

MATERIALI E METODI

Principi generali per la scelta degli indicatori

I principi guida nella scelta degli indicatori e nella definizione operativa del calcolo degli stessi sono stati:

- il fondamento scientifico (*validità clinica*);
- la potenziale capacità degli interventi di migliorare la qualità dell'assistenza e gli *outcome* della malattia (*validità predittiva*);
- la possibilità di misurare gli indicatori a partire dalle fonti informative correnti di Regione Lombardia (*fattibilità*).

Validità clinica. È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura medica relativa ai tumori del colon e del retto. In particolare, sono state raccolte le evidenze provenienti dalla letteratura scientifica e dalle linee guida nazionali e internazionali in merito alle procedure per la diagnosi, il trattamento e il follow-up di queste neoplasie, e sono stati valutati i sistemi di indicatori specifici già sviluppati in altri contesti. Sono stati inclusi nella valutazione del processo diagnostico-terapeutico solo gli indicatori che misurano una procedura diagnostica o terapeutica la cui efficacia clinica è dimostrata scientificamente. Inoltre, si è cercato di sviluppare un sistema coerente di indicatori in grado di coprire l'intero processo diagnostico-terapeutico e di follow-up delle neoplasie del colon e del retto, che sono state trattate separatamente.

Validità predittiva. Sono stati selezionati solo gli indicatori che rilevano un processo importante dal punto di vista clinico, la cui ottimizzazione può modificare qualità delle cure e *outcome* della malattia.

Fattibilità. La fattibilità di calcolo dell'indicatore è stata valutata a partire dai flussi sanitari correnti mediante combinazione di più fonti e di codici specifici relativi alle procedure da rilevare; l'attendibilità dei codici di procedura utilizzati è stata validata dai Nuclei Operativi di Controllo (NOC) della ASL Milano 2. I dati necessari per il calcolo dell'indicatore devono essere ricavabili dai flussi sanitari correnti senza necessità di revisione delle cartelle cliniche o di altri referti medici.

Il processo di costruzione di indicatori che misurino la distanza tra le linee guida prodotte a livello nazionale e internazionale, basate su *gold standard* di trattamento derivati da studi clinici controllati, e la pratica corrente deve però rispondere ad alcuni requisiti fondamentali:

- la definizione di caso deve essere basata su criteri solidi e riproducibili;
- i casi devono essere rappresentativi della popolazione e non devono essere il risultato di alcuna procedura di selezione;
- devono essere considerati esclusivamente soggetti portatori di un'unica neoplasia, quindi non affetti da una molteplicità tumorale (al fine di non confondere i percorsi di due o più neoplasie, considerando che ciò che è appropriato per una può non esserlo per un'altra);
- gli indicatori devono essere riferiti a dati quanto più recenti possibile;
- il calcolo dell'indicatore deve essere relativamente semplice e non deve richiedere la revisione sistematica di cartelle cliniche;
- l'indicatore deve includere informazioni sull'intero percorso diagnostico-terapeutico non omettendo alcuna parte del segnale necessario alla sua costruzione.

Sono state, quindi, valutate le caratteristiche metodologiche dell'indicatore (riproducibilità, accuratezza, potenziali *bias*). Dapprima, sono stati stimati gli indicatori selezionati ed è stata valutata la riproducibilità dell'indicatore nei complessivi tre anni e per ciascun anno in esame, ricercando le cause di un'eventuale variabilità eccessiva dell'indicatore e di migliorarne, ove possibile, le procedure di calcolo modificando i codici utilizzati o la finestra temporale dei processi rilevati. Sono stati valutati potenziali *bias* nel calcolo degli indicatori e i fattori confondenti, in modo da rilevare gli stessi e applicare le opportune correzioni durante l'analisi statistica.

Processo di validazione con i clinici

Le schede analitiche per ciascun indicatore sono condivise con i membri dei DIPO delle ASL Milano 1 e Milano 2, con il fine di implementare la discussione degli aspetti principali, in particolare la lettura da parte dei clinici.

La valutazione dei contenuti e delle conclusioni è stata oggetto di riunioni di condivisione. Al fine di ottenere una valutazione esterna, è stato identificato un gruppo ristretto di clinici che ha operato nella medesima maniera condividendo le proprie valutazioni in una riunione estesa agli oncologi dell'area di studio e ai referenti regionali delle associazioni scientifiche e delle reti di patologia.

Definizione e descrizione della coorte

La coorte analizzata include tutti i tumori del colon e del retto incidenti nel periodo 2007-2009 rilevati dal Registro Tumori delle ASL della Provincia di Milano, che complessivamente copre una popolazione di circa 1,7 milioni di abitanti. Tutti i casi con tumori multipli sono stati esclusi dalla coorte, al fine di analizzare i casi con sola diagnosi di tumore del colon e del retto. La non inclusione di neoplasie multiple permette, infatti, la valutazione del percorso diagnostico-terapeutico specifico della neoplasia in esame, evitando di confonderlo con quelli delle neoplasie maligne concomitanti. Lo stato in vita è stato ricostruito utilizzando l'Anagrafe degli assistiti regionale (che provvede alla sincronizzazione di tutte le informazioni anagrafiche e dello stato in vita con l'Anagrafe del Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF), depositario delle informazioni anagrafiche individuali corrette) e i Registri Nominativi delle Cause di Morte (ReNCam) delle due ASL, che codificano le schede di morte ISTAT e conservano le informazioni in archivi specifici.

Flussi utilizzati per la costruzione degli indicatori

Per la costruzione degli indicatori è stato fatto un uso integrato delle fonti informative sanitarie informatizzate correnti. La disponibilità di fonti informative sanitarie di buona qualità e completezza su un'ampia base territoriale, come quella delle ASL, consente di

tracciare tutto il percorso assistenziale nei sistemi informativi sanitari utilizzando tutte le fonti informative disponibili e non basandosi esclusivamente sul flusso delle dimissioni ospedaliere: il ricovero, specialmente nel percorso del paziente oncologico, è tuttora parte importante, ma proporzionalmente piccola rispetto, per esempio, alla numerosità degli accessi in regime ambulatoriale. Inoltre, il trattamento farmacologico dei tumori è ormai un'informazione facilmente reperibile, perché la terapia medica oncologica è presente con un dettaglio elevato nei file della farmaceutica che rendicontano i farmaci ad alto costo (File F).

Sono state utilizzate, quindi, tutte le fonti disponibili con lo scopo di tracciare l'intero percorso assistenziale e di utilizzare più fonti informative indipendenti. Il percorso di diagnosi, trattamento e follow-up del paziente viene effettuato ormai solo in minima parte in regime di ricovero ordinario e *day hospital*. Il miglioramento delle cure consentito dall'evoluzione tecnologica e le misure di contenimento e razionalizzazione della spesa sanitaria hanno portato a una progressiva traslazione di molti trattamenti dal ricovero ospedaliero al regime ambulatoriale: ne sono esempio paradigmatico i trattamenti radioterapici e chemioterapici, di fatto scomparsi dalle prestazioni di ricovero per essere erogati come macroattività ad alta complessità in regime ambulatoriale. Non includere nella costruzione di un indicatore i flussi delle prestazioni ambulatoriali e delle prescrizioni farmaceutiche impedisce di disporre di informazioni complete, se non addirittura non permette di misurare alcunché di significativo.

Schede di dimissione ospedaliera

La scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è uno strumento per la raccolta delle informazioni relative a ogni paziente dimesso da istituti di ricovero pubblici e privati accreditati e costituisce una rappresentazione sintetica della cartella clinica secondo uno schema standardizzato. La Lombardia gestisce un database di queste schede già dagli anni Settanta. Il flusso sanitario corrente è quello istituito a livello nazionale con DM 26.7.1993 (Disciplina del flusso informativo sui dimessi degli istituti di ricovero pubblici e privati) dopo istituzione della scheda di dimissione ospedaliera (DM 28.12.1991). A partire dal 1995, con l'introduzione del sistema di remunerazione a prestazione (DRG), la completezza e la qualità dei dati contenuti in questo flusso informativo sono decisamente migliorate. I

campi fondamentali per il calcolo degli indicatori presenti in questo rapporto sono rappresentati dalla diagnosi principale, ovvero la condizione che ha richiesto il maggior consumo di risorse del ricovero, dai cinque campi di diagnosi secondaria e dai sei campi degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Tutti questi campi sono codificati secondo la Classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche (versione italiana della ICD-9-CM), che traduce in codici alfanumerici le patologie, i trattamenti e le procedure diagnostiche. Inoltre, per ciascuno degli interventi terapeutici/diagnostici è disponibile la data di erogazione della prestazione. Per il calcolo degli indicatori sono state utilizzate tutte le SDO delle due ASL dal 2006 al 2011 (**tabella 1**), inserite in un unico database sottoposto a verifica anagrafica mediante l'Anagrafe degli assistiti regionale, da cui sono stati eliminati i record doppi dovuti all'inclusione dei consumi e della produzione delle due ASL, che, essendo confinanti, condividono i fenomeni di migrazione sanitaria. Le SDO rappresentano comunque una fonte informativa fondamentale e sono state utilizzate nel calcolo della maggior parte degli indicatori mediante la selezione dei codici di diagnosi e/o trattamento specifici di ciascun indicatore.

Prestazioni ambulatoriali

Questo flusso, istituito nel 1996, contiene le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogate a cittadini non ricoverati. Ogni prestazione viene codificata secondo la classificazione ICD-9-CM, analogamente a quanto avviene per le SDO. Dal momento che le prestazioni sono soggette a tariffazione regionale, i relativi codici ICD sono stati raggruppati in 38 branche specialistiche e, per facilitare l'estrazione, invece del codice specifico di procedura

è stata utilizzata, ove possibile, la branca definita nel tariffario regionale 2011.

Per il calcolo degli indicatori sono state utilizzate tutte le prestazioni ambulatoriali contenute nel flusso delle due ASL dal 2006 al 2011, inserite in un unico database sottoposto a verifica anagrafica mediante l'Anagrafe degli assistiti regionale e da cui sono stati eliminati i record doppi derivati dall'inclusione sia dei consumi sia della produzione delle due ASL, che, essendo confinanti, condividono i fenomeni di migrazione sanitaria.

Questo flusso è stato utilizzato per identificare, mediante la branca ministeriale, le prestazioni di radioterapia (024) per il tumore del retto e di diagnostica per immagini (008) per entrambe le sedi tumorali. Mediante i codici ICD specifici sono state identificate le prestazioni endoscopiche, il dosaggio del sangue occulto nelle feci (FOBT), la chemioterapia, i dosaggi dei marker e gli esami istologici.

Farmaceutica territoriale

Il flusso informativo della farmaceutica territoriale, disponibile dal 1999, rileva le erogazioni a carico del SSN di medicinali da parte delle farmacie territoriali a seguito della presentazione di ricetta medica. Sono, pertanto, esclusi i farmaci acquistati direttamente dal cittadino, anche se rimborsabili dal SSN, i farmaci di fascia C e i galenici.

I farmaci sono classificati mediante il sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), raccomandato dall'OMS, che identifica in maniera univoca ciascun principio attivo mediante cinque livelli di classificazione. Il primo livello classifica la molecola in base a uno dei 14 gruppi anatomici principali, il secondo (numero a 2 cifre) il gruppo terapeutico principale, il terzo (lettera dell'alfabeto) il sottogruppo terapeutico-farmacologico, il

Anno ricovero	Totale			Ordinari			Day Hospital		
	soggetti n.	ricoveri n.	rapporto	soggetti n.	ricoveri n.	rapporto	soggetti n.	ricoveri n.	rapporto
2006	204.610	328.019	1,60	170.296	231.872	1,36	34.314	96.147	2,80
2007	156.616	304.058	1,94	136.804	231.162	1,69	19.812	72.896	3,68
2008	138.689	301.815	2,18	120.837	230.423	1,91	17.852	71.392	4,00
2009	127.039	299.676	2,36	110.372	230.031	2,08	16.667	69.645	4,18
2010	102.691	273.760	2,67	88.971	212.548	2,39	13.720	61.212	4,46
2011	79.326	232.224	2,93	67.209	182.296	2,71	12.117	49.928	4,12

Tabella 1. Distribuzione dei ricoveri nel periodo 2006-2011.

quarto (lettera dell'alfabeto) il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologico e il quinto (numero di due cifre) distingue la sostanza chimica.

Per il calcolo degli indicatori sono state utilizzate tutte le prescrizioni di farmaci contenute nella farmaceutica territoriale delle due ASL dal 2006 al 2011, inserite in un unico database sottoposto a verifica anagrafica mediante l'Anagrafe degli assistiti regionale e da cui sono stati eliminati i record doppi derivati dall'inclusione sia dei consumi sia della produzione delle due ASL, che, essendo confinanti, condividono i fenomeni di migrazione sanitaria.

File F

Questo flusso informativo, denominato File F, è stato istituito nel 2004 come strumento di monitoraggio, controllo e finanziamento della somministrazione dei farmaci per uso ospedaliero (fascia H) al di fuori del regime di ricovero (farmaci distribuiti per l'avvio e la pro-

secuzione della terapia domiciliare), dei farmaci non registrati, dei farmaci per le malattie rare, dei farmaci erogati in regime ambulatoriale, dei farmaci somministrati a stranieri e di quelli distribuiti agli istituti penitenziari. Dal 2006 contiene anche i farmaci oncologici innovativi ad alto costo forniti in *day hospital* (tipologia 5). La lista dei farmaci, concordata tra oncologi, farmacisti ospedalieri e Direzione Regionale Salute, viene aggiornata periodicamente. Anche in questo flusso i farmaci sono codificati mediante la classificazione ATC dell'OMS.

Per il calcolo degli indicatori sono state utilizzate tutte le prescrizioni di farmaci contenute nel flusso del File F delle due ASL dal 2006 al 2011, inserite in un unico database sottoposto a verifica anagrafica mediante l'Anagrafe degli assistiti regionale e ripulito dai duplicati, analogamente agli archivi precedentemente descritti.

Il File F è stato utilizzato, mediante i codici ATC

Nome dataset	Fonte	Codici utilizzati per l'estrazione
1 FOBT	Ambulatoriale	90214
2 Endoscopia	Ambulatoriale	4523*, 4524, 4525, 4542, 45431, 46851, 4823, 4824*, 48292, 4835, 4921, 4923, 4931, 91413, 91414, 91421, 91422
	SDO	4523, 4524, 4525, 4526, 4527, 4528, 4529, 4542, 4543, 4549, 4685, 4823, 4824, 4829, 4836, 4922, 4923, 4929, 4931
3 Diagnostica per immagini	Ambulatoriale	Branca ministeriale: 008 RADIOLOGIA DIAGNOSTICA
	SDO	87*, 88* intervento 1 - intervento 6
4 Antigene carcinoembrionario (CEA)	Ambulatoriale	90563
5 Marcatori tumorali	Ambulatoriale	90551, 90552, 90553, 90554, 90555, 90561, 90562, 90564
6 Istologia	Ambulatoriale	4523, 4525, 48241
	SDO	4525, 4527
7 Colostomia	SDO	460*, 461*, 462*, 463*, 464*, 465* intervento 1 - intervento 6 V553, 5696 in diagnosi principale
8 Occlusione intestinale e peritonite	SDO	560*, 567* in diagnosi
9 Fistola	SDO	56981, 9986, 5961, 5991, 6191, 566 in diagnosi 4463, 4674, 4676, 4873, 4893, 5684, 5783, 5784, 5843, 6762, 6942, 7072, 7073, 7074, 7075 intervento 1 - intervento 6
10 Tromboembolia	SDO	4151, 444, 452, 453, 557, 6719 in diagnosi
11 Terapia medica oncologica	Ambulatoriale	9925
	File F	Codici ATC che iniziano con L01
	SDO	V581 in diagnosi principale o nella prima diagnosi secondaria 9925, 9928 intervento 1 - intervento 6
12 Terapia medica oncologica ad alto costo	File F	Tipologia 5
13 Specifici per tumore del retto		
14 Ecoendoscopia anorettale	Ambulatoriale	88797, 88798, 48292, 48241
15 Radioterapia	Ambulatoriale	Branca ministeriale 024 RADIOTERAPIA
	SDO	V580, 922* in diagnosi principale o nella prima diagnosi secondaria

Tabella 2. Elenco fonti, per indicatore.

		2006	2007	2008	2009	2010	2011	Totale
FOBT	n. %	54.964 10,24	84.001 15,65	90.135 16,79	98.378 18,32	10.8362 20,18	101.056 18,82	536.896
Endoscopia	n. %	29.753 14,08	33.697 15,95	35.292 16,70	37.246 17,63	38.687 18,31	36.617 17,33	211.292
Diagnostica per immagini	n. %	30.7728 15,00	322.877 15,73	339.661 16,55	359.059 17,50	370.612 18,06	352.045 17,16	2.051.982
CEA	n. %	61.726 15,16	64.589 15,86	69.487 17,07	69.702 17,12	71.396 17,54	70.243 17,25	407.143
Marcatori tumorali	n. %	64.318 14,92	68.111 15,80	73.406 17,03	73.970 17,16	76.274 17,70	74.937 17,39	431.016
Colostomia	n. %	721 15,12	796 16,70	745 15,63	885 18,57	853 17,89	767 16,09	4.767
Occlusione intestinale e peritonite	n. %	2.551 17,10	2.488 16,68	2.492 16,70	2.609 17,49	2.516 16,87	2.262 15,16	14.918
Fistola	n. %	952 16,37	971 16,69	893 15,35	1.043 17,93	1.007 17,31	951 16,35	5.817
Tromboembolia	n. %	1.671 16,18	1.726 16,71	1.564 15,14	1.763 17,07	1.900 18,40	1.703 16,49	10.327
Terapia medica oncologica	n. %	45.581 13,14	56.315 16,24	58.711 16,93	63.697 18,37	61.908 17,85	60.601 17,47	346.813
Terapia medica oncologica ad alto costo	n. %	– –	7.476 18,56	9.462 23,49	13.082 32,47	10.268 25,49	– –	40.288
Ecoendoscopia anorettale	n. %	49.449 23,96	50.036 24,25	51.649 25,03	55.228 26,76	– –	– –	206.362
Radioterapia	n. %	9.062 10,44	9.553 11,00	10.755 12,39	11.318 13,04	22.971 26,46	23.160 26,68	86.819

Tabella 3. Distribuzione per anno dei 13 flussi elementari utilizzati.

specifici, sia per individuare prestazioni di chemioterapia (codice ATC L01*: antineoplastici) non eseguite in regime di ricovero, sia per individuare, mediante l'elenco dei codici ATC definiti come tipologia 5, l'utilizzo di farmaci oncologici innovativi ad alto costo sottoposti a monitoraggio. La lista dei farmaci della tipologia 5 utilizzata tiene conto delle modifiche nel tempo, includendo tutti i codici progressivamente sottoposti a monitoraggio.

Banca Dati Assistiti

La Banca Dati Assistiti (BDA), disponibile a livello regionale dal 2004, nasce dall'integrazione di più flussi già esistenti (SDO, esenzioni, prestazioni farmaceutiche, File F e prestazioni ambulatoriali) ed è finalizzata alla classificazione di ogni singolo assistito relativamente alle principali patologie croniche mediante la combinazione di codici specifici presenti nei vari flussi. I soggetti vengono assegnati alle singole categorie patologiche sulla base di: consumo, oltre una soglia definita (consumo non sporadico), di farmaci di una determi-

nata categoria individuata mediante il codice ATC; presenza nelle SDO di DRG e codici ICD di diagnosi specifiche; codici specifici di esenzione.

La BDA, quindi, oltre a contenere i dati anagrafici ed economici relativi agli assistiti, contiene una sezione con informazioni di tipo epidemiologico costituita da 12 diversi gruppi di patologie croniche. La BDA permette, perciò, di classificare agevolmente i soggetti con cronicità multiple. E' stata utilizzata per determinare la presenza e il numero di comorbidità per ciascun caso di tumore di colon e retto.

Tramite le fonti sopra elencate di ciascuna ASL sono stati costruiti dataset riportati nella **tabella 2**. Al fine di calcolare ciascun indicatore, le informazioni contenute in ciascun dataset sono state utilizzate associando con procedura di *record linkage* deterministico, mediante il codice fiscale, la coorte dei casi incidenti e i dataset descritti nella tabella, secondo le procedure di calcolo specifiche riportate nelle schede relative a ciascun indicatore. La **tabella 3** mostra la distribuzione per anno dei 13 flussi elementari utilizzati.

Definizione dei raggruppamenti di indicatori

Sono stati calcolati 26 indicatori per il tumore del colon e 24 per il tumore del retto, per un totale di 50 indicatori. Per ciascuna sede tumorale gli indicatori sono stati suddivisi in quattro categorie, ciascuna relativa a una fase del percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up del paziente.

I diversi gruppi presentano caratteristiche comuni per quanto riguarda le modalità di calcolo, che riasumiamo di seguito.

Indicatori di diagnosi

Tutti gli indicatori di diagnosi si riferiscono all'intera coorte e indagano la finestra temporale dei sei mesi precedenti la diagnosi, come riportata dai registri tumori delle due ASL; quando opportuno, essi valutano anche le procedure effettuate nel mese successivo, in quanto considerate ancora parte del percorso di stadiazione preoperatoria.

L'indicatore che valuta il dosaggio del sangue occulto nelle feci (FOBT) effettuato nel programma di screening organizzato include i pazienti della fascia di età 50-69, come previsto dai protocolli di riferimento.

Indicatori di trattamento chirurgico

Questi indicatori presentano sia un denominatore sia una finestra temporale attorno all'intervento chirurgico principale. Come intervento principale e relativa data dell'intervento è stata considerata la colectomia totale (codice 45.8) per il tumore del colon, la resezione del retto per via addominoperineale e l'eviscerazione pelvica con rimozione di retto e sigma (codici 48.5 e 68.8) per il tumore del retto. Per i pazienti non sottoposti a interventi di resezione totale sono stati utilizzati i codici delle resezioni segmentarie del colon e del retto con le relative date di esecuzione. Nello specifico, i codici utilizzati sono stati:

- per il colon: 45.71, 45.72, 45.73, 45.73, 45.74, 45.75, 45.76, 45.79, 46,04, 45.52;
- per il retto: 48.41, 48.49, 48.61, 48.62, 48.63, 48.64, 48.65, 48.69, 48.3, 48.99.

Per alcuni indicatori chirurgici, come la chemioterapia e la radioterapia neoadiuvante nei tumori del retto, è stata considerata la finestra temporale dei 3 mesi antecedenti all'intervento chirurgico, mentre per altri indicatori che valutavano il periodo postoperatorio,

come la comparsa di occlusione o di peritonite, sono stati valutati i -2/+3 mesi successivi all'intervento. Per l'interpretazione, è quindi necessaria un'attenta lettura della scheda relativa a ciascun indicatore.

Indicatori di trattamento medico

Gli indicatori relativi all'uso di radioterapia e terapia medica oncologica si riferiscono all'intera coorte e valutano l'arco temporale dei 3 mesi successivi all'intervento chirurgico principale.

Indicatori specifici sono stati calcolati per i tumori del colon in stadio II e III.

L'indicatore relativo agli effetti collaterali ematologici in corso di terapia medica oncologica è relativo a tutti i pazienti sottoposti a terapia medica oncologica, operati e non, e si riferisce ai 18 mesi successivi all'inizio della terapia medica oncologica.

Indicatori di follow-up

Nel calcolo di tutti gli indicatori di follow-up sono stati esclusi sia dal denominatore sia dal numeratore i pazienti in stadio metastatico.

Inoltre, tali indicatori si riferiscono ai pazienti operati, dal momento che il follow-up dei non operati è caratterizzato da protocolli specifici, diversi sia per tipologia di esami sia per tempistiche da quelli previsti per i pazienti operati per tumore di colon e retto. La finestra temporale esplorata è di un anno rispetto all'intervento.

Analisi dei potenziali confondenti

Per i tumori di colon e retto, così come per molte altre patologie croniche, esistono numerosi fattori individuali, quali l'età e lo status socioeconomico, e fattori legati all'organizzazione di un sistema sanitario e dei suoi erogatori che possono influenzare da un lato l'accesso alle prestazioni diagnostico-terapeutiche, dall'altro il tipo di percorso di diagnosi, cura e follow-up effettuato da ciascun paziente.

Per cercare di comprendere fenomeni così complessi, che possono essere condizionati da numerose variabili, e non giungere a valutazioni grossolane, è opportuno cercare di individuare, misurare e introdurre nell'analisi una molteplicità di fattori predittivi del valore degli indicatori per valutarne il peso effettivo. E' necessario tener conto dei suddetti fattori nelle valutazioni delle strutture eroganti quando

essi sono diversamente distribuiti in relazione alle strutture stesse.

Di seguito, per ciascuna sede tumorale vengono analizzate le relazioni presenti tra alcuni di questi fattori.

Età alla data di incidenza

L'età del paziente alla diagnosi influenza il percorso diagnostico e terapeutico sia nel tumore del colon sia in quello del retto.

In particolare, la presenza di comorbidità, soprattutto nei pazienti anziani, può condizionare l'esecuzione di alcuni esami diagnostici, come l'endoscopia, e influenzare la programmazione dell'intervento chirurgico, soprattutto per le importanti sequele associate alla rimozione di grossi tratti dell'intestino.

Questo fenomeno è evidente in entrambe le sedi tumorali (**figura 1**): la quota di soggetti non operati aumenta progressivamente con l'età per arrivare al 30% nei casi di tumore del colon e al 60% nei pazienti con tumore del retto. Per quest'ultimo, inoltre, l'età condiziona la possibilità di rimozione totale del retto, la cui frequenza oscilla intorno al 75% nei soggetti al di sotto dei 35 anni per ridursi fino al 38% sopra gli 85 anni.

La mobilità è caratterizzata da un fenomeno comune sia ai tumori del colon sia a quelli del retto: con l'aumentare dell'età aumenta la mobilità intra-ASL e si riduce quella extra-ASL; ciò dimostra che i soggetti più anziani sono presi in carico dalle strutture del territorio di appartenenza.

Anche il volume ospedaliero è in relazione con l'età, soprattutto per il tumore del retto, dove la proporzione di soggetti trattati in ospedali che eseguono almeno 150 interventi/anno scende dal 75% nelle classi più giovani al 25% in quelle più anziane.

Stadio alla diagnosi

Il Registro Tumori delle ASL della Provincia di Milano rileva lo stadio tumorale secondo la classificazione di Dukes (A-D), ma nel presente rapporto abbiamo indicato lo stadio tumorale in accordo con il pTNM in 4 stadi principali (I-IV).

Il dato sullo stadio tumorale era assente per il 7% dei pazienti. Tramite un algoritmo applicato alle schede di dimissione ospedaliera, è stato possibile

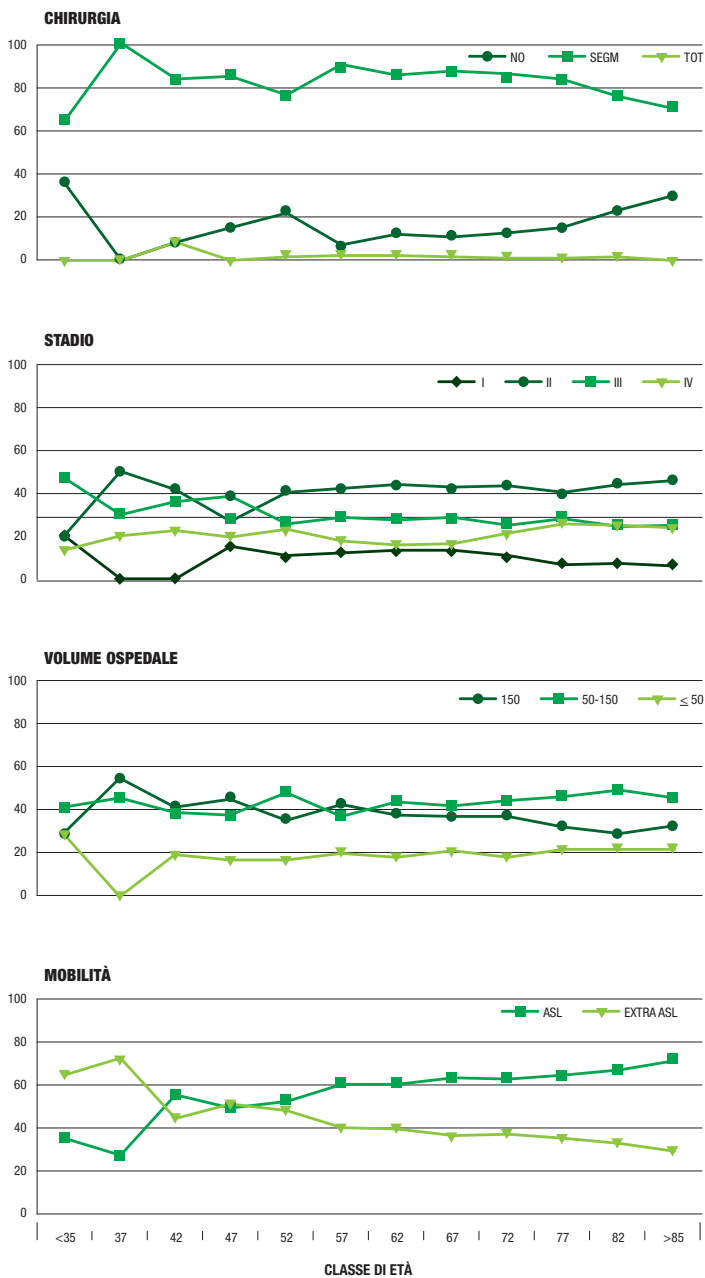
individuare i casi con interessamento linfonodale (stadio III) o metastatico (stadio IV) in cui lo stadio era assente per il registro. In particolare, se era presente il codice 196.x associato a procedura chirurgica è stato assegnato lo stadio III, mentre se era presente un ricovero con codici 197.x o 198.x tra i 6 mesi precedenti la diagnosi e i 6 mesi successivi veniva assegnato lo stadio IV. In questo modo, la quota di casi *missing* per stadio tumorale si è ridotta al 2,1% per i casi di tumore del colon e al 3,7% per quelli del retto.

Lo stadio alla diagnosi è il principale fattore predittivo della sopravvivenza dei pazienti con tumore di colon e retto. Nella popolazione qui considerata, la sopravvivenza a 4 anni del tumore del colon si riduce dal 90% per lo stadio I al 20% per lo stadio IV, mentre per il tumore del retto scende dall'82% al 25%, rispettivamente. Inoltre, a seconda dello stadio, variano le strategie terapeutiche e alcune procedure di follow-up, in particolare per i pazienti con metastasi a distanza già al momento della diagnosi o con tumori di grosse dimensioni.

In **figura 2** sono riportate le relazioni presenti tra lo stadio tumorale e gli altri fattori studiati per l'analisi degli indicatori dei percorsi assistenziali.

- Oltre il 40% dei pazienti con tumore del colon in stadio IV non viene operato, mentre il 55% riceve un intervento palliativo. Per il tumore del retto, la quota di soggetti in stadio IV non sottoposti a resezione segmentaria o totale del retto è superiore al 60%.
- Vi è una distribuzione omogenea di stadio per il volume dell'ospedale e per la mobilità in entrambe le sedi tumorali, tranne una quota maggiore di casi di tumore del retto trattati in ospedali che eseguono meno di 50 interventi/annui.
- La relazione con l'età evidenzia che il 70% dei tumori del colon in stadio precoce vengono diagnosticati nella fascia di età tra i 50 e i 70 anni, verosimilmente grazie all'adesione ai programmi di screening. Di contro, oltre il 40% dei casi metastatici sono presenti in soggetti con oltre 75 anni. Lo stesso fenomeno si riscontra anche nei tumori del retto.

COLON



RETTO

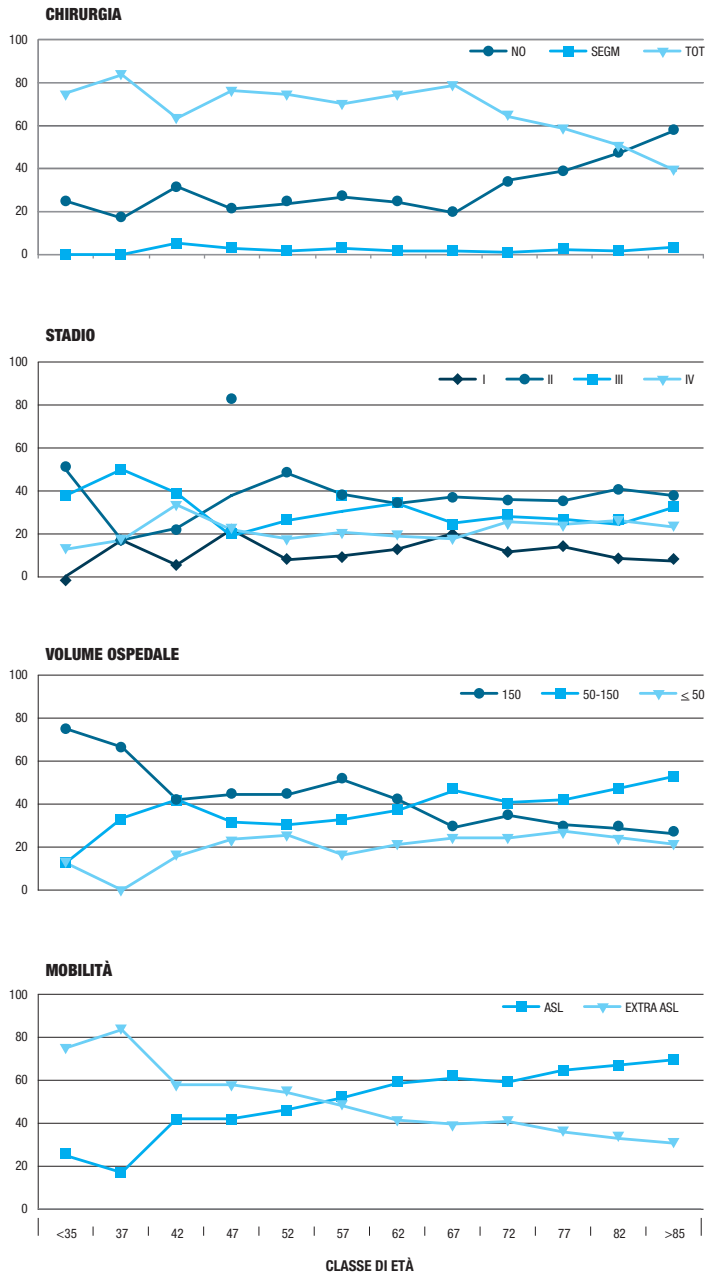


Figura 1. Età alla data di incidenza e variabili confondenti per casi di tumore del colon (in verde) e del retto (in blu).

COLON

RETTO

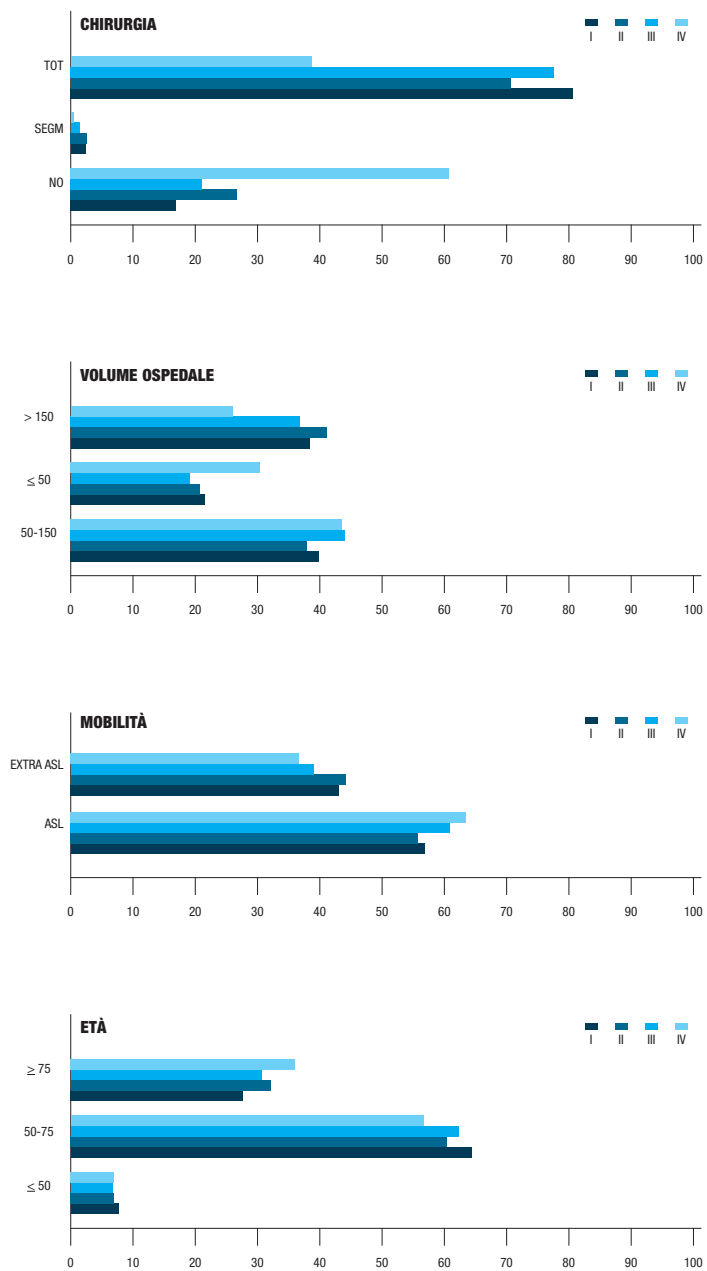
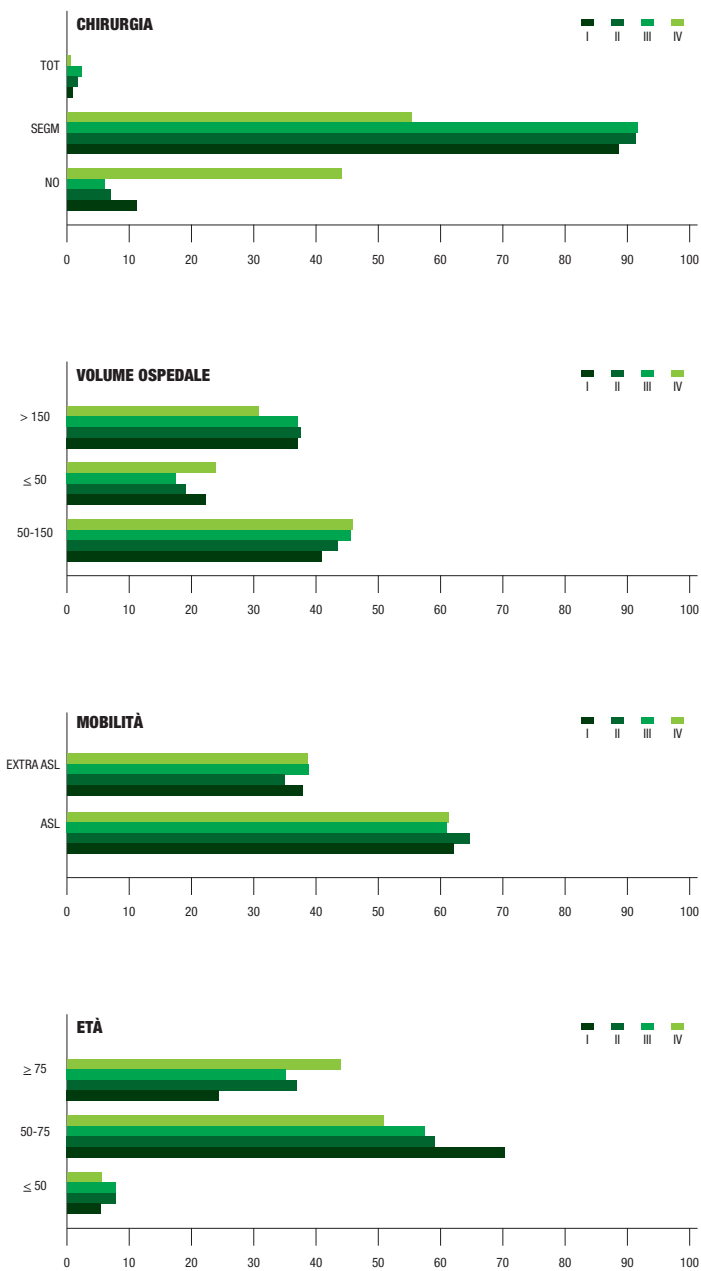


Figura 2. Stadio alla diagnosi e variabili confondenti per casi di tumore del colon (in verde) e del retto (in blu).

Tipo di trattamento

Il trattamento chirurgico prevede un approccio diverso a seconda della localizzazione del tumore, delle sue dimensioni, dell'interessamento linfonodale e delle caratteristiche del paziente (età, presenza di comorbidità). Nel caso di tumori del colon, le recenti linee guida nazionali AIOM (2014) ed europee ESMO (2013) prevedono interventi di resezione parziale o totale dei segmenti colici da eseguire con tecniche a cielo aperto o laparoscopiche. Per le proprietà legate a quest'ultimo intervento, come la minore invasività con conseguente riduzione dei tempi di degenza ospedaliera, è fortemente raccomandato l'intervento laparoscopico qualora la localizzazione e le dimensioni tumorali ne permettano l'esecuzione. In generale, nel corso degli ultimi anni si è assistito a una progressiva riduzione degli interventi di colectomia totale a favore di resezioni parziali del colon o emicolectomie.

Per i tumori localizzati al retto, bisogna differenziarne la localizzazione rispetto al rivestimento peritoneale. Per i tumori del retto alto o intraperitoneale, non ci sono differenze in termini di approccio diagnostico e terapeutico rispetto ai tumori del colon. Nel caso di tumori del retto medio-basso o extraperitoneali vi sono difficoltà peculiari che richiedono la gestione da parte di centri specializzati. Per i tumori del retto è molto più frequente, rispetto ai tumori del colon, il ricorso all'escissione totale con conseguente confezionamento di colostomia. Per entrambe le sedi tumorali, se consentito dall'estensione della malattia, la chirurgia per via laparoscopica è la procedura auspicabile.

In **figura 3** sono riportate le relazioni tra il trattamento chirurgico classificato come «nessun intervento chirurgico, escissione totale o resezione segmentaria» e le altre variabili utilizzate per lo studio del percorso assistenziale di questi pazienti.

Riguardo alle relazioni con l'età e lo stadio, nei paragrafi precedenti sono già stati riportati i risultati principali.

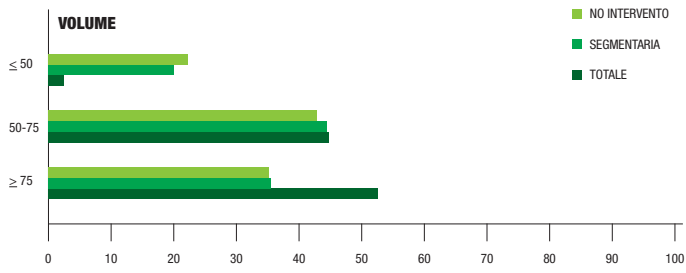
L'analisi rispetto al volume ospedaliero evidenzia che, nella maggior parte dei casi, gli interventi chi-

rurgici per i tumori localizzati al colon e al retto vengono eseguiti in ospedali a maggior volume annuo. Nel caso dei tumori del colon operati, sia gli interventi di chirurgia segmentaria sia quelli di rimozione totale vengono eseguiti più frequentemente in ospedali della ASL (62% e 55%, rispettivamente). Per i tumori del retto, gli interventi di chirurgia segmentaria sono effettuati più spesso in strutture extra-ASL (53%), mentre in oltre il 57% dei casi la resezione totale è eseguita in ospedali afferenti alla ASL.

Volume ospedaliero e tipologia della struttura erogante

In letteratura sono presenti numerose evidenze a dimostrazione che la sopravvivenza di pazienti affetti da tumore del colon e del retto operati in ospedali ad alto volume di trattamenti chirurgici è maggiore rispetto a quella dei pazienti operati in ospedali a basso volume chirurgico. Partendo da questi presupposti, a ciascun paziente è stato assegnato il codice dell'ospedale dove è stato eseguito l'intervento principale, classificandolo come struttura a basso (<50 interventi/anno), medio (51-150 interventi /anno) o alto (>150 interventi/ anno) volume di procedure, in base al numero medio annuo di interventi per colon e retto (sia come chirurgia segmentaria sia come totale) eseguiti dalla struttura calcolato su quattro anni (2007-2010). Ai soggetti non operati è stato assegnato il codice dell'ospedale dove avevano effettuato il primo accesso dopo la diagnosi di tumore. In **figura 4** sono presentate le relazioni tra il volume ospedaliero e le altre variabili utilizzate per lo studio del percorso assistenziale dei pazienti con tumore del colon e del retto. Per entrambe le neoplasie emerge che gli ospedali a basso volume sono maggiormente presenti nel territorio della ASL (75% *vs.* 25% per il colon; 68% *vs.* 32% per il retto). Gli ospedali a basso volume hanno anche una quota maggiore di pazienti con tumore del retto di età superiore ai 75 anni (36% *vs.* 26%), mentre negli ospedali a volume maggiore vengono più frequentemente eseguiti interventi di resezione totale del retto (72% *vs.* 58%).

COLON



RETTO

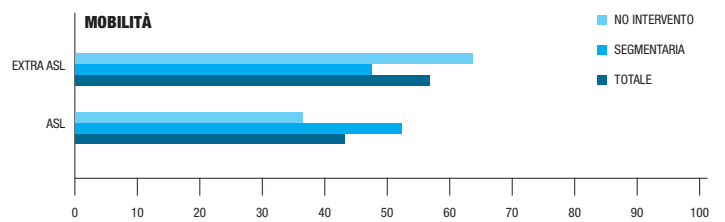
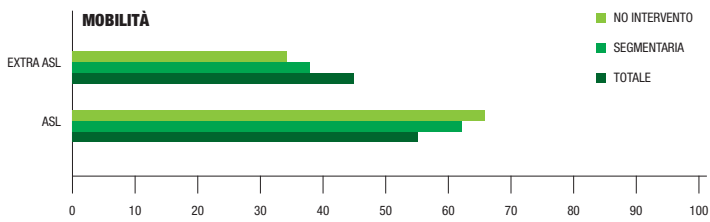
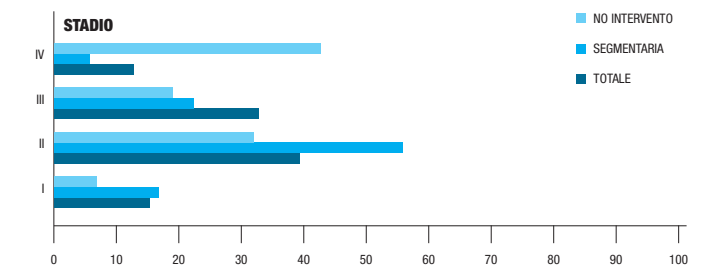
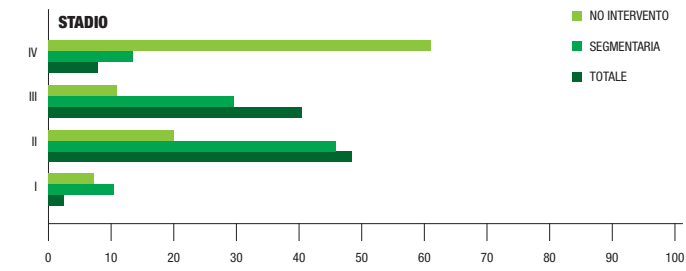
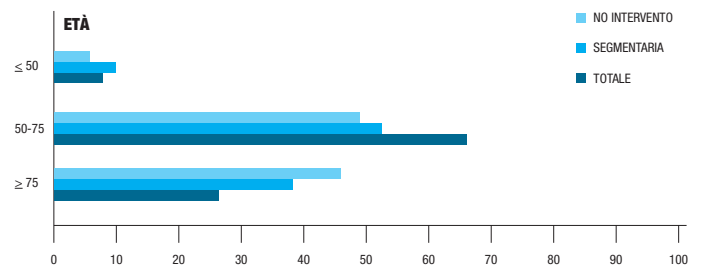
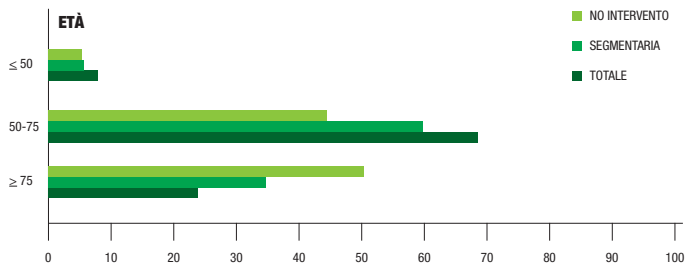
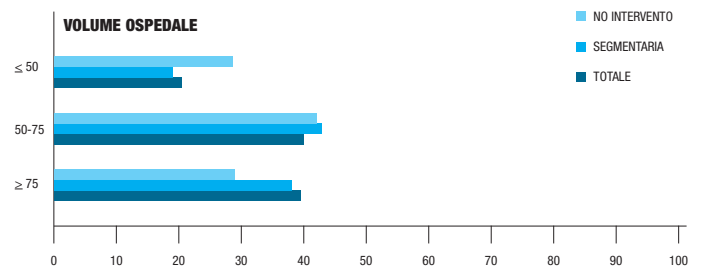


Figura 3. Tipo di trattamento e variabili confondenti per casi di tumore del colon (in verde) e del retto (in blu).

COLON

RETTO

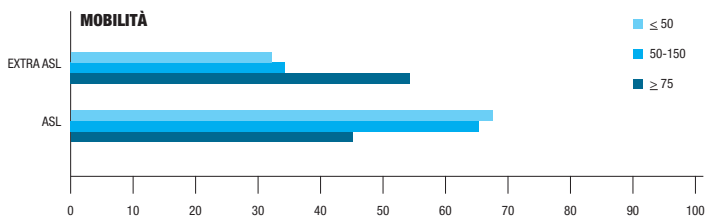
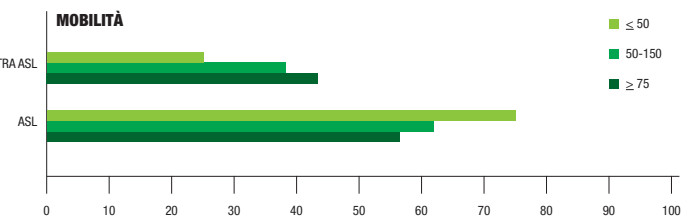
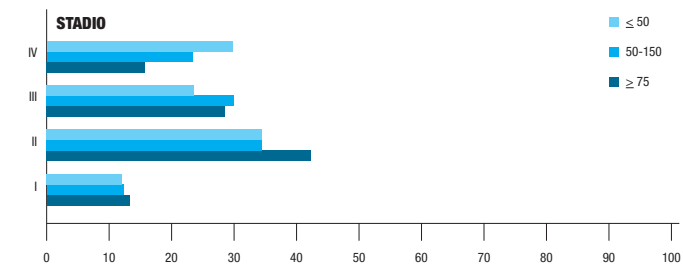
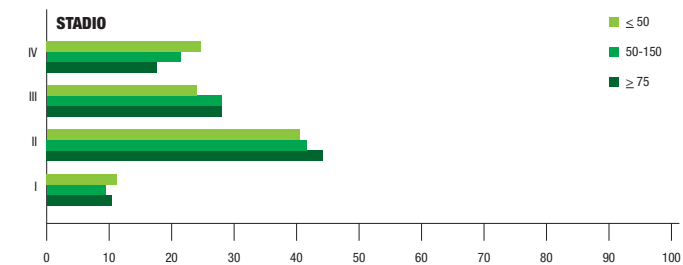
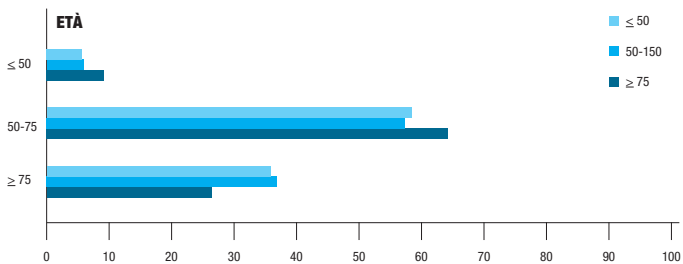
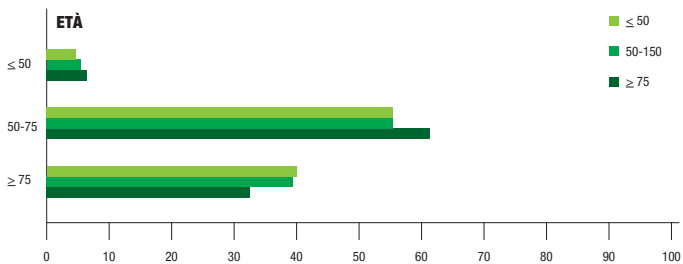
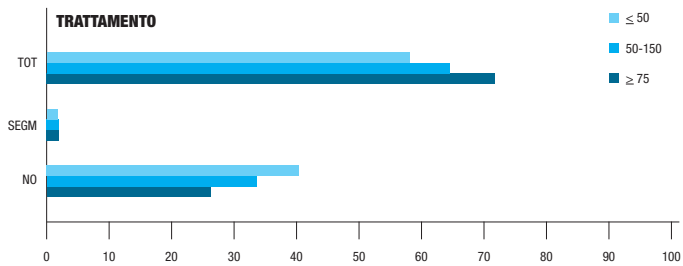
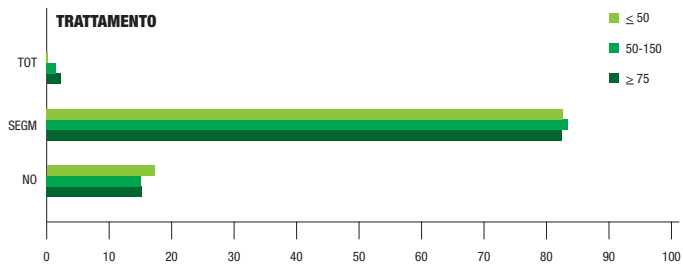


Figura 4. Volume ospedaliero e variabili confondenti per casi di tumore del colon (in verde) e del retto (in blu).

Metodi statistici

Tasso grezzo di incidenza/mortalità

Tali tassi sono stati considerati come stimatori dell'impatto che una determinata condizione morbosa (o raggruppamento omogeneo di condizioni morbose) ha sulla popolazione.

Sono stati calcolati rapportando il numero dei casi incidenti/deceduti occorsi per la causa di interesse nell'unità di tempo (per questo rapporto: un anno) alla popolazione media residente nell'area considerata nello stesso periodo di tempo:

$$TG = \frac{e}{N} * K$$

dove:

TG = tasso grezzo;

e = numero di eventi (decessi o ricoveri) per una causa specifica nell'unità di tempo;

N = numerosità media della popolazione in studio nell'unità di tempo;

K = costante moltiplicativa (abituamente: 100.000).

Tasso standardizzato di incidenza/mortalità

Si tratta di una media ponderata dei tassi specifici per età che si ottiene usando come pesi la struttura per età di una popolazione di riferimento assunta come standard (standardizzazione diretta).

La standardizzazione è necessaria quando si vogliono confrontare tra loro tassi generati da popolazioni che si suppone abbiano una diversa composizione per variabili correlate agli esiti considerati (età, genere eccetera).

Un tasso standardizzato in modo diretto si ottiene seguendo le procedure qui elencate:

1. si moltiplica ciascun tasso specifico per età della popolazione in studio per la numerosità della popolazione standard nella corrispondente classe d'età;
2. si sommano, quindi, i prodotti così ottenuti e si divide il totale per la numerosità della popolazione standard.

La somma dei prodotti di ciascuna classe di età rappresenta la mortalità che la popolazione standard avrebbe avuto se avesse subito la stessa mortalità della popolazione in studio:

$$TSd = \frac{\sum \frac{e_i}{n_i} N_i}{N} * K$$

dove:

TSd = tasso standardizzato diretto

e_i = numero di eventi (decessi o ricoveri) nella classe di età i-esima della popolazione in studio;

n_i = numerosità della popolazione in studio nella classe di età i-esima;

N_i = numerosità della popolazione standard nella classe di età i-esima;

N = numerosità totale della popolazione standard;

K = costante moltiplicativa (abituamente: 100.000).

In questo rapporto, è stata utilizzata come standard la popolazione italiana del 1998 (fonte: ISTAT).

Probabilità cumulativa di sopravvivenza

Considerato che l'ultimo caso incluso nel registro ha per data di incidenza il 31.12.2009 e che il limite massimo del follow-up per lo stato in vita e per l'attribuzione ai deceduti delle cause di morte era al 31.12.2013, è stato possibile stimare solo la sopravvivenza a quattro anni dalla data di incidenza.

Sono state prodotte stime annuali, per classe di età e per stadio tumorale della sopravvivenza osservata, calcolate usando il metodo di Kaplan e Meier. La sopravvivenza è espressa come proporzione di soggetti affetti da tumore del colon o retto ancora in vita a distanze progressivamente crescenti dalla diagnosi.

Misure statistiche applicate alle schede degli indicatori

Ciascun indicatore è stato calcolato come proporzione di casi in cui era presente l'oggetto dell'indicatore sul totale della popolazione di pazienti registrati nel triennio 2007-2009 per tumore localizzato al colon o al retto. Per alcuni indicatori, al denominatore sono state selezionate sottopopolazioni specifiche in base, per esempio, alla fascia di età (FOBT da screening) o all'esecuzione di intervento chirurgico (istologia preoperatoria).

Per ciascun indicatore è presente una scheda esplicativa dei parametri utilizzati per il calcolo.

Analisi spaziale

Fin dal secolo scorso, le mappe sono state utilizzate per descrivere la distribuzione geografica delle patologie. In genere, queste mappe mostrano i tassi standardizzati di mortalità o di incidenza per aree che, a seconda del contesto, possono essere nazioni, re-

gioni, province, distretti, comuni e finanche sezioni di censimento. Il tasso in una determinata area è solitamente calcolato come il rapporto tra il numero di casi osservati e quelli attesi, in base ai tassi di mortalità (o incidenza) dell'intera area e alla struttura demografica della popolazione residente nell'area.

Se, da un lato, le mappe trasmettono informazioni visive immediate sulla distribuzione spaziale della malattia che permettono di identificare pattern (o perlomeno di formulare ipotesi) che possono sfuggire quando i dati sono rappresentati in forma tabellare, dall'altro richiedono particolare attenzione per evitare di incorrere in errori di interpretazione. Ed è necessaria tanta più cautela quanto più le aree considerate sono di dimensioni limitate. Infatti, per piccole aree bastano pochi casi in più o in meno per modificare il tasso in maniera rilevante (soprattutto in relazione al valore atteso); tale frammentarietà può, talvolta, fornire l'impressione di variazioni spurie. Queste considerazioni hanno suggerito l'uso di tecniche di smussatura che combinano le informazioni di più aree.

La tecnica da noi utilizzata è derivata dal modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana, che ha le sue origini nell'analisi delle immagini, in cui le unità spaziali sono trattate come effetti casuali correlati. Esso è una generalizzazione del modello autoregressivo condizionale, in cui le distribuzioni condizionali degli effetti casuali b_i sono distribuzioni gaussiane con media uguale alla media degli effetti delle aree adiacenti a i e varianza definita da una cosiddetta matrice di precisione W , che ha il numero delle aree adiacenti all'area i sulla diagonale principale e nelle celle $(i,j) - 1$ se i e j sono aree adiacenti, oppure 0 se i e j non sono aree adiacenti. In realtà, poiché la matrice W , così definita, non ha proprietà statistiche adeguate, per definire la matrice di covarianza viene utilizzata la matrice pseudo-inversa di Moore-Penrose di W .

Riassumendo, il modello misto interpolato per stimare la distribuzione spaziale di ciascun indicatore è espresso dalla formula seguente:

$$\text{logit}(\pi_i) = \alpha + b_i + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i}$$

dove:

π_i denota il valore dell'indicatore;

x_1 e x_2 rappresentano, rispettivamente, l'età media e la proporzione di tumori in stadio I;

l'effetto del comune i ($\alpha + b_i$) è dato dalla combinazione lineare della media generale e di un effetto casuale (b_i) caratterizzato dalla matrice di covarianza assunta completamente generica (non strutturata). In questo modello, l'unità elementare di analisi è costituita dal comune.

La rappresentazione grafica è stata ottenuta mediante il software ArcGis 9.1.

Analisi delle corrispondenze multiple

L'analisi delle corrispondenze multiple è una metodologia il cui scopo è di fornire una rappresentazione grafica delle modalità di variabili (ovvero i diversi valori che la variabile può assumere) in uno spazio di dimensioni ridotte, per valutare la struttura della dipendenza interna di una tabella di frequenza composta dal numero di unità statistiche e dalle modalità delle variabili raccolte nella popolazione.

Questa tecnica è utile quando si vuole analizzare l'informazione proveniente sia da caratteri qualitativi sia quantitativi, seppure l'analisi di una variabile continua implichi la suddivisione in classi. Grazie a questa analisi, si possono sia supportare ipotesi formulate a priori sia verificare qualitativamente la presenza di nuove assunzioni sulle variabili in esame e proseguire eventualmente con modelli statistici parametrici.

Alla base del metodo delle corrispondenze multiple vi è la matrice originaria dei dati indicata con $R(n,s)$, con n righe (il numero di unità statistiche) e s colonne (il numero di variabili raccolte).

$$R(n,s) = \begin{bmatrix} r1A \dots & r1s \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ rnA \dots & rnS \end{bmatrix}$$

Partendo da questa matrice, si ottiene la matrice disgiuntiva completa, indicata con $D(n,p)$, in cui le n unità statistiche sono righe e tutte le modalità di ogni variabile sono colonne.

Ogni colonna di questa matrice rappresenta una nuova variabile il cui valore sarà 1 se l'unità statistica della riga considerata assume quella modalità per la variabile originaria corrispondente, altrimenti sarà 0. Moltiplicando D per la sua trasposta si costruisce la matrice di Burt (p,p), formata da tante righe e tante colonne quante sono le colonne di D .

In ogni casella della matrice di Burt ci saranno numeri che rappresentano quante volte si è registrata la com-

presenza delle due modalità, quella sulla riga e quella sulla colonna. Gli elementi sulla diagonale contano semplicemente le frequenze della modalità corrispondente. I valori possibili per gli elementi della matrice di Burt sono tutti i valori compresi tra 0 e n.

La matrice su cui si effettua l'analisi è la matrice di Burt normalizzata, cioè ottenuta dalla divisione degli elementi di ogni colonna per l'elemento appartenente alla diagonale della colonna stessa, ovvero la matrice i cui elementi sono:

$$b_{ij}^* = \frac{b_{ij}}{b_{ii}}$$

con $i = 1, \dots, p$ e $j = 1, \dots, p$

A questo punto si procede con il calcolo degli autovalori tramite la diagonalizzazione della matrice di correlazione dei dati R: un autovalore λ è un numero reale che si ottiene risolvendo l'equazione $|R - \lambda I| = 0$ (dove R è la matrice di correlazione dei dati e I è la matrice identità).

Successivamente si ordinano gli autovalori dal più grande al più piccolo; inserendo il più grande nell'equazione $(R - \lambda I)v = 0$, si ottiene l'autovettore della prima componente principale, che fornisce i pesi della combinazione lineare che consente di derivare la prima componente principale e rappresenta la direzione della retta uscente dall'origine che massimizza la varianza delle proiezioni dei punti sull'asse. Inserendo i restanti autovalori nell'equazione si derivano i pesi delle restanti combinazioni lineari e, quindi, tutte le componenti principali.

Inserendo le coordinate fattoriali dei punti-unità sulle coordinate si possono trarre conclusioni riguardo all'interpretazione degli assi e alla correlazione delle variabili. Nella nostra popolazione abbiamo usato le seguenti **variabili**:

- stadio (4 livelli: I, II, III, IV);
- ospedali (2 livelli: ASL, extra-ASL);
- genere (2 livelli: uomini, donne);
- età (2 livelli: ≤ 65 anni, > 65 anni);
- volume ospedaliero (2 livelli: volume maggiore se volume interventi > 150 /annui, volume minore se volume interventi ≤ 150 /annui);
- intervento chirurgico (2 livelli: Sì, No).

Per gli indicatori chirurgici abbiamo escluso la variabile «intervento chirurgico».

In ogni grafico vi sono i punti rappresentanti le mo-

dalità di queste variabili e le modalità dell'indicatore espresse come presenza/assenza dell'oggetto misurato dall'indicatore stesso. Se due modalità hanno coordinate con valori notevoli (sono, cioè, lontani dal baricentro) e sono localizzate nella stessa parte di grafico rispetto all'asse delle ascisse o delle ordinate, significa che tendono a essere direttamente associate; viceversa, se due modalità hanno coordinate con valori elevati ma segno opposto, tendono a essere inversamente associate. Tanto più le modalità sono vicine al baricentro tanto meno sarà possibile affermare la presenza di un qualsiasi tipo di associazione.

Analisi per genere

In generale non ci sono differenze rilevanti nell'adesione al percorso diagnostico e terapeutico per uomini e donne sia nei tumori del colon sia in quelli localizzati al retto (**tabella 5**).

Mediamente gli indicatori si differenziano nei due generi di circa 2 punti percentuali, tranne nei tumori del colon per alcuni indicatori diagnostici e medici e nei tumori del retto per alcuni indicatori chirurgici, dove si evidenziano differenze più marcate.

Nello specifico, per il colon si rileva una quota maggiore di uomini che esegue l'endoscopia diagnostica (77,4% vs. 71,4%), la diagnostica per immagini (48,3% vs. 37,1%) e le indagini clinico-strumentali (48,3% vs. 37,1%). Anche la chemioterapia adiuvante, in particolare nei tumori in stadio II, viene effettuata più frequentemente dagli uomini (34,9% vs. 27,7%). L'analisi per genere del trattamento chirurgico e delle modalità di follow-up del tumore del colon non mostra alcuna disomogeneità nell'assistenza fornita a uomini e donne. I punti di forza e di debolezza messi in luce dalla valutazione del percorso diagnostico-terapeutico mediante gli indicatori misurati nella popolazione delle ASL Milano 1 e Milano 2 sono gli stessi in entrambi i generi; discorso analogo può essere fatto anche per i tumori del retto, nei quali il trattamento chirurgico presenta valori più elevati per gli uomini (71,3% vs. 62,3%). Non si evidenziano differenze nell'accesso ai servizi erogati dalle ASL, in particolare nel percorso di screening.

MATERIALI E METODI

	COLON						RETTO					
	MI1		MI2		PROVINCIA		MI1		MI2		PROVINCIA	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
ANNO INCIDENZA												
2007	497	31,7	298	33,2	795	32,2	230	33,9	131	33,3	361	33,5
2008	553	35,2	295	32,9	848	34,4	226	33,3	121	30,8	347	32,2
2009	520	33,1	304	33,9	824	33,4	222	32,7	141	35,9	363	33,7
ETÀ IN CLASSI												
<35	12	0,8	5	0,6	17	0,7	7	1,0	1	0,3	8	0,7
35-39	6	0,4	5	0,6	11	0,4	1	0,2	5	1,3	6	0,6
40-44	27	1,7	9	1,0	36	1,5	11	1,6	8	2,0	19	1,8
45-49	33	2,1	20	2,2	53	2,1	19	2,8	19	4,8	38	3,5
50-54	67	4,3	52	5,8	119	4,8	41	6,1	22	5,6	63	5,8
55-59	106	6,8	72	8,0	178	7,2	70	10,3	34	8,7	104	9,7
60-64	215	13,7	110	12,3	325	13,2	82	12,1	61	15,5	143	13,3
65-69	280	17,8	153	17,1	433	17,6	107	15,8	56	14,3	163	15,1
70-74	231	14,7	150	16,7	381	15,4	119	17,6	56	14,3	175	16,2
75-79	245	15,6	145	16,2	390	15,8	107	15,8	67	17,1	174	16,2
80-84	214	13,6	106	11,8	320	13,0	76	11,2	40	10,2	116	10,8
85+	134	8,5	70	7,8	204	8,3	38	5,6	24	6,1	62	5,8
TRATTAMENTO CHIRURGICO												
Segmentario	1305	83,1	739	82,4	2044	82,9	13	1,9	8	2,0	21	1,9
Totale	26	1,7	12	1,3	38	1,5	446	65,8	257	65,4	703	65,3
Nessun intervento	239	15,2	146	16,3	385	15,6	219	32,3	128	32,6	347	32,2
VOLUME OSPEDALIERO												
<50	253	16,1	243	27,1	496	20,1	146	21,5	102	26,0	248	23,0
50-150	768	48,9	325	36,2	1093	44,3	300	44,3	136	34,6	436	40,5
150+	549	35,0	329	36,7	878	35,6	232	34,2	155	39,4	387	35,9
OSPEDALE												
ASL	1021	65,0	524	58,4	1545	62,6	421	62,1	209	53,2	630	58,5
Extra-ASL	549	35,0	373	41,6	922	37,4	257	37,9	184	46,8	441	40,9
COMORBIDITÀ												
0	622	39,6	203	22,6	825	33,4	287	42,3	94	23,9	381	35,4
1	543	34,6	296	33,0	839	34,0	219	32,3	136	34,6	355	33,0
2+	396	25,2	389	43,4	785	31,8	167	24,6	162	41,2	329	30,5
Ignote	9	0,6	9	1,0	18	0,7	5	0,7	1	0,3	6	0,6
STADIO												
I	155	9,9	88	9,8	243	9,9	77	11,4	53	13,5	130	12,1
II	642	40,9	377	42,0	1019	41,3	244	36,0	140	35,6	384	35,7
III	486	31,0	170	19,0	656	26,6	205	30,2	85	21,6	290	26,9
IV	252	16,1	245	27,3	497	20,1	123	18,1	104	26,5	227	21,1
Ignoto	35	2,2	17	1,9	52	2,1	29	4,3	11	2,8	40	3,7
FOBT DA SCREENING												
No	476	69,8	271	68,4	747	69,3	239	78,9	125	71,8	364	76,3
Sì	206	30,2	125	31,6	331	30,7	64	21,1	49	28,2	113	23,7
TOTALE					2.467						1.077	
TOTALE 50-69 ANNI					1.078						477	

Tabella 4. Descrizione della casistica.

Analisi per adesione allo screening organizzato

Per i pazienti di età compresa tra i 50 e i 69 anni è stata eseguita l'analisi stratificata per tumori *screen-detected* vs. non *screen-detected*. Dalla **tabella 6** risulta subito evidente che per i tumori del colon vi è un'adesione maggiore al percorso diagnostico-terapeutico nei pazienti aderenti allo screening programmato, mentre per il tumore del retto non si rilevano differenze significative.

Analizzando i tumori del colon, l'esecuzione dell'endoscopia diagnostica presenta una differenza di oltre 17 punti percentuali, mentre il dosaggio del CEA e la diagnostica per immagini di 18 e 19 punti rispettivamente, avvalorando la tesi che in questi pazienti le ASL siano riuscite a promuovere una corretta adesione agli esami indispensabili per il completamento dell'iter diagnostico o che tale adesione, comunque, sia più tracciabile nell'ambito dei flussi utilizzati. Nello specifico, la presenza del referto istologico preoperatorio è registrata nel 94% dei pazienti che eseguono lo screening programmato e solamente nel 79% in quelli che non aderiscono, con una differenza di oltre 14 punti percentuali.

Un altro dato importante emerge dalla valutazione dell'occlusione intestinale e/o peritonite: il 16% dei pazienti che non eseguono screening si presenta con questa condizione, mentre lo stesso evento si verifica solamente nel 5% dei pazienti inclusi nello screening, evidenziando come questo riduca le forme avanzate di tumore.

La diretta conseguenza di questo fenomeno è rilevabile anche dalla quota di soggetti con tumore del colon che eseguono chemioterapia, sia includendo le forme avanzate sia la sola adiuvante: nello specifico, il 63% e il 55% dei soggetti non *screen-detected* a fronte del 48% e 45% dei casi *screen-detected*.

Infine, i tumori del colon *screen-detected* mostrano anche una maggiore adesione ai percorsi di follow-up, in quanto l'endoscopia è prescritta nel 54% dei casi, mentre per i pazienti non sottoposti a screening questa percentuale è solamente del 43%.

Per i tumori del retto, come precedentemente accennato, non si rilevano importanti differenze, tranne nella somministrazione della radio-chemioterapia adiuvante (72% vs. 62% nei pazienti *screen-detected*). Come ci si aspetta, l'adesione allo screening individua forme di tumore più precoci e riduce di conseguenza i trattamenti medici.

Analisi per volume di casi trattati chirurgicamente

L'analisi stratificata per casi trattati in strutture ad alto volume (≥ 150 interventi chirurgici specifici per tumori di colon e retto/anno) vs. strutture a basso volume (< 50) rivela per entrambe le sedi tumorali un'adesione maggiore alle linee guida negli ospedali a volumi più alti, seppur con una certa variabilità dettata dal tipo di indicatori.

Gli indicatori diagnostici sono quelli che meglio rappresentano l'importanza dei volumi trattati dall'ospedale nella presa in carico del paziente con tumore del colon e retto. In particolare, le indagini clinico-strumentali registrano valori nettamente maggiori nelle strutture a volumi più alti (50% vs. 36% nei tumori del colon, 53% vs. 38% nel retto). Per il tumore del retto la qualità dell'assistenza fornita dalle strutture di maggiori dimensioni si riflette anche nell'indicatore che valuta l'impiego di chemio-radioterapia neoadiuvante (32% vs. 18%). Tale disomogeneità non è attribuibile esclusivamente alla diversa distribuzione degli stadi tumorali, in quanto la quota di casi metastatici è del 26% nelle strutture a basso volume e del 16% in quelle ad alto volume.

Per gli altri tipi di indicatori si hanno mediamente valori maggiori di circa 3 punti percentuali negli ospedali a maggior volume, avvalorando la tesi che la gestione del paziente da parte di una struttura caratterizzata da un alto volume di prestazioni specifiche per sede tumorale è caratterizzata da una maggiore appropriatezza del percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up.

INDICATORE	COLON						RETTO						
	TOT	SCREENING NO	SI	DIFF. NO vs Si	IC 95% INF.	SUP	TOT	SCREENING NO	SI	DIFF. NO vs Si	IC 95% INF.	SUP	
DIAGNOSTICI													
Endoscopia nei 6 mesi precedenti la diagnosi	81,9	76,1	93,9	-17,8	-21,8	4,0	85,6	87,9	84,3	3,6	-2,8	9,9	
Endoscopia anoretale nei 6 mesi precedenti la diagnosi	-	-	-	-	-	-	7,3	8,5	6,6	1,9	-3,1	6,9	
Antigene carcinoembrionario (CEA) nei 6 mesi precedenti la diagnosi	50,9	45,1	64,0	-19,0	-25,3	6,4	52,2	52,3	52,2	0,1	-9,2	9,4	
Altri marcatori tumorali nei 6 mesi precedenti la diagnosi	18,7	21,0	13,6	7,4	2,7	4,8	22,6	22,7	22,6	0,1	-7,7	7,9	
TC torace e/o addome e/o ecografia addome e/o RM addome nei 6 mesi precedenti la diagnosi*	52,2	46,7	64,7	-18,0	-24,3	6,4	52,4	54,0	51,5	2,5	-6,8	11,8	
Indagini clinico-strumentali nei 6 mesi precedenti la diagnosi	47,7	40,8	63,4	-22,7	-28,9	6,4	49,3	50,6	48,5	2,1	-7,2	11,4	
CHIRURGICI													
Istologia preoperatoria	84,7	79,7	94,1	-14,4	-18,6	4,3	85,0	84,0	87,8	-3,8	-11,6	4,1	
Radioterapia e terapia medica oncologica neoadiuvante	-	-	-	-	-	-	27,0	28,5	26,2	2,3	-7,7	12,3	
Trattamento chirurgico primario	88,3	86,0	93,7	-7,7	-11,6	4,0	76,9	73,9	78,7	-4,9	-14,4	4,7	
Colostomia temporanea o permanente	8,0	9,6	4,5	5,1	1,8	3,4	36,2	33,1	38,0	-4,9	-15,5	5,7	
Occlusione intestinale e/o peritonite	12,5	15,9	4,8	11,1	7,2	3,9	10,5	8,5	11,6	-3,1	-9,7	3,5	
Re-intervento	2,4	2,5	2,3	0,2	-1,9	2,1	13,6	15,4	12,7	2,7	-5,1	10,6	
Fistola intestinale	4,6	4,8	4,2	0,6	-2,2	2,9	8,7	5,4	10,5	-5,2	-10,9	0,6	
Tromboembolia	0,6	0,6	0,6	0,0	-1,1	1,1	0,3	0,0	0,4	-0,4	-1,3	0,4	
MEDICI													
Terapia medica oncologica	58,5	63,2	47,7	15,5	9,1	6,5	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica adiuvante	51,8	55,1	45,2	9,9	3,0	7,0	-	-	-	-	-	-	
Radioterapia e terapia medica oncologica adiuvante	-	-	-	-	-	-	65,4	72,3	61,6	10,7	0,4	21,0	
Terapia medica oncologica adiuvante in stadio 2	43,3	45,2	38,8	6,4	-0,4	6,9	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica adiuvante in stadio 3	83,3	81,3	87,1	-5,8	-10,7	5,0	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica e/o farmaci biologici ad alto costo	14,2	17,2	7,3	10,0	6,1	3,9	16,1	14,2	17,3	-3,1	-9,8	3,6	
Effetti collaterali ematologici gravi	1,7	1,7	1,9	-0,2	-1,9	1,7	1,0	1,6	0,5	1,1	-1,0	3,1	
Chirurgia e terapia medica oncologica nello stesso ospedale	71,7	70,1	75,7	-5,7	-11,3	5,8	-	-	-	-	-	-	
FOLLOW-UP													
Endoscopia nell'anno successivo	46,8	42,8	54,2	-11,5	-17,3	6,0	59,3	58,6	59,7	-1,1	-12,2	10,0	
Antigene carcinoembrionario (CEA) nell'anno successivo	79,2	78,8	80,0	-1,2	-6,0	4,9	84,6	86,2	83,8	2,4	-5,6	10,4	
TC torace e/o addome e/o ecografia addome e/o RM addome nell'anno successivo*	82,5	81,1	85,2	-4,1	-8,5	4,5	89,5	87,9	90,3	-2,3	-9,5	4,8	
Follow-up completo nell'anno successivo	39,5	37,7	43,1	-5,4	-11,2	5,9	49,4	49,1	49,5	-0,4	-11,7	10,9	

Tabella 6. Indicatori calcolati nella fascia di età 50-69, adesione allo screening organizzato.

*per il retto è stata considerata RMN addome e/o pelvi

INDICATORE	COLON						RETTO						
	TOT	VOLUME		DIFF. BASSO ALTO	IC 95%		TOT	VOLUME		DIFF. BASSO ALTO	IC 95%		
		BASSO	ALTO		INF.	SUP		BASSO	ALTO		INF.	SUP	
DIAGNOSTICI													
FOBT da screening nei 6 mesi precedenti la diagnosi	30,7	26,9	36,9	-10,0	-15,8	5,9	23,7	22,9	24,9	-2,0	-9,8	5,9	
FOBT non da screening nei 6 mesi precedenti la diagnosi	21,9	20,8	23,8	-3,0	-7,0	4,0	15,8	15,2	16,8	-1,6	-6,2	3,0	
Endoscopia nei 6 mesi precedenti la diagnosi	74,8	72,6	78,9	-6,3	-10,3	4,1	81,7	81,3	82,1	-0,8	-5,6	4,0	
Endoscopia successiva a FOBT nei 6 mesi precedenti la diagnosi	14,2	13,8	14,9	-1,1	-4,5	3,4	10,6	10,4	11,1	-0,7	-4,6	3,1	
Ecoendoscopia anorettale nei 6 mesi precedenti la diagnosi	-	-	-	-	-	-	5,8	4,8	7,5	-2,7	-5,8	0,4	
Antigene carcinoembrionario (CEA) nei 6 mesi precedenti la diagnosi	46,4	41,2	56,3	-15,1	-19,8	4,8	46,8	42,0	55,0	-13,0	-19,2	-6,8	
Altri marcatori tumorali nei 6 mesi precedenti la diagnosi	21,0	19,0	24,7	-5,7	-9,7	4,0	21,4	18,4	26,6	-8,2	-13,5	-2,9	
TC torace e/o addome e/o ecografia addome e/o RM addome nei 6 mesi precedenti la diagnosi*	45,8	41,0	54,4	-13,4	-18,1	4,8	46,7	41,8	55,3	-13,5	-19,7	-7,4	
Indagini clinico-strumentali nei 6 mesi precedenti la diagnosi	40,5	35,6	49,5	-14,0	-18,7	4,8	43,4	38,0	53,0	-15,0	-21,2	-8,9	
CHIRURGICI													
Istologia preoperatoria	78,3	75,6	82,9	-7,3	-11,0	3,8	84,1	83,9	84,3	-0,3	-5,9	5,2	
Radioterapia e terapia medica oncologica neoadiuvante	-	-	-	-	-	-	23,2	17,6	31,8	-14,2	-20,9	-7,6	
Trattamento chirurgico primario	84,4	84,3	84,6	-0,4	-3,8	3,4	67,6	64,0	73,9	-9,9	-16,8	-3,0	
Colostomia temporanea o permanente	7,7	8,3	6,7	1,6	-0,9	2,5	33,0	29,9	37,8	-7,9	-15,1	-0,6	
Occlusione intestinale e/o peritonite	15,3	15,7	14,6	1,2	-2,2	3,4	10,4	11,8	8,0	3,8	-0,6	8,2	
Re-intervento	2,2	1,6	3,2	-1,7	-3,2	1,5	11,5	10,7	12,6	-1,9	-6,8	3,1	
Fistola intestinale	4,5	4,3	4,8	-0,6	-2,6	2,0	8,4	8,7	8,0	0,6	-3,6	4,8	
Tromboembolia	0,7	0,7	0,7	0,0	-0,8	0,8	0,6	0,2	1,0	-0,8	-2,1	0,5	
MEDICI													
Terapia medica oncologica	45,8	44,4	48,4	-4,0	-7,5	3,5	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica adiuvante	40,8	39,9	42,4	-2,5	-6,5	4,0	-	-	-	-	-	-	
Radioterapia e terapia medica oncologica adiuvante	-	-	-	-	-	-	56,2	55,7	57,0	-1,3	-8,8	6,2	
Terapia medica oncologica adiuvante in stadio 2	31,9	32,3	31,2	1,1	-2,6	3,8	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica adiuvante in stadio 3	63,6	61,4	67,4	-6,0	-9,8	3,9	-	-	-	-	-	-	
Terapia medica oncologica e/o farmaci biologici ad alto costo	9,3	8,7	10,4	-1,7	-3,7	2,1	11,8	11,2	12,7	-1,4	-5,5	2,7	
Effetti collaterali ematologici gravi	1,7	1,7	1,6	0,1	-0,8	0,9	1,5	1,8	1,0	0,9	-0,5	2,3	
Chirurgia e terapia medica oncologica nello stesso ospedale	74,0	74,7	72,7	2,0	-1,5	3,6	-	-	-	-	-	-	
FOLLOW-UP													
Endoscopia nell'anno successivo	39,4	39,6	39,1	0,5	-3,5	4,1	51,8	50,1	54,2	-4,0	-11,9	3,8	
Antigene carcinoembrionario (CEA) nell'anno successivo	77,5	75,7	80,6	-4,8	-8,2	3,4	81,4	78,2	86,0	-7,8	-13,8	-1,9	
TC torace e/o addome e/o ecografia addome e/o RM addome nell'anno successivo*	75,9	74,7	78,0	-3,3	-6,8	3,5	87,6	86,3	89,4	-3,1	-8,2	2,0	
Follow-up completo nell'anno successivo	33,3	32,2	35,2	-3,0	-6,9	3,9	42,8	40,2	46,6	-6,4	-14,2	1,4	

Tabella 7. Indicatori per volume di prestazioni specialistiche per tumore del colon e del retto erogate dall'ospedale.

*per il retto è stata considerata RMN addome e/o pelvi