenze assolute e relative di interventi chirurgici eseguiti*: numero e frequenza percentuale di mastectomie (codici procedura: 85.41, mastectomia semplice monolaterale; 85.42, mastectomia semplice bilaterale; 85.43, mastectomia semplice allargata monolaterale; 85.44, mastectomia semplice allargata bilaterale; 85.45, mastectomia radicale monolaterale; 85.46, mastectomia radicale bilaterale; 85.47 mastectomia radicale monolaterale allargata; 85.48 mastectomia radicale bilaterale allargata), quadrantectomie (codici procedura: 85.22, quadrantectomia della mammella), tumorectomie (codici procedura: 85.21, asportazione locale di lesione della mammella).
- *Frequenza di re-intervento chirurgico*: numero di re-interventi chirurgici al tumore primitivo nei 365 giorni successivi al primo intervento. L'intervento è stato considerato ripetuto se nei 365 giorni successivi alla data indice si è registrato un ricovero contrassegnato da diagnosi principale ICD-9 CM 85.7 (ricostruzione totale della mammella) e diagnosi secondaria contenente uno dei codici 85.20 (asportazione o demolizione di tessuto della mammella), 85.21 (asportazione locale di lesione della mammella), 85.22 (quadrantectomia della mammella), 85.23 (mastectomia subtotale), 85.24 (asportazione di tessuto ectopico della mammella) 85.25 (asportazione del capezzolo), 85.33 (mammectomia sottocutanea monolaterale con contemporaneo impianto di protesi), 85.34 (altra mammectomia sottocutanea monolaterale), 85.35 (mammectomia sottocutanea bilaterale con contemporaneo impianto di protesi), 85.36 (altra mammectomia sottocutanea bilaterale).
- *Tempo intercorso tra la data dell'intervento chirurgico e l'inizio della terapia farmacologica*: differenza, espressa in giorni, tra la data indice e la data di prima somministrazione della chemioterapia o chemio-bioterapia, individuata dagli archivi amministrativi attraverso i DRG 410i o 410j (somministrazione in DH di sostanze chemioterapiche o farmaci biologici per il trattamento di tumori).
- *Tempo intercorso tra la data dell'intervento chirurgico e l'inizio della radioterapia*: differenza, espressa in giorni, tra la data indice e la data di prima seduta radioterapica, individuata dagli archivi amministrativi attraverso il codice procedura 89.7 (visita generale) o 89.03 (Anamnesi e valutazione definite complessive), associato ai codici 92.24 (tele-radioterapia mediante fotoni).

2.2.6 Area 4 – Follow-up della paziente: criteri d'inclusione e indicatori valutati

Per la valutazione degli indicatori di questa sezione sono state selezionate le donne residenti nelle ASL partecipanti, con età > 18 anni che:

- Sono state sottoposte a intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo (individuato dal codice ICD-9 CM 174 in diagnosi principale, associato ad almeno uno dei codici: 85.20, asportazione o demolizione di tessuto della mammella; 85.21, asportazione locale di lesione della mammella; 85.22, quadrantectomia della mammella; 85.23, mastectomia subtotale; 85.25, asportazione del capezzolo; 85.33, mammectomia sottocutanea monolaterale con contemporaneo impianto di protesi; 85.34, altra mammectomia sottocutanea monolaterale; 85.35, mammectomia sottocutanea bilaterale con contemporaneo impianto di protesi; 85.36, altra mammectomia sottocutanea bilaterale; 85.41, mastectomia semplice monolaterale; 85.42, mastectomia semplice bilaterale; 85.43, mastectomia semplice allargata monolaterale; 85.44, mastectomia semplice allargata bilaterale; 85.45, mastectomia radicale monolaterale; 85.46, mastectomia radicale bilaterale; 85.47, mastectomia radicale monolaterale allargata; 85.48, mastectomia radicale bilaterale allargata), nel periodo 1 luglio - 31 dicembre 2007.
- Che avevano completato il trattamento chemioterapico, bio-chemioterapico, o radioterapico (sono state escluse le pazienti che nel periodo tra 1 luglio 2008 e 30 giugno 2009 hanno avuto un day hospital con DRG 410i o 410j, oppure una prestazione ospedaliera contrassegnata da un codice procedura 89.7 (visita generale) o 89.03 (Anamnesi e valutazione definite complessive), associato ai codici 92.24 (tele-radioterapia mediante fotoni).
- Che non sono state ricoverate, nel periodo 1 luglio 2008 – 30 giugno 2009 per nessuna delle seguenti cause: metastasi ossee (codice ICD-9 CM 198.5), metastasi epatiche (197.7), metastasi al polmone (197.0), metastasi all'encefalo (198.3), metastasi cute (192.2), metastasi linfonodali (196.9), carcinoma mammario (174).

La popolazione selezionata è stata poi suddivisa per fasce d'età (<35 anni, 35-39 anni, 40-44 anni, 45-49 anni, 50-54 anni, 55-59 anni, 60-64 anni, 65-69 anni, 70-74 anni, 75-79 anni, >80 anni) e i risultati sono stati valutati complessivamente e per singola ASL d'appartenenza. Quest'analisi è stata condotta su 9 delle 10 ASL partecipanti (non è stato possibile raccogliere i dati della ASL 10).

Su questa base di dati sono stati valutati i seguenti indicatori:

- *Frequenze assolute e relative di scintigrafie ossee total body nel periodo 1 luglio 2008 – 30 giugno 2009*: individuate attraverso il codice ICD-9 CM 95.18.2.
- *Frequenze assolute e relative di ecografie addominali nel periodo 1 luglio 2008 – 30 giugno 2009*: individuate attraverso i codici ICD-9 CM 88.74 (diagnostica ecografica dell'apparato digerente) e 88.76 (diagnostica ecografica addominale e retro-peritoneale).
- *Frequenze assolute e relative di tomografie assiali computerizzate nel periodo 1 luglio*

2008 – 30 giugno 2009: individuate attraverso i codici ICD-9 CM 87.41 (tomografia assiale computerizzata del torace), 88.01 (tomografia assiale computerizzata dell'addome), 88.38 (altra tomografia assiale computerizzata).

- *Frequenze assolute e relative di mammografie nel periodo 1 luglio 2008 – 30 giugno 2009: individuate attraverso i codici ICD-9 CM 87.37 (mammografia).*
- *Frequenze assolute e relative di esami CEA e CA nel periodo 1 luglio 2008 – 30 giugno 2009: individuate attraverso i codici ICD-9 CM 90.56.3 e 90.55.2.*

3. RISULTATI DELLO STUDIO INDEX

3.1 AREA 1: DIAGNOSTICA ANTICIPATA (SCREENING)

Nell'area della "Diagnostica anticipata", la base di dati individuati ai criteri definiti (popolazione residente, di età compresa tra 50-69 anni, invitata allo screening mammografico nell'anno 2008) è ammontata a 368,416 soggetti. La Figura 11 e la Figura 12 illustrano la distribuzione delle donne invitate allo screening, rispettivamente per ASL di appartenenza e fascia d'età. Le ASL più rappresentate, perché con popolazione più numerosa, sono state Bergamo (17.77% del campione), Milano Città (16.51%), Varese (15.99%) e Milano 1 (15.02%). La distribuzione per fascia d'età suggerisce una presenza moderatamente maggiore delle classi di età più "giovani", che è comunque in linea con l'assetto demografico della popolazione lombarda, dove la fascia d'età 50-60 è leggermente più numerosa rispetto alla decade 60-70.

FIGURA 11 - Diagnostica anticipata: Distribuzione delle donne invitate a screening mammografico, per ASL d'appartenenza (n=368,416)

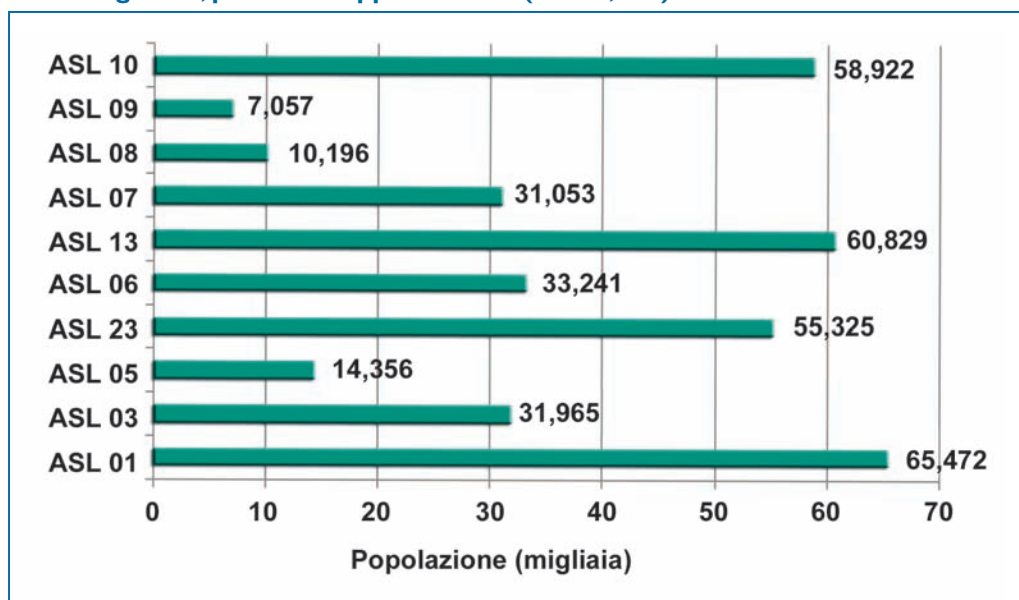
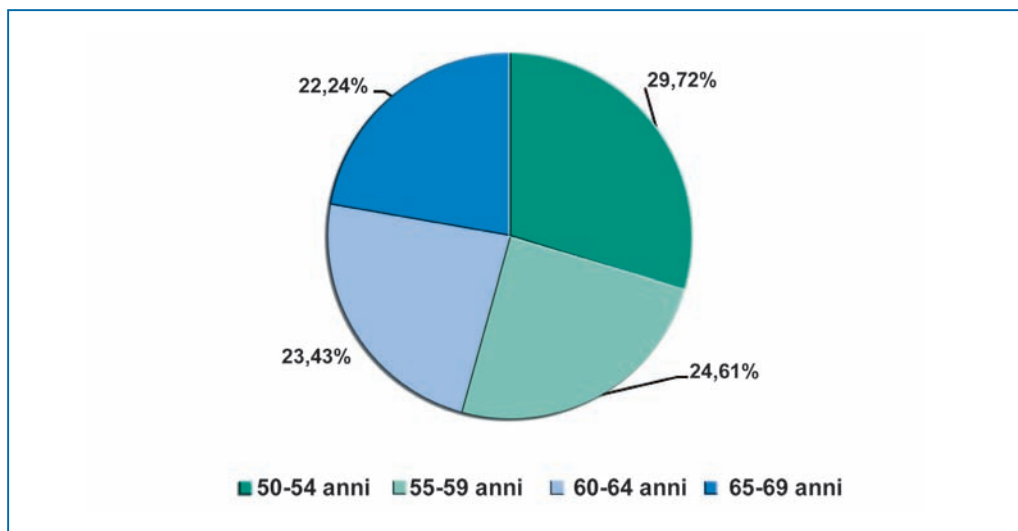


FIGURA 12 - Diagnostica anticipata: Distribuzione delle donne invitate a screening mammografico, per fascia d'età (n=368,416)

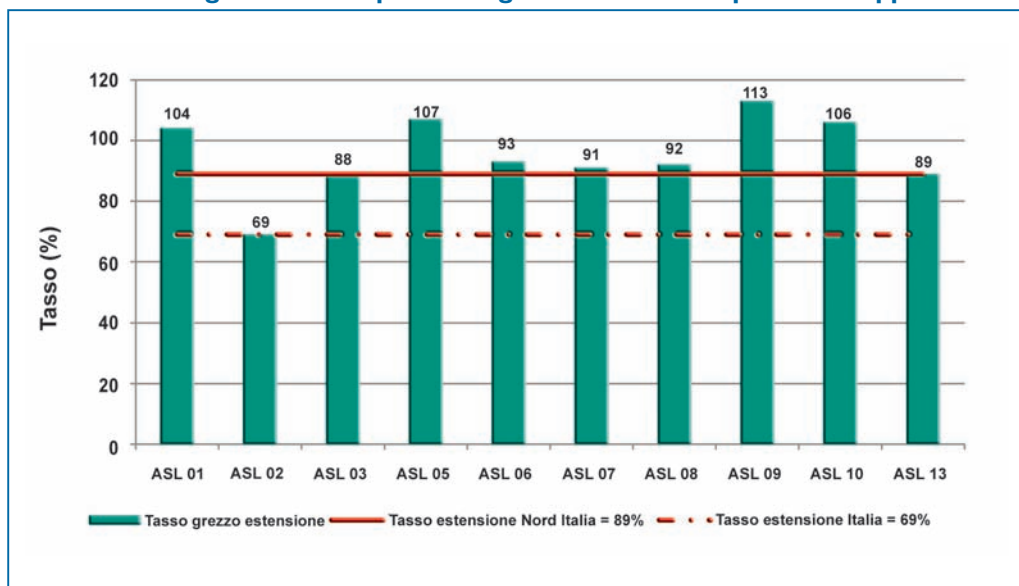
Considerando una popolazione target di donne (fonte ISTAT, dato anno 2008 [65]) pari a 406,024 unità, il tasso grezzo di estensione nella popolazione complessiva è stato pari al 90.74%. Questo valore è sensibilmente più elevato rispetto al tasso corretto d'estensione italiano, che si attesta al 69% [66]. La Tabella 4 mostra la variabilità dei tassi d'estensione per singola ASL. In alcune ASL il tasso di estensione è risultato maggiore rispetto al valore massimo teorico del 100%, che equivale ad affermare che sono state invitate più donne di quante siano residenti nella ASL d'appartenenza. Questa incoerenza può essere spiegata dalla differente origine dei due indicatori di calcolo. Il numero di donne invitate allo screening è desunto dagli archivi amministrativi delle ASL, mentre la popolazione bersaglio è ricavata da una fonte ISTAT. È possibile che nell'archivio ASL siano ancora presenti delle assistite trasferitesi, e per questo non più conteggiate nella popolazione ISTAT. Viceversa, possono verificarsi casi in cui un archivio ASL non puntualmente aggiornato, non includa dei nuovi assistiti recentemente trasferiti. Pertanto, considerati i normali flussi di mobilità interregionali, è plausibile ritenere che il tasso di estensione complessivo costituisca un indicatore più affidabile rispetto al tasso per singola ASL.

Delle 368,416 donne invitate allo screening mammografico, 206,388 hanno poi eseguito il test. Il tasso grezzo di adesione è risultato pari, pertanto, al 56.02%. In termini assoluti, questo valore può considerarsi non ancora soddisfacente, anche se in linea con la media nazionale italiana, pari al 55% [Osservatorio Nazionale Screening 2009]. In realtà, trattandosi del 2008, è opportuno ricordare che alcune ASL lombarde avevano attivato solo recentemente il programma di comunicazione attiva e invito allo screening mammografico. L'effetto della recente adozione del programma è ben visibile nella

TABELLA 4 - Diagnostica anticipata: Tassi grezzi d'estensione per ASL d'appartenenza (n=368,416)

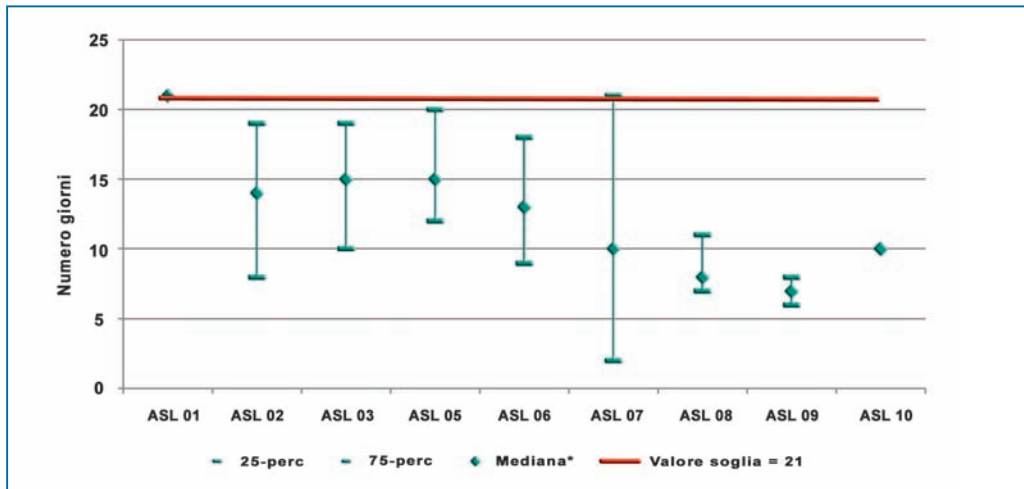
ASL	Donne invitate allo screening	Popolazione bersaglio annua (fonte ISTAT)	Tasso di estensione (%)
ASL 09	7,057	6,232	113.24
ASL 05	14,356	13,429	106.90
ASL 10	58,922	55,814	105.57
ASL 01	65,472	62,891	104.1
ASL 06	33,241	35,607	93.36
ASL 08	10,196	11,105	91.81
ASL 07	31,053	34,052	91.19
ASL 13	55,325	62,460	88.58
ASL 03	31,965	36,293	88.08
ASL 02	60,829	88,143	69.01

Figura 13, che mostra i tassi grezzi di adesione per singola ASL. Emerge, nel periodo d'analisi considerato (gennaio-dicembre 2008) una rilevante variabilità tra le ASL. Le ASL in cui il programma di screening attivo era stato recentemente introdotto hanno avuto una performance più bassa (in questi casi il contributo allo screening mammografico è stato prevalentemente attribuibile alle adesioni spontanee allo screening: donne a rischio, con familiarità, o particolarmente sensibili alla tematica).

FIGURA 13 - Diagnostica anticipata: Tassi grezzi d'estensione per ASL di appartenenza

L'esito del test dello screening mammografico è stato recuperato in 174,271 casi (84.44% del totale degli screening effettuati). L'esito dello screening è stato negativo in 167,060 casi (95.86% del totale degli screening) e positivo nei restanti 7,211 (4.14%). L'elevata percentuale dei casi positivi rispetto alla prevalenza del carcinoma mammario è determinata dal fatto che la popolazione sottoposta a screening ha un livello di rischio oncologico più elevato rispetto alla popolazione target (es. presenza di linfonodi negli anni precedenti allo screening). Nella quasi totalità di questa coorte (n=173,807; 99.73%, n=166,960 donne negative allo screening, e n=6,847 donne positive allo screening) è stato possibile misurare il tempo intercorso tra la visita di screening e l'esito della visita stessa. Il tempo medio d'attesa è stato pari a 14.86 giorni nel gruppo di pazienti che hanno avuto esito negativo, e di 18.59 giorni di tempo intercorso tra il primo screening e la visita di approfondimento, nel gruppo di pazienti che ha avuto un esito positivo. La Figura 14 e la Figura 15 illustrano rispettivamente i tempi di attesa per gli esiti negativi e positivi per singola ASL. In altri termini, il 91% e l'86% delle donne selezionate hanno avuto tempi d'attesa <21 giorni e <28 giorni rispettivamente per l'esito negativo e positivo. I valori soglia di 21 e 28 giorni costituiscono le soglie di riferimento (di accettabilità) stabilite da Linee Guida Europee per la qualità dello screening e della diagnosi nel tumore della mammella [67].

FIGURA 14 - Diagnostica anticipata: Tempo d'attesa per l'esito negativo, per ASL di appartenenza (n=166,960)

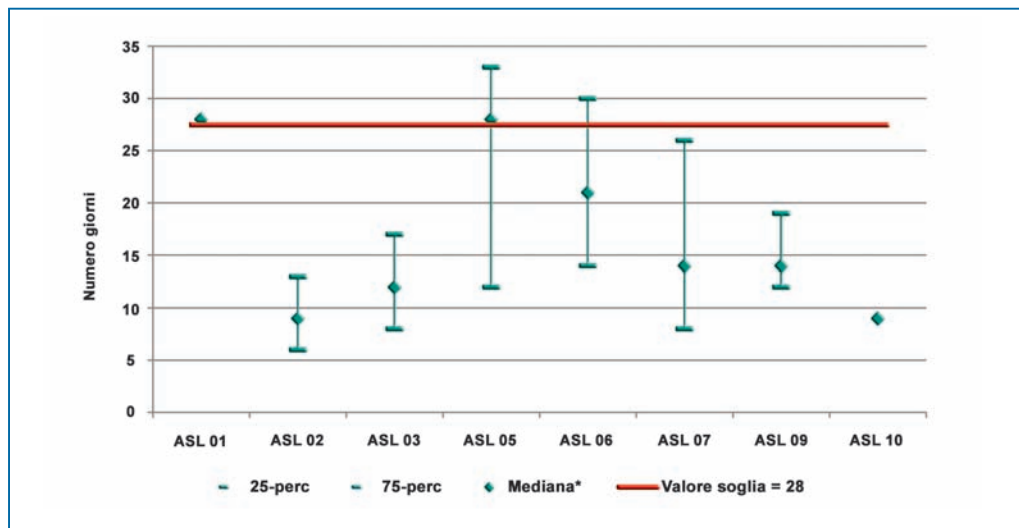


*Nota: per la ASL 10 è riportato il valore mediano.

Nota: la barra verticale non è presente se i dati di range interquartile non sono disponibili.

Il richiamo per approfondimenti post-mammografici è stato effettuato in 10,060 donne delle 206,388 valutate (valutazione condotta sulla quasi la totalità delle pazienti sottoposte a screening), con un conseguente tasso del 4.87%, inferiore rispetto al dato nazionale del 2009 [Osservatorio Nazionale Screening 2009], pari al 7.6%. Questo dato

FIGURA 15 - Diagnostica anticipata: Tempo d'attesa per il richiamo d'approfondimento (esito positivo), per ASL di appartenenza (n=6,847)



*Nota: per la ASL 10 è riportato il valore mediano.

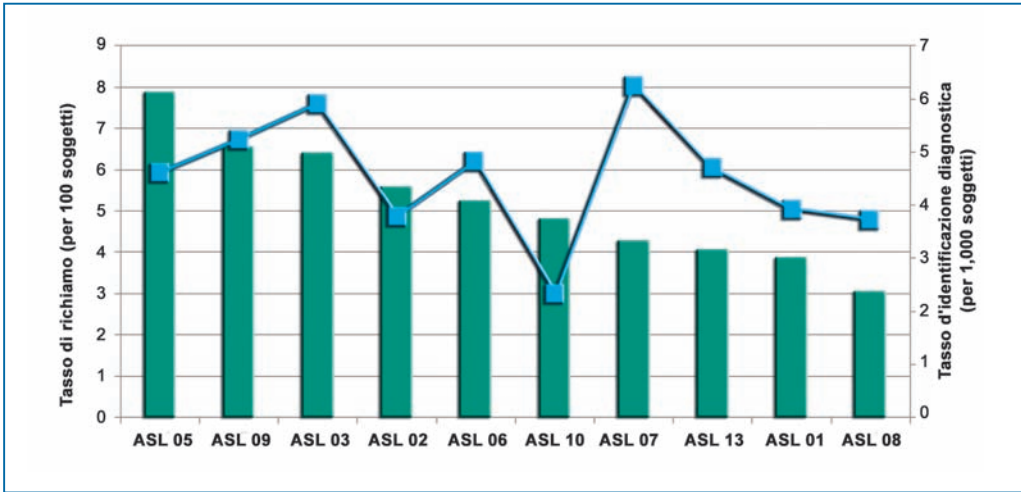
Nota: la barra verticale non è presente se i dati di range interquartile non sono disponibili.

può essere messo in correlazione con il tasso grezzo d'identificazione diagnostica ("detection rate"), che è risultato pari al 4.11%. Il rapporto tra i due tassi consente di affermare che ogni 10 richiami di approfondimento, si diagnostica approssimativamente un cancro invasivo. La Figura 16 illustra, per singola ASL, la relazione tra tasso di richiamo per approfondimenti e il tasso grezzo d'identificazione diagnostica di cancro invasivo. Esistono delle importanti differenze tra le ASL in termini di rapporto tra tasso di richiamo e tasso d'identificazione diagnostica.

Per esempio la ASL 05 ha il maggior tasso di richiamo tra le ASL analizzate (7.88%), a cui, però, non corrisponde un maggior numero di casi di cancro invasivo per 1,000 soggetti (4.62 casi per 1,000 pazienti valutate). In questo senso è interessante il confronto con la ASL 07, che ha un tasso di richiamo per approfondimento pari a poco più della metà (4.28%) e il tasso d'identificazione diagnostica più elevato tra le ASL lombarde analizzate (6.24%). In generale si può affermare che nella ASL 05 s'identifica un caso ogni 17 richiami circa, mentre nella ASL 07 occorrono poco meno di 7 casi per identificare un cancro invasivo. In generale le ASL nella parte destra del grafico, caratterizzate da un tasso di richiamo di circa il 3-4%, sono caratterizzate da un "number needed to diagnose" che è sensibilmente più basso rispetto alle ASL della parte sinistra del grafico.

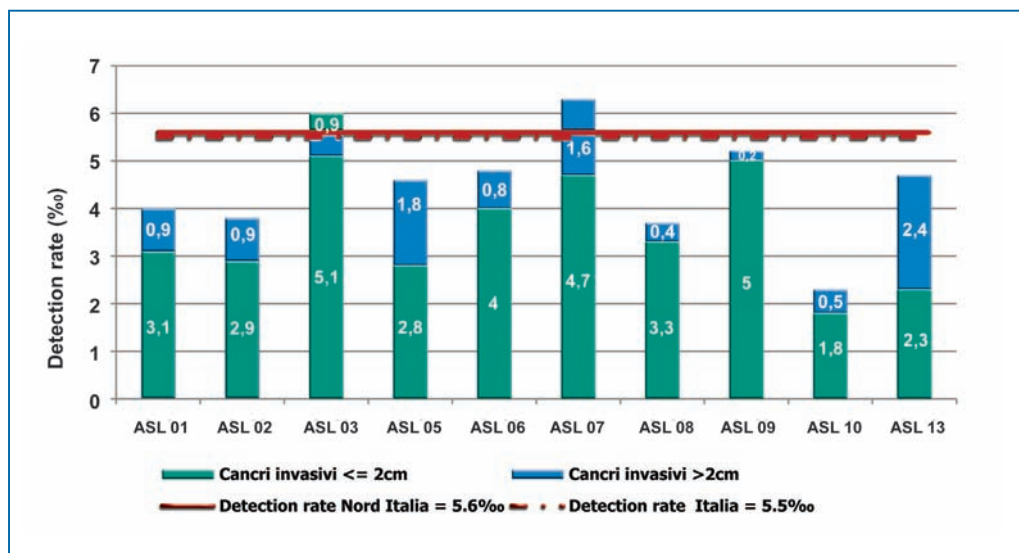
Altre interessanti considerazioni riguardano la stratificazione del "detection rate" in base alle dimensioni del cancro invasivo. In questo senso la performance diagnostica è tanto più elevata quanto maggiore è il rapporto tra detection rate per cancri < 2 cm e detection rate per cancri >2 cm. Degli 849 casi di cancro invasivo (4.11 per 1,000

FIGURA 16 - Diagnostica anticipata: Tassi di richiamo per approfondimento mammografico e di identificazione diagnostica, per ASL di appartenenza (n=10,060)



donne screenate), 629 (3.05 per 1,000 donne screenate; 74.09% dei cancri individuati) hanno dimensioni < 2 cm, e i restanti 220 (1.06 per 1,000 donne screenate; 25.91% dei cancri individuati) hanno dimensioni > 2 cm. Anche questo dato risente di una certa variabilità regionale, che è evidente dalla Figura 17. Nella ASL 09, per esempio, il rapporto è di 1 caso di cancro > 2 cm ogni 25 casi di cancro < 2 cm, dato estremamente variabile rispetto al rapporto pressoché pari a 1:1 nella ASL 13. Sarebbe incauto, comunque, concludere che esista un gradiente di performance tra le ASL sulla base di questi dati, perché nulla è conosciuto sulle modalità di misurazione delle dimensioni del cancro invasivo, data la natura retrospettiva di quest'analisi. Pertanto, fattori confondenti quali una differente modalità di misurazione o una differente calibrazione degli strumenti diagnostici potrebbe spiegare quantomeno una parte di questa variabilità dei risultati. Comunque, l'esistenza di tale variabilità pone la necessità, in questo senso, di un approfondimento conoscitivo.

La sezione "Diagnostica Anticipata" si conclude con la misurazione dei cancri d'intervallo. La base di dati per questa analisi è costituita da 121,919 donne, di età compresa tra i 50 e i 69 anni, che hanno effettuato un test mammografico nel periodo gennaio-dicembre 2006, che sarebbe poi risultato negativo. In questa coorte, sono stati diagnosticati, nei due anni successivi allo screening, 166 cancri d'intervallo (tasso grezzo: 0.13%), di cui 52 nel primo anno dallo screening (0.04%) e più del doppio, 114, nel secondo anno dopo la visita (0.09%). L'obiettivo diagnostico, in questo caso, è di minimizzare l'occorrenza di questi episodi, migliorando la qualità dello screening ed essendo in grado di diagnosticare il tumore quanto più precocemente. Di contro, l'evoluzione di un tumore in certe situazioni può essere così imprevedibile e veloce da sfuggire a controlli che si implementano generalmente su base biennale.

FIGURA 17 - Diagnostica anticipata: Tasso d'identificazione diagnostica (detection rate) per dimensioni del cancro, per ASL di appartenenza (n=849)

La Tabella 5 illustra il tasso di cancro d'intervallo nelle diverse ASL. Anche in questo caso fornire una spiegazione della variabilità dei tassi tra le varie ASL sarebbe un esercizio complesso. L'esistenza di un gradiente "epidemiologico", la differente performance delle ASL nell'intercettare precocemente il cancro allo screening, e infine una differente modalità di diagnosi di cancro quando questo occorre, sono tutte potenziali ragioni di variabilità, variabilità che comunque, in termini assoluti, è di 2 soggetti su 1,000 tra la ASL a più alta incidenza e quella a più bassa incidenza.

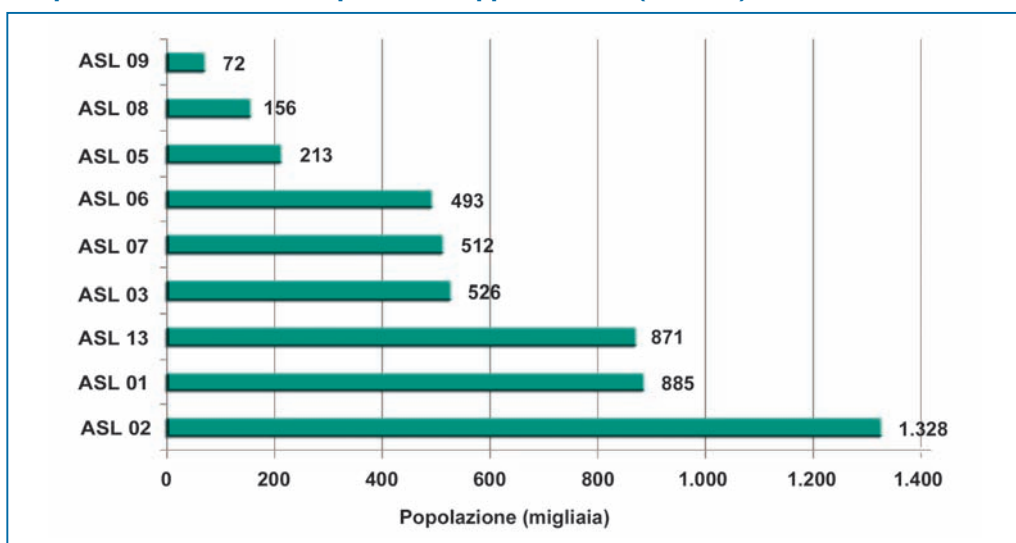
TABELLA 5 - Diagnostica anticipata: Tassi grezzi di occorrenza di cancro d'intervallo (n=121,919)

ASL	Cancro d'intervallo all'anno I (N)	Cancro d'intervallo all'anno II (N)	Cancro d'intervallo anno I e II (N)	Donne con screening negativo nel 2009 (N)	Cancro d'intervallo all'anno I (%)	Cancro d'intervallo all'anno II (%)	Cancro d'intervallo anno I e II (%)
ASL 05	4	5	9	3,634	0.11	0.14	0.25
ASL 06	11	19	30	17,307	0.06	0.11	0.17
ASL 02	17	44	61	42,409	0.04	0.1	0.14
ASL 13	14	37	51	38,041	0.04	0.1	0.14
ASL 09	2	3	5	4,668	0.04	0.06	0.1
ASL 03	1	4	5	6,918	0.01	0.06	0.07
ASL 08	3	2	5	7,032	0.04	0.03	0.07
ASL 07	0	0	0	1,910	0	0	0

3.2 AREA 2: DIAGNOSTICA CLINICA

La base dati individuata in quest'area è costituita da 5,056 donne sottoposte a intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo nell'anno 2008. La Figura 18 e la Figura 19 illustrano rispettivamente la distribuzione dei casi, per ASL di appartenenza e fascia d'età. Le prime tre ASL in termini di numerosità (ASL 02, ASL 01 e ASL 13) assorbono poco più del 60% dei casi d'intervento chirurgico. Come previsto, la maggior parte delle pazienti (poco meno del 90%) hanno un'età superiore ai 45 anni al tempo dell'intervento di asportazione del tumore.

FIGURA 18 - Diagnostica clinica: Distribuzione dei casi d'intervento chirurgico d'asportazione del tumore, per ASL d'appartenenza (n=5,056)



L'analisi dei casi selezionati, stratificata per fascia d'età (<40 anni vs. >40 anni) e per ASL, e riportata in Figura 20 offre un'interpretazione speculativa, meritevole di approfondimento, in relazione a un possibile cluster di popolazione. Nella ASL 09, di fatto, si evidenzia un elevato rapporto tra frequenza di casi di carcinoma mammario nelle fasce più giovani (età <40 anni) rispetto alle fasce d'età più adulta (>40 anni). Questo rapporto è più elevato rispetto a quello di altre aree geografiche regionali. Sarebbe auspicabile, pertanto, una verifica dei tassi d'incidenza per singola ASL, per chiarire se la ASL in questione rappresenti o meno un cluster di casi di carcinoma mammario giovanile.

La Tabella 6 elenca le frequenze di esami diagnostici effettuati nei tre mesi precedenti alla diagnosi. Secondo le Linee Guida AIOM del 2009 "una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva". L'indirizzo delle Linee Guida è quello, pertanto,

FIGURA 19 - Diagnostica clinica: Distribuzione dei casi d'intervento chirurgico d'asportazione del tumore, per fascia d'età (n=5,056)

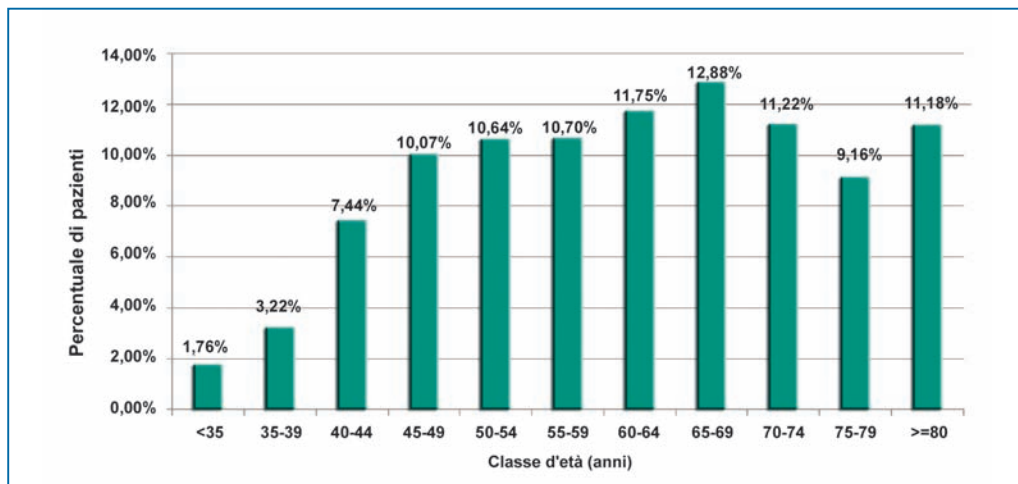
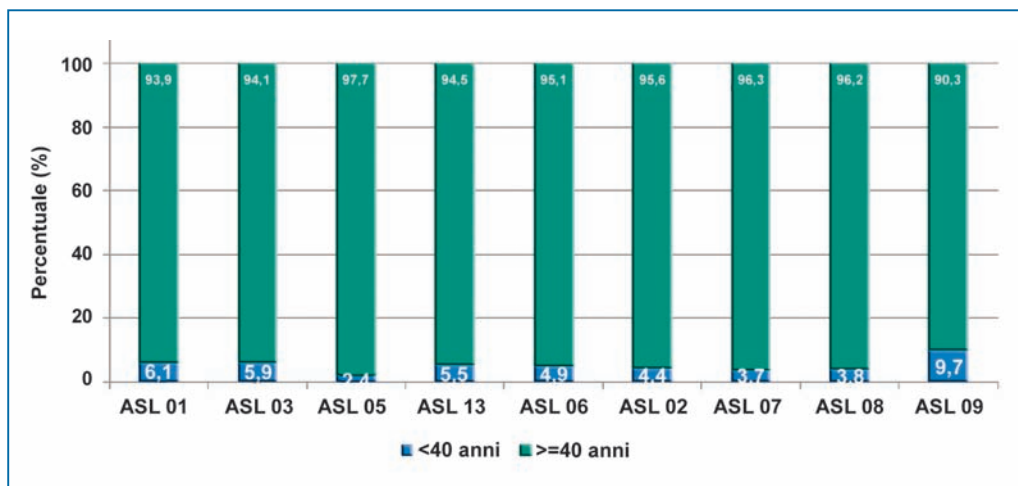


FIGURA 20 - Diagnostica clinica: Distribuzione dei casi d'intervento chirurgico d'asportazione del tumore, per fascia d'età e ASL d'appartenenza (n=5,056)



di non raccomandare (salvo casi specifici) un assessment diagnostico in pazienti che saranno a breve sottoposte ad asportazione del tumore e che pertanto hanno un'indicazione rilevante al trattamento chirurgico. Sebbene non sia possibile, sulla base di un assessment basato puramente su dati amministrativi, valutare l'appropriatezza/inappropriatezza di un intervento, la raccomandazione implica il fatto che probabilmente questo tipo d'indagine possa essere evitato in quanto non aggiunge informazioni nuove rispetto alla diagnosi e determina un aggravio di costi per la ASL.

TABELLA 6 - Diagnostica clinica: Frequenza di esami diagnostici effettuati nei tre mesi precedenti all'intervento (n=5,056)

Esame diagnostico	Frequenza (N)	Frequenza (%)
Valutazione dei linfonodi sentinella*	3,106	61.43
Ago aspirato o ago biopsia	2,189	43.30
Risonanza magnetica Nucleare	174	3.44
Tomografia Assiale Computerizzata	124	2.45
Tomoscintigrafia Globale Corporea	104	2.06
Totale pazienti	5,056	-

*Nella valutazione sono esclusi i dati della ASL 01 e della ASL 05 perché mancanti

La frequenza relativa degli esami ad alto costo unitario (PET, RMN, TC) è risultata molto contenuta (range 2-3%), e compatibile con una casistica specifica per cui l'esame potrebbe anche essere suggerito. Conseguentemente, il carico economico complessivo per esami potenzialmente inappropriati ha impattato in maniera non particolarmente importante sul budget del Servizio Sanitario Regionale, essendo stato pari a:

- €112,513 per le tomo-scintigrafie globali corporee, o PET (costo unitario: €1,081.86);
- €43,872 per le risonanze magnetiche nucleari (costo unitario: €252.14);
- €12,445 per le tomografie assiali computerizzate (costo unitario: €100.36).

Soltanto in 1,209 delle 5,056 pazienti sottoposte a intervento chirurgico (23.91% del totale) è stato possibile valutare il tempo d'attesa tra la diagnosi istologica e la data dell'intervento stesso (diverse ASL non sono state incluse nel computo perché non è stato possibile valutare la data di diagnosi "istologica"). Nelle 5 ASL valutabili (n=1,209), il tempo medio d'attesa è stato pari a 53.63 giorni, e soltanto il 45.41% dei pazienti ha effettuato l'intervento nei primi 30 giorni dall'accertamento diagnostico di eleggibilità alla chirurgia.

3.3 AREA 3: TRATTAMENTO DEL TUMORE PRIMITIVO

In base ai criteri di selezione impostati per questa valutazione, sono state individuate 2,669 donne operate per l'asportazione di tumore maligno nel semestre gennaio-giugno 2008 (la ASL 10 non è stata inclusa nell'analisi). La Figura 21 e la Figura 22 illustrano la ripartizione del campione valutato, per ASL di appartenenza e fascia d'età. Come previsto, emerge una sostanziale sovrapposibilità tra queste distribuzioni e quelle trovate nell'area di valutazione "Diagnostica clinica".

Soltanto 1,941 delle 2,669 pazienti (72.72%) sono state eleggibili alla valutazione (nel complesso la mancanza o inadeguatezza dei dati in due ASL non hanno permesso lo studio di questi indicatori). Il primo indicatore valutato in quest'area è stato il tempo

FIGURA 21 - Trattamento del tumore primitivo: Distribuzione dei casi d'intervento chirurgico d'asportazione del tumore, per ASL d'appartenenza (n=2,669)

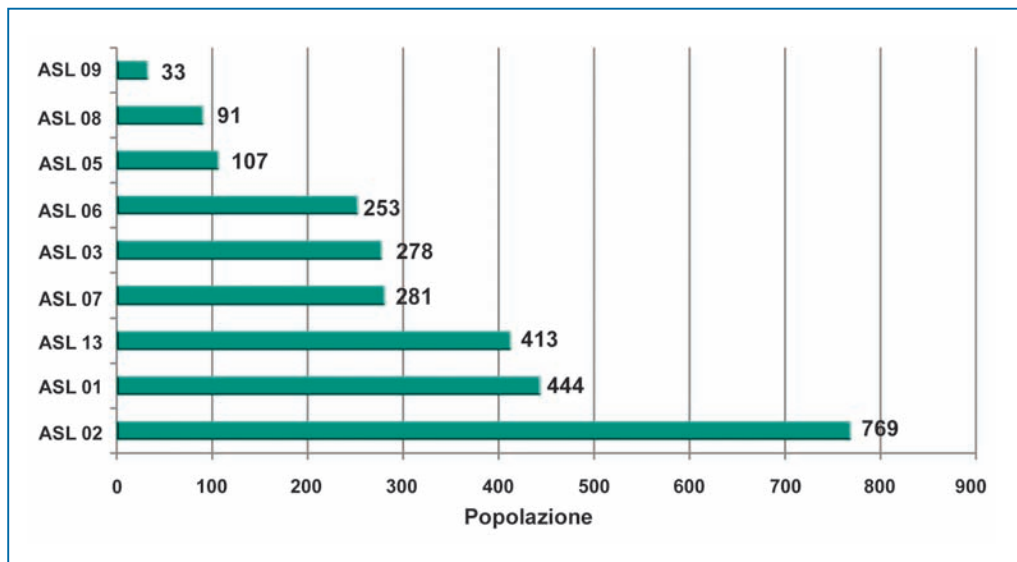
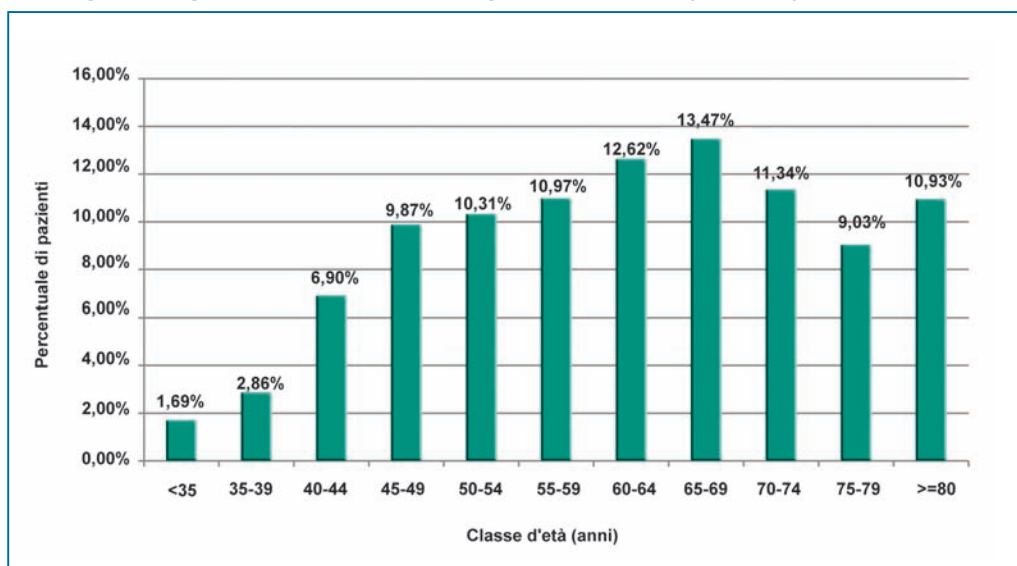
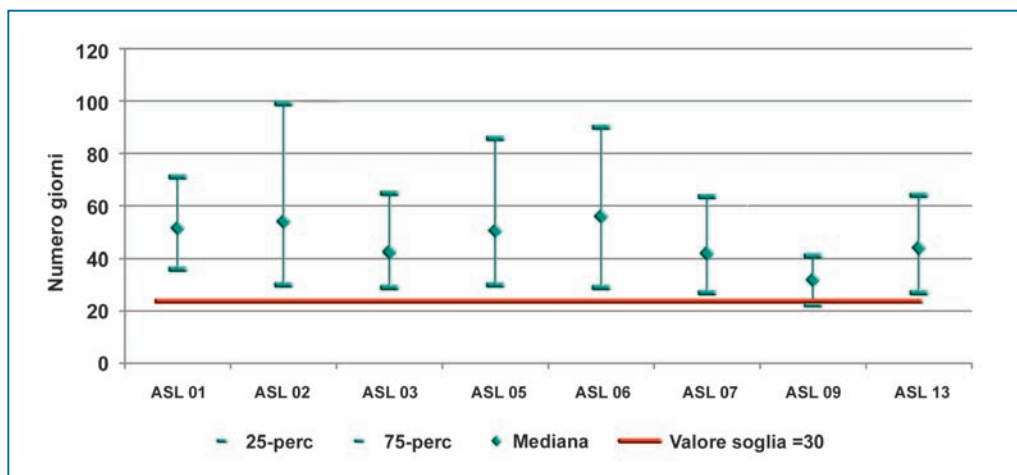


FIGURA 22 - Trattamento del tumore primitivo: Distribuzione dei casi d'intervento chirurgico d'asportazione del tumore, per fascia d'età (n=2,669)



medio all'intervento chirurgico, di poco inferiore ai 3 mesi (media: 81.10 giorni). La percentuale di pazienti che sono state operate entro 30 giorni dalla data di mammografia (che ha fornito un riscontro positivo e l'eleggibilità all'intervento chirurgico) è stata pari al 26.48%. La Figura 23 mostra i valori di tendenza per singola ASL.

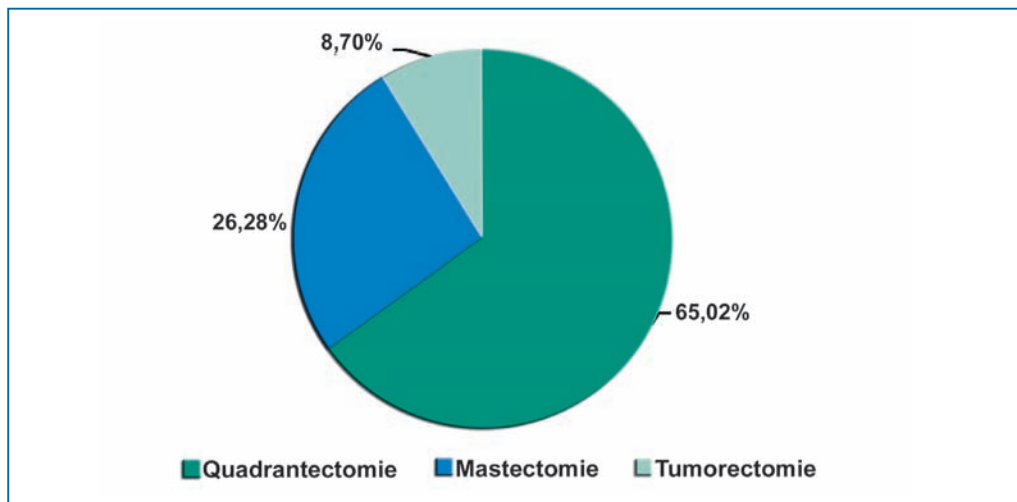
FIGURA 23 -Trattamento del tumore primitivo:tempo trascorso dalla mammografia all'intervento chirurgico, per ASL d'appartenenza (n=1,941)



I valori mediani di attesa si attestano in un range di 40-50 giorni, con una variabilità tra le ASL che non appare particolarmente elevata. I dati mediani in questione sono comunque superiori rispetto al valore atteso/raccomandato di 30 giorni. Il ritardo (di 10-20 giorni) è plausibilmente dovuto a una richiesta di assistenza superiore rispetto a quella che le ASL possono affrontare con le attuali risorse strutturali, determinando, in casi sporadici, delle attese superiori alle raccomandazioni. Ancora una volta, comunque, l'interpretazione dei risultati deve considerarsi parziale, in quanto altri fattori o cause, non immediatamente deducibili dai dati a disposizione attraverso questa ricerca, potrebbero fornire un razionale di prolungamento del tempo d'attesa (es. tempi richiesti per approfondimenti diagnostici, stabilizzazione delle condizioni della paziente, etc.). In 2,223 casi su 2,669 pazienti (83.29%) è stato possibile determinare la tipologia d'intervento effettuato (due ASL non sono state incluse in quest'analisi per l'impossibilità di ricavare i dati necessari per la valutazione). In questa coorte sono stati registrati 2,344 eventi (nota: una paziente ha potuto effettuare più di un intervento), suddivisi secondo la distribuzione illustrata in Figura 24. La Tabella 7 mostra infine la ripartizione delle tipologie d'intervento per singola ASL.

Le frequenze relative di eventi nelle ASL sembrano piuttosto omogenee, con l'eccezione di alcune ASL (ASL 01, ASL 03) con una maggior incidenza di mastectomie rispetto alla media.

In 539 casi è stato possibile valutare il tempo di attesa dall'intervento chirurgico all'inizio del trattamento chemioterapico o bio-chemioterapico. Quest'analisi è stata condotta su 6 delle 10 ASL partecipanti allo studio, ove è stato possibile recuperare informazioni specifiche sul trattamento oncologico. Mediamente, il tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e l'inizio del trattamento farmacologico è stato di 58.50 giorni, e soltanto il 19.60% delle pazienti ha iniziato il trattamento entro il primo mese dall'in-

FIGURA 24 - Trattamento del tumore primitivo: Distribuzione degli interventi chirurgici, per tipo di operazione (n=2,223)**TABELLA 7 - Trattamento del tumore primitivo: Distribuzione degli interventi chirurgici, per tipo di operazione, per ASL d'appartenenza***

ASL (N. donne operate)	Quadrantectomie (%)	Mastectomie (%)	Tumorectomie (%)
ASL 02 (769)	71.52	26.14	7.93
ASL 07 (281)	68.33	22.78	5.34
ASL 08 (91)	68.13	27.47	1.10
ASL 03 (278)	66.91	34.17	5.40
ASL 01 (444)	66.67	31.98	8.69
ASL 05 (107)	66.36	26.17	11.21
ASL 06 (253)	66.01	24.11	6.72

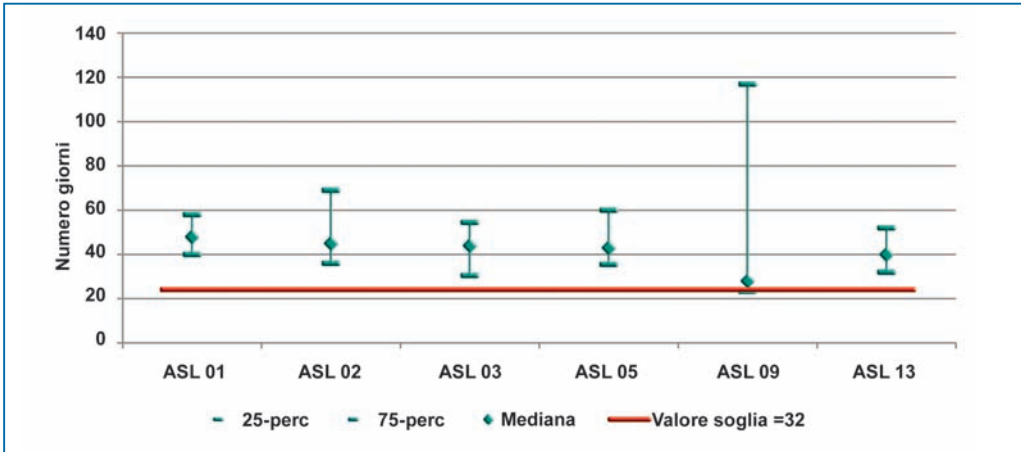
*Nota: una paziente ha potuto effettuare più di un intervento

tervento. I risultati dell'analisi per singola ASL sono mostrati in Figura 25. Per questo indicatore valgono le stesse considerazioni fatte per la valutazione del tempo trascorso dall'esito della mammografia e l'intervento chirurgico.

È possibile che le strutture ospedaliere siano obbligate a ritardare l'inizio delle terapie per problemi di *understaffing*, ma potrebbero coesistere decisioni cliniche dietro la scelta di posticipare l'inizio del trattamento farmacologico. Un'analisi più approfondita, in questo senso, sarebbe necessaria per la ASL 09, che presenta una variabilità assai più elevata rispetto a quella delle altre ASL (range interquartile tra 25 e 120 giorni).

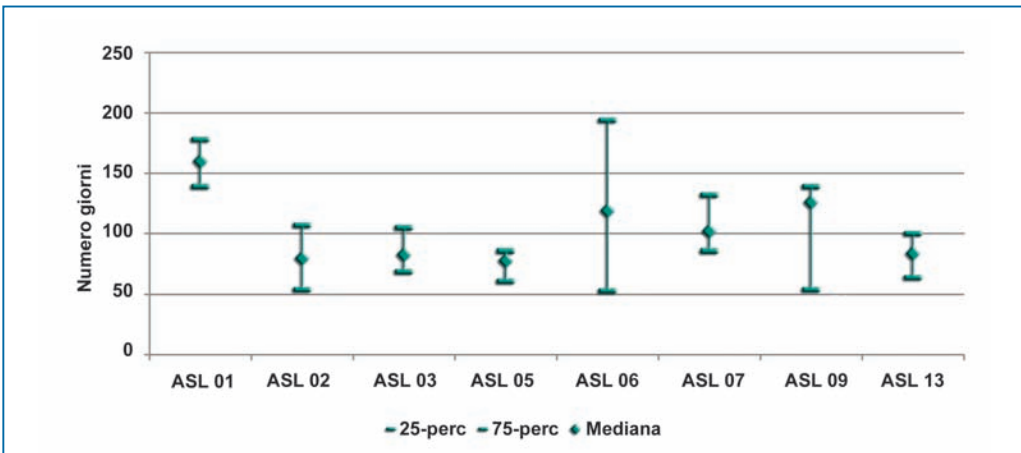
In 712 donne è stato possibile valutare il tempo d'attesa per l'inizio della radioterapia. L'analisi è stata condotta su 8 delle 10 ASL partecipanti allo studio. Il tempo medio intercorso tra l'intervento chirurgico e l'inizio del trattamento radioterapico è stato pari a 111.58 giorni. La Figura 26 mostra i tempi d'attesa per singola ASL.

FIGURA 25 - Trattamento del tumore primitivo: tempo d'attesa per l'inizio del trattamento farmacologico post-intervento, per ASL d'appartenenza (n=539)



I valori di tendenza centrali sono piuttosto omogenei, eccezion fatta per la ASL 01. Ancora una volta la variabile tempo d'attesa potrebbe dipendere da fattori non esclusivamente organizzativi. In quest'ottica ha senso interrogarsi sia sulla natura di questi fattori, sia sulla determinazione di quali fattori causino la dispersione dei valori in ogni singola ASL. La ASL 01 per esempio, è caratterizzata da tempi d'attesa medi e mediani più elevati rispetto alle altre ASL, ma da una ridotta variabilità, che potrebbe far pensare a una precisa strategia attuata da parte delle strutture che erogano il servizio. Di più complessa interpretazione il dato della ASL 06 (o, parallelamente della ASL 09) che presenta un 25% di pazienti trattate nei primi 50 giorni dall'intervento, ma anche un 25% di pazienti trattate dopo 200 giorni.

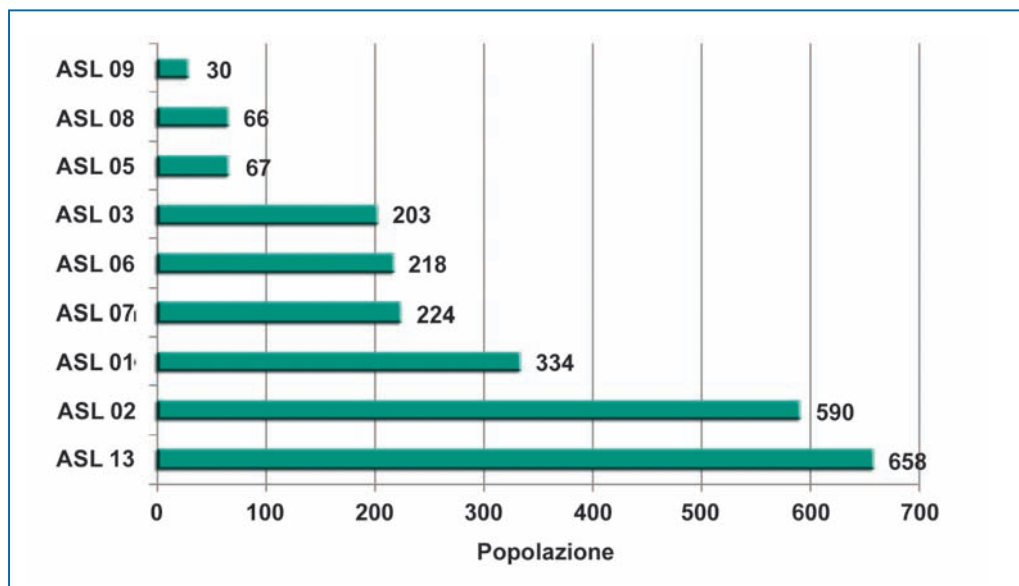
FIGURA 26 - Trattamento del tumore primitivo: tempo d'attesa per l'inizio del trattamento radioterapico post-intervento, per ASL d'appartenenza (n=712)



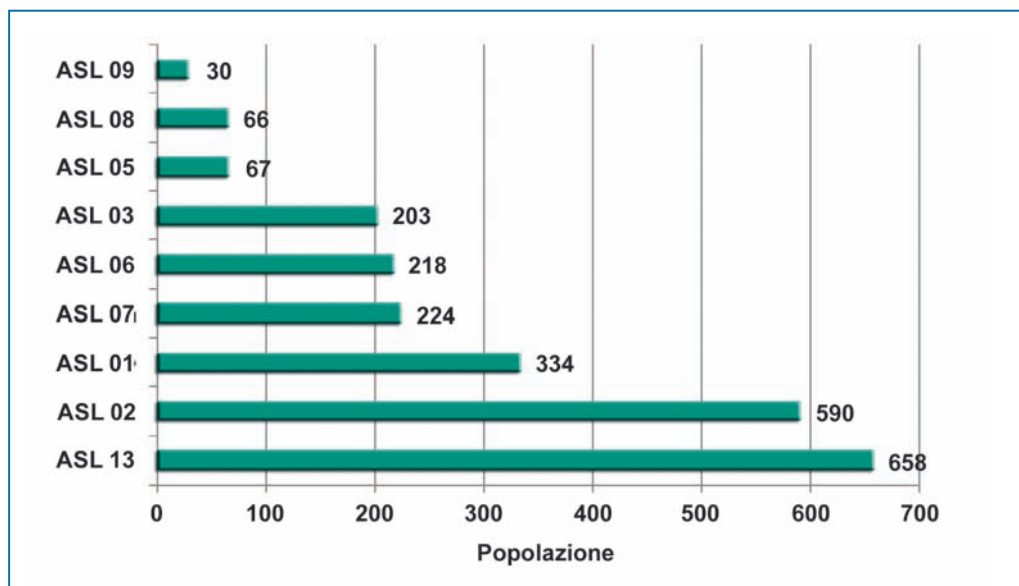
3.4 AREA 4: FOLLOW-UP POST-INTERVENTO

Nel periodo di riferimento luglio – dicembre 2007, sono state selezionate 2,390 donne sottoposte a intervento chirurgico e senza una recidiva nel periodo luglio 2008 – giugno 2009. La Figura 27 e la Figura 28 mostrano la distribuzione del campione per ASL d'appartenenza (quest'analisi non ha incluso la ASL 10) e fascia d'età. Ancora una volta entrambe le distribuzioni evidenziano una certa analogia rispetto a quanto trovato per le aree “Diagnostica clinica” e “Trattamento del tumore primitivo”.

FIGURA 27 - Follow-up post-intervento: Distribuzione dei casi selezionati, per ASL d'appartenenza (n=2,390)



La Tabella 8 illustra la frequenza degli esami diagnostici prescritti durante la fase di follow-up, in questa coorte di pazienti non affette da una recidiva nel medesimo periodo. Complessivamente, sono stati eseguiti 8,457 esami (in media 3.54 per paziente operata). Tali prestazioni possono essere considerate a elevato rischio d'inappropriatezza. Alla luce delle Linee Guida AIOM 2009, infatti, “non esiste un’evidenza che l’esecuzione di esami di routine quali esame emocrociometrico, profilo biochimico, radiografia del torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica, marcatori tumorali, possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore della mammella”. Come sempre, la valutazione da banche dati amministrative non porta a riflessioni definitive sul livello d'inappropriatezza, ma offre degli spunti per individuare delle criticità “macroscopiche” che richiedono poi un’analisi dettagliata del contesto che ha determinato la prescrizione di un dato test. È importante sottolineare che questa (teorica) inappropriatezza riguarda per lo più esa-

FIGURA 28 - Follow-up post-intervento: Distribuzione dei casi selezionati, per fascia d'età (n=2,390)

mi o indagini a costo unitario piuttosto basso. Mediamente 1 paziente su 5 effettua una scintigrafia ossea e 1 su 10 una tomografia assiale. Per fare un esempio, l'aggravio per scintigrafie ossee è pari a €76,237, cifra importante in valore assoluto, ma non particolarmente rilevante se messa in correlazione con l'ammontare delle risorse sanitarie allocate da una ASL per l'oncologia.

TABELLA 8 - Follow-up post-intervento: Frequenza degli esami di follow-up (n=2,390)

ASL (N donne operate)	Numero esami (N)	Numero esami per pz operata
Esami CEA e/o CA	4,400	1.84
Mammografia	1,780	0.74
Ecografia addominale	1,592	0.67
Scintigrafia ossea total body	472	0.20
Tomografia assiale computerizzata	213	0.09
Totale esami	8,457	3.54

*Nota: una paziente ha potuto effettuare più di un intervento.

4. CONCLUSIONI

di Sandro Barni, Luciano Isa, Nicola Pinelli

Il progetto INDEX è un esempio di come gli strumenti informativi a disposizione di una ASL possano essere opportunamente impiegati per ottenere informazioni sulla qualità del processo assistenziale, individuare le aree di eccellenza e quelle di miglioramento, e porre interventi correttivi per aumentare l'efficienza e ridurre, laddove possibile, gli sprechi.

Spesso la valutazione degli indicatori non è stata conclusiva, ma ciò non diminuisce il valore del progetto in sé. Le fonti di dati impiegate in quest'analisi consentono di individuare, in maniera rapida e poco costosa, potenziali aree di inappropriatazza, ad alto impatto clinico o assorbimento di risorse, che meritano un accurato approfondimento. Quest'approfondimento dev'essere mirato alla comprensione dei fattori "reali" che hanno determinato il risultato di *performance* sintetizzato dall'indicatore. In particolare, il responsabile della valutazione d'analisi ha il compito di escludere che l'eventuale valore distorto (o peggio, l'*outlier*) sia dovuto a un errore metodologico insito nella modalità di raccolta dati, nell'errata interpretazione di un criterio di inclusione/esclusione, nell'errata implementazione di una *query*.

La Tabella 1 elenca i principali risultati ottenuti nello studio, corredati da eventuali interventi o analisi di approfondimento (se applicabili).

In definitiva, è possibile affermare che le ASL della Lombardia sembrano avere, mediamente, una buona *performance* sia nell'area dello *screening* che del trattamento e gestione del carcinoma mammario, anche se esistono delle aree di miglioramento e di riduzione degli interventi inappropriati, specie nella diagnostica. I tempi d'attesa per l'intervento chirurgico di resezione del tumore e per l'inizio dei trattamenti chemioterapico, biologico, radioterapico non sono ancora pienamente soddisfacenti, anche se c'è ragione di credere che la *performance* sia comunque migliore di quella media nazionale. Esistono delle aree d'inappropriatazza economica e di possibile risparmio (e riallocazione di risorse) per il Servizio Sanitario Regionale, anche se questo specifico aspetto richiederebbe ulteriori approfondimenti e nuove analisi mirate a valutare con più attenzione il piano che ha determinato l'esecuzione di questi interventi. Da considerarsi un fenomeno piuttosto contenuto e con un impatto moderatamente basso sul budget della ASL.

Per il futuro, gli obiettivi di FIASO e CIPOMO, sono due: da un lato dar continuità al progetto, valutando nel corso del tempo la *performance* delle ASL attraverso indicatori sempre attuali; dall'altro, esportare questa *practice* in quelle ASL italiane che credano fortemente nel processo di valutazione della *performance* di ieri, per migliorare la *performance* di oggi e di domani.

TABELLA 1 - Studio INDEX: box delle conclusioni

N.	Risultato	Conclusioni/Raccomandazioni
1	Nelle ASL lombarde esaminate, il tasso grezzo di estensione, pari al 91%, è notevolmente più elevato rispetto al tasso medio Italiano (69%), e in linea con quello delle altre ASL del Nord (89%)	Consolidare questa tendenza e migliorare nelle ASL con performance inferiore alla media (ASL che hanno recentemente implementato lo screening "attivo")
2	Il tasso medio di adesione, pari al 56%, è in linea con quello italiano, anche se esiste una certa variabilità tra le ASL	Potenziare le campagne informative sullo screening oncologico in modo da raggiungere valori più elevati di adesione
3	Tutte le ASL esaminate sono in grado di garantire un tempo di attesa medio per l'esito negativo inferiore a 21 giorni (soglia individuata nelle LG europee). Il tempo d'attesa medio è pari a 15 giorni	Consolidare questa tendenza e valutare le cause che hanno determinato i tempi d'attesa <i>outliers</i>
4	Il tempo di attesa per l'esito positivo, pari a 19 giorni, è al di sotto del limite superiore di accettabilità stabilito dalle LG europee (28 giorni)	Consolidare questa tendenza e valutare le cause che hanno determinato i tempi d'attesa <i>outliers</i>
5	Il tasso di richiamo per approfondimenti post-mammografia è pari al 5%, più basso, e dunque migliore, rispetto agli standard italiani (8%)	Consolidare questa tendenza
6	Il tasso d'identificazione diagnostica è in linea con quello italiano (tra il 4 e il 5 ‰)	Consolidare questa tendenza
7	Potenziale area d'inappropriatezza (1) □ Nel 2008 sono stati eseguiti esami di tomo-scintigrafia globale corporea (PET) nei tre mesi precedenti all'intervento, per un totale di €113 mila (dato su 9 ASL)	Valutare con approfondimenti clinici se gli interventi erogati vadano considerati inappropriati
8	Potenziale area d'inappropriatezza (2) □ Nel 2008 sono stati eseguiti esami di risonanza magnetica nucleare (RMN) della mammella nei tre mesi precedenti all'intervento, per un totale di €44 mila (dato su 9 ASL)	
9	Potenziale area d'inappropriatezza (3) □ Nel 2008 sono stati eseguiti esami di tomografia assiale computerizzata (TAC) nei tre mesi precedenti all'intervento, per un totale di €12 mila (dato su 9 ASL)	
10	Circa 1 paziente su 4 ha ricevuto trattamento con chemioterapia o chemio-immunoterapia, nel primo semestre 2008 (dato su 6 ASL)	–
11	Il tempo medio trascorso tra l'intervento chirurgico e l'inizio della chemioterapia o chemio-immunoterapia è maggiore rispetto agli standard desiderati (59 vs. 35 giorni)	Attraverso un'analisi più dettagliata, comprendere se questo potenziale ritardo è la conseguenza di un problema organizzativo o rappresenta una scelta clinica (in quest'ultimo caso fornire un razionale della scelta)
12	Circa 1 paziente su 3 ha ricevuto trattamento radioterapico, nel primo semestre 2008 (dato su 8 ASL)	–
13	Il tempo medio trascorso tra l'intervento chirurgico e l'inizio della radioterapia è pari a 112 giorni	Attraverso un'analisi più dettagliata, comprendere se questo potenziale ritardo è la conseguenza di un problema organizzativo o rappresenta una scelta clinica (in quest'ultimo caso fornire un razionale della scelta)
14	È probabile che vengano eseguiti esami di <i>follow-up</i> con bassa evidenza di beneficio (marcatori tumorali, scintigrafie ossee, ecografie addominali, etc.) in pazienti che hanno concluso con successo la chemioterapia e/o radioterapia, e che non hanno avuto recidive dopo l'intervento di resezione del tumore primitivo	Approfondire quest'area di valutazione con studi ad-hoc

Postfazione

PDTA per la continuità delle cure e della presa in carico dei pazienti oncologici

di Valeria Tozzi*

Da molti anni l'oncologia, intesa come insieme di professionisti votati alla diagnosi e cura dei tumori e di strutture di offerta che organizzano risorse per erogare servizi per tale classe di bisogni, sta lavorando per garantire continuità di accesso e della presa in carico dei pazienti oncologici attraverso la conoscenza e la riformulazione di percorsi diagnostico terapeutici e assistenziali (PDTA)². Molte sono state le questioni che hanno visto l'oncologia protagonista di tali esperienze tra le quali si segnalano:

- il difficile equilibrio tra la contrazione delle risorse sia nella sanità pubblica sia in quella privata accreditata e le pressioni di una crescente domanda di servizi da parte dei pazienti;
- l'equità nell'accesso alle innovazioni diagnostiche e terapeutiche che hanno consentito negli ultimi anni di raggiungere traguardi di salute che solo nello scorso ventennio erano insperati;
- il rafforzamento all'interno della comunità professionale delle forme di integrazione con altre figure professionali per la diagnosi precoce della malattia, per l'integrazione multidisciplinare nei piani di presa in carico del paziente, per dare risposta a un insieme sempre più complesso di bisogni che toccano il fine vita e il supporto all'ambiente familiare.

Anche nei casi in cui la deontologia e l'etica professionale pongono il paziente al centro delle scelte gestionali ed organizzative, la presa in carico è in genere riferita a fasi specifiche dell'assistenza, quali il processo diagnostico, la cura, la riabilitazione (Livingston e Woods, 2004) che in molte realtà regionali appaiono frazionati tra più contesti aziendali. Risulta difficile definire in modo concreto cosa voglia dire la presa in carico del paziente in una rete di servizi che danno risposta a bisogni complessi come quelli oncologici, in quanto ciò richiede che da un lato vi sia la

² Il Cergas dell'Università Bocconi realizzò nel 2008 uno studio esplorativo finalizzato alla conoscenza dei PDTA per i pazienti con tumore colon rettile in sette strutture di offerta in Italia.

responsabilizzazione per le singole fasi assistenziali e dall'altro qualcuno che abbia una visione complessiva della appropriatezza di tutti i servizi e le prestazioni che sono offerti al paziente (Borras et al., 2009). Per conseguire tali obiettivi la comunità professionale e le istituzioni regionali si stanno orientando verso modelli di rete clinica specifici per la patologia (Tozzi et al., 2009). La presa in carico appare un principio di difficile applicazione, specialmente nel caso di condizioni di salute che richiedono un lungo periodo di assistenza, o addirittura illimitato, come nel caso dei pazienti oncologici.

Qualsiasi intervento sulla revisione dei modelli di presa in carico non può che partire da un bilancio rispetto alle risposte di salute che vengono garantite ai pazienti in ogni singola fase del loro percorso. In tale prospettiva appare prezioso il contributo che CIPOMO e FIASO promuovono nella valutazione degli standard di PDTA riscontrabili nel territorio lombardo per la presa in carico delle pazienti con tumore alla mammella.

Emerge un patrimonio di informazioni che evidenziano molteplici aree di miglioramento accanto a successi diagnostici e terapeutici:

- i tempi di erogazione delle prestazioni: per 1,941 pazienti il tempo medio all'intervento chirurgico è di 81.10 giorni. La percentuale di pazienti che sono state operate entro 30 giorni dalla data di mammografia (che ha fornito un riscontro positivo e l'eleggibilità all'intervento chirurgico) è stata pari al 26.48%. Per l'avvio della terapia farmacologica soltanto il 19.60% delle pazienti ha iniziato il trattamento entro il primo mese dall'intervento.
- Criticità legate all'allineamento professionale: a) le ASL con i tassi di richiamo per approfondimento diagnostico dopo la mammografia non hanno sempre il tasso grezzo d'identificazione diagnostica di cancro invasivo (casi positivi/casi totali) più alto (in tal senso si osservi il confronto tra l'ASL di Lodi e quella di Pavia, quasi il doppio); b) diversa distribuzione delle mastectomie (nel territorio pavese la percentuale è del 23%, mentre a Como il 34%).
- Aree di recupero di appropriatezza: la Tabella 6 indica un consumo di risorse tra mammografia e intervento che merita di essere conosciuto nello specifico.

Conoscere gli standard dei PDTA è la condizione di fondo per ripensare e riconcettualizzare i modelli di presa in carico. Con questo studio, il primo passo appare concluso. Si apre la stagione della revisione e "manutenzione ordinaria" dei PDTA per ciascuna Azienda chiamata a erogare mix più o meno ampi di servizi per la prevenzione, diagnosi, terapia e follow up del tumore alla mammella.

**Docente Cergas e SDA Bocconi*

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). Global Burden of Disease, 2004. Citazione tratta dal sito: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81
3. Globocan 2008: Fast Stats. Disponibile sul sito: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
4. Reparto di Epidemiologia dei tumori - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità (ISS). Banca dati Tumori: Disponibile sul sito: http://www.tumori.net/it3/banca_dati/query.php
5. Associazione Italiana Registri Tumori: I tumori in Italia. Rapporto 2011. Disponibile sul sito: <http://www.registritumori.it/cms/Rapp2011>
6. Crocetti E; AIRTUM Working Group. I numeri dell'Airtum: la prospettiva di sopravvivenza cambia nel tempo. *Epidemiol Prev* 2008;32:136
7. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J: Measuring quality of life in oncology: is it worthwhile? Part I. Meaning, purposes, and controversies. *Eur J Cancer Care* 1996, 5:159-167
8. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR: How quality of life data contribute to our understanding of cancer patients' experiences? A study of patients with lung cancer. *Quality of Life Research* 2003, 12:157-166
9. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR: Quality of life in patients with lung cancer: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001, 31:233-240
10. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Aug 29;27:32
11. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida sulle neoplasie della mammella. Archivio 2009. Disponibile sul sito: <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Archivio+2009/1,4141,1>
12. Becker H, Kang SJ, Stuijbergen A. Predictors of quality of life for long-term cancer

- survivors with preexisting disabling conditions. *Oncol Nurs Forum*. 2012 Mar;39(2):E122-31
13. Park BW, Lee S, Lee AR, Lee KH, Hwang SY. Quality of Life Differences between Younger and Older Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer*. 2011 Jun;14(2):112-8
 14. Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR. Cancer-related chronic pain: examining quality of life in diverse cancer survivors. *Cancer*. 2011 May 1;117(9):1994-2003. doi: 10.1002/cncr.25761
 15. Albuquerque K, Tell D, Lobo P, Millbrandt L, Mathews H, Witek-Janusek L. Impact of partial versus whole breast radiation therapy on fatigue, perceived stress, quality of life and natural killer cell activity in women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2012 Jun 18;12(1): 251
 16. Kawaguchi T, Iwase S, Koinuma M, Onodera Y, Takeuchi H, Umeda M, Matsunaga T, Unezaki S, Nagumo Y. Determinants affecting quality of life: implications for pharmacist counseling for patients with breast cancer in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(1):59-64
 17. Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, O'Shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, Blackwell KL, Burstein HJ. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2582-90
 18. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE: Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 95:279-293
 19. Elder EE, Brandberg Y, Bjorklund T, Rylander R, Lagergren J, Jurell G, Wickman M, Sandelin K: Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast* 2005, 14:201-208
 20. Riccardi A, Tinelli C, Brugnattelli S, Pugliese P, Giardina V, Giordano M, Danova M, Richetti A, Fava S, Rinaldi E, Fregoni V, Trotti G, Poli A: Doubling of the epirubicin dosage within the 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide regimen: a prospective randomized, multicentric study on antitumor effect and quality of life in advanced breast cancer. *Int J Oncol* 2000, 16:769-776
 21. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, Hirschmann WD, Bodenstern H, Oberhoff C, Fischer JT, Schulze M, Clemens M, Andreesen R, Mahlke M, Konig M, Scharl A, Fehnle K, Kaufmann M: Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. *Ann Oncol* 2002, 13:1717-1729

22. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M, Bergstrom B: Improved quality of life after longterm treatment with bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004, 40:1704-1712
23. Hudis CA, Vogel CL, Gralow JR, Williams D: Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life. *Clin Breast Cancer* 2005, 6:132-142
24. Fraser SCA, Ramirez AJ, Ebbes SR, Fallowfield LJ, Dobbs HJ, Richards MA, Bates T, Baum M: A daily diary for quality of life measurement in advanced breast cancer trials. *Br J Cancer* 1993, 67:341-346
25. Seidman AD, Portenoy R, Yao TJ, Lepore J, Mont EK, Kortmansky J, Onetto N, Ren L, Grechko J, Beltangady M, et al.: Quality of life in phase II trials-A study of methodology and predictive value in patients with advanced breast cancer treated with paclitaxel, plus granulocyte colony stimulating factor. *J Natl Cancer Inst* 1995, 187:1316-1322
26. Cotton SP, Levine EG, Fitzpatrick CM, Dold KH, Targ E: Exploring the relationship among spiritual well-being, quality of life, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psycho-Oncol* 1999, 8:429-438
27. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Mattes ML, Trehan S, Robinson CB, Tewfik F, Roman SL: Adjusting to life after treatment: distress and quality of life following treatment for breast cancer. *Br J Cancer* 2007, 97:1625-1631
28. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E: Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 80:39-48
29. Massacesi C, Sabbatini E, Rocchi MB, Zepponi L, Rossini S, Pilone A, Burattini L, Pezzoli M: Effects of switching from tamoxifen to anastrozole on tamoxifen-related endocrine symptoms and quality of life. *Am J Cancer* 2006, 5:433-440
30. Malinowszky KM, Gould A, Foster E, Cameron D, Humphreys A, Crown J, Leonard RC: Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer. *Br J Cancer* 2006, 95:1626-1631
31. Atkins L, Fallowfield LJ: Fallowfield's Sexual Activity Questionnaire in women with and without and at risk of cancer. *Menopause Int* 2007, 13:103-109
32. Pumo V, Milone G, Iacono M, Giuliano SR, Di Mari A, Lopiano C, Bordonaro S, Tralongo P: Psychological and sexual disorders in long-term breast cancer survivors. *Cancer Manag Res.* 2012;4:61-5
33. Valenti M, Porzio G, Aielli F, Verna L, Cannita K, Manno R, Masedu F, Marchetti P, Ficorella C: Physical exercise and quality of life in breast cancer survivors. *Int J Med Sci.* 2008 Jan 15;5(1):24-8

34. Wilking N, Bergh J, Jonsson B, Kossler I, Martin M, Normand C, Reed L, Widdershoven G. A review of breast cancer care and outcomes in 18 countries in Europe, Asia, and Latin America. Ottobre 2009. Disponibile sul sito: www.comparatorreports.se
35. Campbell JD, Ramsey SD. The costs of treating breast cancer in the US: a synthesis of published evidence. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(3):199-209
36. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ*. 2007 Mar;8(1):5-15
37. S. Mäklin, P. Rissanen. Kostnader för cancer. Cancerorganisationernas publikationer 2006, 2006
38. Analyse économique des coûts du cancer en France. Institute National du Cancer, 2007
39. Federal Health Monitoring Germany. [Online at: www.gbe.bund.de, Accessed August 2009]
40. Mantovani LG., Fornari C., Madotto F., Riva M., Chiodini V., Ferrario M., Merlino L., Zocchetti C., Cesana G.. "Cost and outcomes after first acute myocardial infarction: study on 12049 individuals using administrative databases". Abstract accettato a ISPOR 14th Annual International Meeting (Orlando-Florida 26-20 Maggio 2009)
41. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponibile sul sito: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
42. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003 Apr 7;88(7):1047-53
43. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer*. 1989 May 1;63(9):1816-22
44. Teh W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer*. 1998 Mar;34(4):449-50
45. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York (NY): Springer; 2002
46. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, DeLahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):1999-2009
47. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 1;127(11):1013-22
48. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence

- after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1615-20
- 49 Bryant J, Land S, Allred C et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12: S9-S24, 2003
 - 50 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000
 51. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233-41
 52. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:19-25
 53. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:15-8
 54. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG; American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1539-69
 55. Peto R, Davies C. on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women preliminary results. San Antonio Breast Cancer Symposium 2007 Abstr 48
 56. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2
 57. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747-57

58. De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, Lorusso V, Paradiso A, D'Aprile M, Pistilucci G, Farris A, Sarobba MG, Palazzo S, Manzione L, Adamo V, Palmeri S, Ferrau F, Lauria R, Pagliarulo C, Petrella G, Limite G, Costanzo R, Bianco AR; GOCSI Cooperative Group. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):467-74
59. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Cussac AL, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2474-81
60. U. Nitz, J. B. Huober, B. Lisboa, N. Harbeck, H. Fischer, V. Moebus, G. Hoffmann, D. Augustin, E. Weiss, W. Kuhn, West German Study Group /AGO-Mamma. Interim results of Intergroup EC-Doc Trial: A randomized multicenter phase III trial comparing adjuvant CEF/CMF to EC- docetaxel in patients with 1-3 positive lymph nodes. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 515)
61. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84
62. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomsen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greaorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72
63. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):5091-7
64. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor

- markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1865-78
65. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Dati demografici. Disponibile sul sito: <http://demo.istat.it/>
 66. Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie e Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle province Autonome. Osservatorio Nazionale Screening: Ottavo rapporto. Anno 2009
 67. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition –summary document. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):614-22

Finito di stampare nel mese di settembre 2012
dalla tipografia "Grafica Ripoli" - Tivoli

**LO STUDIO È STATO RESO POSSIBILE
GRAZIE AD UN CONTRIBUTO
NON CONDIZIONANTE DI ROCHE SpA**

