UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Effetti precoci dell’adesione al programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia sull’incidenza del cancro della mammella in stadio avanzato: uno studio di coorte

This is the peer reviewed (post-print) version of the following article:

Original
Effetti precoci dell’adesione al programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia sull’incidenza del cancro della mammella in stadio avanzato: uno studio di coorte / Giudici, F., Bortul, M., Clagnan, E., Del Zotto, S., Franzo, A., Giordano, L., Gobbato, M., Puliti, D., Serraino, D., Zucchetto, A., Zanier, L., Zanconati, F., Bucchi, L.. - In: EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE. - ISSN 1120-9763. - ELETTRONICO. - 44:2-3(2020), pp. 145-153. [10.19191/EP20.2-3.P145.037]

Availability:
This version is available at: 11368/2968862 since: 2020-07-08T09:48:23Z
Publisher:

Published
DOI:10.19191/EP20.2-3.P145.037
Terms of use:

Some rights reserved. More details in the PostPrint rights section below.

License:
Digital Rights Management not defined

Publisher copyright

-.-

(Article begins on next page)

15 November 2026

arTs Università degli Studi di Trieste
Archivio della ricerca – postprint

Effetti precoci dell'adesione al programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia sull'incidenza del cancro della mammella in stadio avanzato: uno studio di coorte

Early effects of attendance to the Friuli Venezia Giulia (Northern Italy) mammography screening programme on the incidence of advanced-stage breast cancer: a cohort study

Fabiola Giudici,[1,2] Marina Bortul,[3,4] Elena Clagnan,[5] Stefania Del Zotto,[6] Antonella Franzo,[7] Livia Giordano,[8] Michele Gobbato,[6] Donella Puliti,[9] Diego Serraino,[6] Antonella Zucchetto,[6] Loris Zanier,[5] Fabrizio Zanconati,[3,10] Lauro Bucchi[11]

[1] Unità di biostatistica, epidemiologia e sanità pubblica, Università di Padova
[2] Unità di biostatistica, Dipartimento di scienze mediche, Università degli Studi di Trieste
[3] Dipartimento di scienze mediche, Università degli Studi di Trieste
[4] Dipartimento di chirurgia generale, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste
[5] Servizio epidemiologico e flussi informativi, Azienda regionale di coordinamento per la salute, Regione autonoma Friuli Venezia Giulia, Udine
[6] Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, Struttura operativa complessa (SOC) di epidemiologia oncologica, Centro di riferimento oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano
[7] Area promozione della salute e prevenzione, Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Regione autonoma Friuli Venezia Giulia, Udine
[8] Unità di epidemiologia dei tumori, Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte, Torino
[9] Unità di epidemiologia clinica, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze
[10] Anatomia e istologia patologica, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste
[11] Registro tumori della Romagna, Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Forlì
Corrispondenza: Lauro Bucchi; lauro.bucchi@irst.emr.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare l'incidenza del cancro della mammella (CM) in stadio avanzato – un indicatore surrogato precoce dell'efficacia dello screening mammografico – tra le donne che hanno aderito all'invito a partecipare al programma di screening della Regione Friuli Venezia Giulia (FVG) rispetto alle donne che non hanno aderito.

DISEGNO: studio di coorte retrospettivo. Le donne invitate al primo round di screening (2006-2007) sono state identificate nell'archivio regionale del programma. La coorte è stata incrociata con l'archivio delle donne invitate al secondo round di screening (2008-2009). L'adesione è stata definita come adesione ad almeno uno dei due round. L'incidenza del CM al 31 dicembre 2013 è stata stabilita incrociando la coorte con il Registro tumori regionale. Sono state usate tre definizioni di stadio avanzato: pT2-4 (pT2+), linfonodi positivi (pN+), e stadio TNM II-IV (stadio II+).

SETTING E PARTECIPANTI: programma di screening mammografico organizzato per le donne di 50-69 anni nelle 5 Aziende regionali per l'assistenza sanitaria.

PRINCIPALE MISURA DI OUTCOME: rapporto tra tassi d'incidenza di CM (incidence rate ratio, IRR) aggiustato per età e indice di deprivazione, con intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

RISULTATI: la coorte comprendeva 104.488 donne aderenti e 49.839 donne non aderenti. Durante il follow-up (durata mediana 84 mesi), sono stati diagnosticati 2.717 CM tra le prime e 1.149 tra le seconde. L'incidenza totale del CM era più alta del 13% tra le aderenti (IRR 1,13; IC95% 1,05-1,21). Queste, tuttavia, avevano un tasso di CM pT2+ più basso del 36% (IRR 0,64; IC95% 0,56-0,72), un tasso di CM pN+ più basso del 13% (IRR 0,87; IC95% 0,78-0,98), un tasso di CM in stadio II+ più basso del 22% (IRR 0,78; IC95% 0,70-0,87), e un tasso di mastectomia più basso del 32% (IRR 0,68; IC95% 0,60-0,78).

COSA SI SAPEVA GIÀ

- **Gli studi osservazionali sull'efficacia dello screening mammografico in Italia hanno valutato programmi locali avviati negli anni Novanta del secolo scorso in un numero limitato di regioni.**
- **L'efficacia dei programmi avviati in seguito è ignota.**
- **Il Friuli Venezia Giulia ha avviato il suo programma di screening nel 2006 ed è stato una delle ultime regioni italiane a farlo.**

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- **L'impatto precoce del programma di screening della Regione Friuli Venezia Giulia è stato valutato con uno studio di coorte sull'incidenza del cancro della mammella in stadio avanzato tra le donne che hanno partecipato rispetto a quelle che non hanno partecipato.**
- **Per rendere confrontabili i rispettivi risultati, lo studio ha usato gli stessi metodi dell'unico studio di coorte a carattere multiregionale precedentemente condotto in Italia.**
- **La riduzione dell'incidenza del cancro della mammella pT2-4 (-36%) è stata molto simile a quella dello studio precedente, mentre l'effetto sull'incidenza del cancro in stadio II-IV (-22%) è stato più piccolo.**

CONCLUSIONI: Le donne aderenti avevano tassi d'incidenza del CM in stadio avanzato significativamente più bassi. Questo effetto precoce anticipa una probabile riduzione della mortalità specifica.

Parole chiave: cancro della mammella, screening, mammografia, studio di coorte, stadio

ABSTRACT

OBJECTIVES: to evaluate the incidence of advanced-stage breast cancer (BC) – an early surrogate indicator of effectiveness of mammography screening – among women who attended the Friuli Venezia Giulia (FVG) Region (Northern Italy) screening programme compared to women who did not attend.

DESIGN: retrospective cohort study. Women invited to the first screening round (2006-2007) were identified from the database of the programme. The cohort was record-linked to the archive of women invited to the second round (2008-2009). The definition of attendance to screening was based on attendance to at least one of the two rounds. The incidence of BC was assessed through record linkage with the FVG cancer registry using an anonymous univocal identifier (end of follow-up: 31st December 2013). Three distinct definitions of advanced stage were used: pT2 or greater (pT2+), positive lymph nodes (pN+), and TNM stage II or greater (stage II+).
SETTING AND PARTICIPANTS: organized mammography screening programme for women aged 50-69 years in the five regional healthcare districts.
MAIN OUTCOME MEASURES: incidence rate ratio (IRR) between attenders and non-attenders, adjusted for age and deprivation index, with 95% confidence interval (95%CI).
RESULTS: the cohort included 104,488 attenders and 49,839 non-attenders. During follow-up (median duration 84 months), 2,717 invasive BCs were diagnosed among attenders and 1,149 among non-attenders. Total incidence rate was 13% higher among attenders (IRR 1.13; 95%CI 1.05-1.21). These, conversely, had a 36% lower rate of pT2+ BC (IRR 0.64; 95%CI 0.56-0.72), a 13% lower rate of pN+ BC (IRR 0.87; 95%CI 0.78-0.98), a 22% lower rate of stage II+ BC (IRR 0.78; 95%CI 0.70-0.87), and a 32% lower rate of mastectomy (IRR 0.68; 95%CI 0.60-0.78).
CONCLUSIONS: attenders had lower incidence rates of advanced-stage BC. This early effect is suggestive of a future impact of the screening programme on BC mortality.

Keywords: breast cancer, screening, mammography, cohort study, tumour stage

INTRODUZIONE

In Italia, gli studi osservazionali sull'efficacia dei programmi regionali e locali di screening mammografico sono stati relativamente pochi e geograficamente limitati. Nella revisione sistematica degli studi di mortalità realizzata dallo EUROSCREEN Working Group nel 2012,[1-3] sono stati inclusi quattro studi italiani. Di questi, due studi sulle tendenze dei tassi di mortalità nella popolazione bersaglio[4,5] e uno studio di coorte sull'*incidence-based mortality*[6] sono stati condotti in un'unica regione, la Toscana. Il quarto studio, con un disegno caso-controllo, ha coperto varie aree di cinque regioni: Toscana, Umbria, Emilia-Romagna, Veneto e Piemonte.[7]

Lo EUROSCREEN Working Group non ha preso in esame gli studi sulla riduzione dell'incidenza del cancro della mammella (CM) in stadio avanzato. In questo ultimo decennio, tuttavia, la considerazione per tale misura di impatto è cresciuta. Essa può essere usata come indicatore surrogato precoce di efficacia, perché nei dati dei trials di screening vi è stata proporzionalità tra la riduzione dell'incidenza del CM in stadio avanzato e la riduzione della mortalità.[8] Inoltre, a differenza di questa, la riduzione dell'incidenza del CM in stadio avanzato è indipendente dai progressi nei trattamenti, che si sovrappongono ai benefici dello screening senza poterne essere separati in modo accurato.[8,9]

In Italia, uno studio sui tassi d'incidenza del CM pT2-4 nella popolazione bersaglio di vari programmi locali in sei regioni (analisi *intention-to-screen*) è stato pubblicato nel 2013.[10] Successivamente, lo stesso gruppo di lavoro ha proposto uno studio di coorte sull'incidenza del CM in stadio avanzato in relazione alla partecipazione ai programmi di screening (analisi *per-protocol*), uno dei disegni raccomandati dallo EUROSCREEN Working Group.[1,2] Purtroppo, solo una minoranza dei servizi di screening di tre regioni ha fornito i suoi dati. Lo studio, pubblicato nel 2017, si deve a Puliti et al.[11]

In questo articolo, riportiamo uno studio di coorte realizzato in Friuli Venezia Giulia (FVG). Esso ha confrontato i tassi di incidenza del CM in stadio avanzato osservati tra le donne che hanno aderito all'invito a partecipare al programma di screening regionale con i tassi osservati tra le donne che non hanno aderito. Il suo elemento di originalità è che, mentre tutti gli studi italiani citati sopra hanno valutato programmi avviati negli anni Novanta del secolo scorso in poche aree di solida tradizione mammografica, il FVG ha avviato il suo programma solo nel 2006 ed è stato una delle ultime regioni italiane a farlo.

MATERIALI E METODI

IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Il FVG è diviso in cinque Aziende per l'assistenza sanitaria. All'inizio del primo round di inviti (31.12.2005), il programma di screening mammografico aveva una popolazione bersaglio di 154.554 donne di 50-69 anni. Il primo round si è concluso alla fine del 2007. All'inizio del sesto round (31.12.2015), la popolazione bersaglio era salita a 167.273 donne. L'intervallo di screening è biennale. Le donne con storia di CM, identificate attraverso le schede di dimissione ospedaliera, sono escluse dall'invito. Tra le donne che rispondono all'invito, quelle che riferiscono una mammografia spontanea negli ultimi 12 mesi non sono sottoposte all'esame di screening. Il programma è stato digitalizzato alla fine del 2012. La refertazione è affidata a radiologi che hanno partecipato a programmi di formazione e accreditamento specifici[12] e hanno un volume di lettura annuo di almeno 5.000 mammografie di screening.[13] Le immagini, in due proiezioni, ricevono una doppia lettura indipendente con arbitrato da parte di un terzo radiologo in caso di discordanza. I risultati mammografici negativi sono notificati con una lettera entro un mese dall'esame. Le donne con risultato dubbio

o positivo sono contattate telefonicamente e invitate alle unità senologiche di secondo livello, dove sono sottoposte a esami di approfondimento. I radiologi che refertano le mammografie di screening sono gli stessi che eseguono gli approfondimenti presso i centri di senologia.
La tabella 1 mostra gli indicatori di performance del programma tra il 2006 e il 2012, pubblicati dall'Osservatorio nazionale screening (ONS).[14]
L'iniziativa di questo studio è partita dal Centro di senologia (o Breast unit) di Trieste. In accordo con una raccomandazione della European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA),[15] i servizi di screening del FVG sono strettamente coordinati con i Centri di senologia, dove gruppi di specialisti lavorano insieme con un approccio multidisciplinare.

DISEGNO DELLO STUDIO

Per rendere confrontabili i rispettivi risultati, lo studio ha usato gli stessi metodi (disegno, tracciato record, definizione della coorte, end points e analisi dei dati) dello studio di Puliti et al.[11] Questa analisi fa parte di un progetto che comprende due studi di coorte che confrontano le donne aderenti al programma di screening del FVG con le donne non aderenti:

1 un'analisi *per-protocol* dell'incidenza del CM in stadio avanzato;

2 uno studio sull'*incidence-based mortality*, che considera la mortalità generata dai cancri della mammella diagnosticati dopo il primo invito al programma.

Questi due disegni longitudinali, che permettono di collegare la storia di screening personale a una variabile d'esito, sono stati raccomandati dallo EUROSCREEN Working Group[1,2] e dagli autori di una più recente revisione degli studi del tipo *intention-to-screen* sull'incidenza del CM in stadio avanzato,[16] che ne ha messo in luce i limiti metodologici. Questo articolo presenta solo l'analisi *per-protocol* perché, al momento, il tempo d'osservazione disponibile per lo studio sull'*incidence-based mortality* è insufficiente.

DEFINIZIONE DELLA COORTE E FONTI DEI DATI

Erano eleggibili per lo studio tutte le donne di 50-69 anni residenti in FVG e invitate al primo round di screening (2006-2007). Esse sono state identificate nell'archivio regionale del programma. Questa coorte è stata incrociata, con procedure di record linkage, con l'archivio delle donne invitate al secondo round di screening (2008-2009).
Le informazioni sulla storia di screening, sullo stato residenziale e sullo stato in vita sono state estratte dal sistema informativo sanitario regionale, che è costituito da archivi che possono essere incrociati mediante un codice identificativo anonimo. La base di dati dello studio è stata costruita usando l'archivio del programma di screening contenente le date d'invito e le date degli esami mammografici, e l'archivio del Registro tumori del FVG. Le donne con CM registrate sulla base del solo certificato di morte e quelle con carcinoma in situ, che non sono registrate attivamente, sono state escluse.

	2007	2008	2009	2010	2011-2012
PRIMO SCREEN E SUCCESSIVI					
Donne invitate (n.)	68.095	84.008	85.810	78.196	163.341
Estensione (%)	94,2	107,3	108,6	97,9	102,9
Tasso di adesione (%)	58,7	62,6	57,7	59,6	58,2
PRIMO SCREEN					
Tasso di richiamo (%)	6,6	7,8	10,0	12,1	15,1
Tasso di diagnosi (x1000 aderenti)	7,3	8,7	7,5	9,1	8,2
Tasso di diagnosi di CM <10 mm (x1.000 aderenti)	ND	ND	2,4	2,2	2,2
Rapporto benigni/maligni	0,21	0,1	0,14	0,16	0,1
Carcinomi in situ (%)	ND	ND	13,5	19,7	15,7
SCREEN SUCCESSIVI					
Tasso di richiamo (%)	NA	3,1	3,6	4,0	5,1
Tasso di diagnosi (x1.000 aderenti)	NA	6,2	5,1	6,3	5,1
Tasso di diagnosi di CM <10 mm (x1.000 aderenti)	NA	ND	1,4	2,7	1,6
Rapporto benigni/maligni	NA	0,05	0,08	0,11	0,10
Carcinomi in situ (%)	NA	ND	15,8	16,0	13,6

CM: cancro della mammella / *breast cancer*; **NA:** non applicabile (solo primo screen) / *not applicable (first screen only)*; **ND**: non disponibile / *not available*

Tutti gli indicatori sono stati tratti dai rapporti annuali dell'Osservatorio nazionale screening (ONS).[14] Gli indicatori per il 2006, anno iniziale del programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia, sono stati omessi perché incompleti. Gli indicatori per gli anni successivi al 2012 sono disponibili, al momento, solo su base macro-regionale. / *All indicators were taken from the annual reports by the Italian National Centre for Screening Monitoring (Osservatorio Nazionale Screening, ONS).[14] Indicators for 2006, initial year of the Friuli Venezia Giulia mammography screening programme, were omitted for incompleteness. Indicators for the years after 2012 are only available, at present, on a macroregional basis.*

Tabella 1. Principali indicatori di performance del programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia, 2007-2012.
Table 1. Main performance indicators of the Friuli Venezia Giulia Region mammography screening programme, 2007-2012.

VARIABILI IN STUDIO

Tutte le variabili in studio sono state definite in accordo con i criteri usati nello studio di Puliti et al.[11] La tabella S1 (vedi materiale supplementare on-line) mostra il tracciato record del file di raccolta dei dati. L'adesione allo screening è stata definita sulla base dei primi due round. Una donna è stata considerata aderente se aveva risposto ad almeno uno dei due inviti, e non aderente se non aveva risposto ad alcuno dei due. Riguardo le donne invitate solo al primo round e poi diventate ineleggibili (per l'esecuzione di mammografie spontanee, per una diagnosi di CM, per migrazione, per il superamento dei 69 anni d'età, e per decesso), l'adesione è stata definita come adesione all'unico invito ricevuto.

La citata revisione degli studi del tipo *intention-to-screen* sull'incidenza del CM in stadio avanzato ha mostrato che per quest'ultimo non esiste una definizione condivisa.[16] In questo studio, sono state adottate le tre definizioni usate da Puliti et al., ovvero pT2-4 (pT2+), linfonodi positivi (pN+), e stadio TNM II-IV (stadio II+). Queste, del resto, sono le definizioni più comuni nella letteratura specifica.[16]

ANALISI DEI DATI

Gli anni-persona a rischio sono stati calcolati dalla data del primo invito alla data del primo tra questi eventi: diagnosi di CM, migrazione, decesso, e fine del follow-up (31.12.2013).

I tassi d'incidenza del CM sono stati standardizzati per età (popolazione standard europea 2013) e sono stati confrontati mediante il calcolo del loro rapporto (*incidence rate ratio*, IRR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Poiché lo status socioeconomico è potenzialmente correlato sia con la scelta di accettare l'invito a partecipare a un programma di screening sia con il rischio di CM in stadio avanzato, introducendo nei risultati il *bias* dell'autoselezione, le differenze di incidenza sono state aggiustate per l'indice di deprivazione (ID),[17] oltre che per l'età. È stato usato un modello di regressione di Poisson. L'ID è stato calcolato usando dati del censimento generale della popolazione e delle abitazioni del 2001. La sezione di censimento è stata definita con una procedura di georeferenziazione. La tabella S2 (vedi materiale supplementare on-line) mostra la distribuzione delle donne aderenti e non aderenti per ID.

Tutte le analisi sono state eseguite con il software STATA, versione 14.2 per Windows (Stata Corporation LP, College Station, TX).

RISULTATI

La coorte comprendeva 104.488 aderenti (67,7%) e 49.839 non aderenti (32,3%), per un totale di 154.327 donne. Dal 2006 al 2013 (durata mediana del follow-up 84 mesi), 2.717 aderenti e 1.149 non aderenti hanno avuto un CM, per un totale di 3.866 casi.

La tabella 2 mostra, per ogni Azienda per l'assistenza sanitaria, il numero delle donne invitate al primo round, la proporzione delle aderenti, alcuni dettagli del follow-up della coorte, il numero delle donne a cui è stato diagnosticato un CM, e il numero e la proporzione dei cancri in stadio avanzato. I risultati erano distribuiti in modo simile tra le 5 Aziende.

		AZIENDA PER L'ASSISTENZA SANITARIA										TOTALE	
		AAS1 TRIESTINA		AAS2 BASSA FRIULANA ISONTINA		AAS3 ALTO FRIULI - COLLINARE - MEDIO FRIULI		AAS4 FRIULI CENTRALE		AAS5 FRIULI COLLINARE			
ANNO DI AVVIO 2006													
Donne invitate al primo round	**n.**	32.308		30.926		22.476		32.846		35.771		154.327	
Donne aderenti	**n. (%)**	19.733	(61,1)	21.941	(70,9)	15.736	(70,0)	22.160	(67,5)	24.918	(69,7)	104.488	(67,6)
Donne non aderenti	**n. (%)**	12.575	(38,9)	8.985	(29,1)	6.740	(30,0)	10.686	(32,5)	10.853	(30,3)	49.839	(32,4)
DATA DI FINE DEL FOLLOW-UP 31.12.2013													
Follow-up mediano	**mesi (p25-p75)**	83	(78-90)	85	(80-90)	82	(78-90)	83	(75-87)	86	(78-91)	84	(78-90)
Donne con CM	**n.**	852		752		539		873		850		3.866	
Donne con CM pT2+	**n. (%)**	251	(29,5)	189	(25,1)	141	(26,2)	202	(23,1)	195	(22,9)	978	(25,3)
Donne con CM pN+	**n. (%)**	263	(30,9)	230	(30,6)	160	(29,7)	263	(30,1)	278	(32,7)	1.194	(30,9)
Donne con CM in stadio II+	**n. (%)**	375	(44,0)	326	(43,4)	230	(42,7)	354	(40,6)	364	(42,8)	1.649	(42,7)

AAS: Azienda per l'assistenza sanitaria / *healthcare district*; **p25:** venticinquesimo percentile / *25th percentile*; **p75:** settantacinquesimo percentile / *75th percentile*;
CM: cancro della mammella / *breast cancer*

Tabella 2. Anno di avvio del programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia, numero delle donne invitate, numero delle donne aderenti e non aderenti, data di fine e durata del follow-up per l'incidenza, numero totale delle donne con cancro della mammella incidente, numero delle donne con cancro della mammella pT2+, pN+ e in stadio II+, per Azienda per l'assistenza sanitaria; 2006-2013.
Table 2. Calendar year of implementation of the Friuli Venezia Giulia Region mammography screening programme, number of invited women, number of attenders and non-attenders, end date and duration of follow-up for incidence, total number of women with incident breast cancer, number of women with pT2+, pN+, and stage II+ breast cancer, by healthcare district; 2006-2013.

La tabella 3 mostra le caratteristiche dei cancri diagnosticati tra le donne aderenti e le donne non aderenti. Tra queste ultime, le malattie pT2+, pN+ e in stadio II+ sono state meno frequenti e la distribuzione per grado tumorale e trattamento chirurgico è stata più favorevole.
La tabella 4 mostra i tassi d'incidenza per categoria di T, stato linfonodale, stadio, grado tumorale, e trattamento chirurgico per le donne aderenti e le donne non aderenti e gli IRR per le prime rispetto alle seconde. Gli scostamenti degli IRR aggiustati per età e ID da quelli grezzi sono stati modesti per tutte le categorie di stadio, e praticamente assenti per il cancro pT2+ e pN+ e per quello in stadio II+. Secondo i dati aggiustati, l'adesione allo screening ha aumentato l'incidenza totale del CM del 13% (IRR 1,13; IC95% 1,05-1,21), con un dato grezzo del 10%. Questo effetto era interamente dovuto a un aumento del 63% dell'incidenza del cancro pT1, distribuito in modo uniforme tra le categorie pT1mic-1b e pT1c. Per il cancro pT2+, vi è stata una significativa riduzione del 36% (IRR 0,64; IC95% 0,56-0,72), con un impatto crescente al crescere del pT.
Benché significativo, l'effetto sull'incidenza del cancro pN+ è stato più debole (IRR 0,87; IC95% 0,78-0,98). Come per il pT, tuttavia, la partecipazione ha avuto un effetto crescente al crescere del pN.
L'adesione si è associata con un aumento del 68% dell'incidenza del cancro in stadio I. La riduzione media per il cancro in stadio II+ è stata del 22% (IRR 0,78; IC95% 0,70-0,87). Anche in questo caso, l'effetto è cresciuto al crescere dello stadio. In realtà, esso ha cominciato a manifestarsi solo a partire dallo stadio IIB. Per lo strato più basso dello stadio II+, cioè lo stadio IIA, è stato osservato un moderato aumento dell'incidenza (IRR 1,22; IC95% 1,03-1,45).
Riguardo il grado tumorale, l'adesione allo screening ha portato a un aumento di oltre il 70% dell'incidenza dei tumori ben differenziati. I tassi dei tumori G3, tuttavia, sono diminuiti in misura non significativa.
Le differenze nei tassi di chirurgia conservativa e di mastectomia tra le donne aderenti e le donne non aderenti sono state praticamente speculari alle differenze nell'incidenza del cancro pT1 e pT2+. L'adesione ha anche ridotto il rischio di inoperabilità e il rischio di perdita di dati per tutte le variabili considerate.

DISCUSSIONE

Nei primi anni del programma di screening mammografico del FVG, gli effetti maggiori dell'adesione sono stati: un aumento dell'incidenza totale del CM del 13%; una riduzione del 36% dell'incidenza del cancro pT2+, con ampiezza crescente all'aumento del diametro del tumore; una riduzione più contenuta, del 13%, dell'incidenza del cancro pN+; e una riduzione media del 22% dell'incidenza del cancro in stadio II+, anch'essa crescente con lo

	DONNE ADERENTI (n. 2.717)		DONNE NON ADERENTI (n. 1.149)	
	n.	%*	n.	%*
pT				
pT1				
pT1mic-1b	849	33,9	240	24,2
pT1c	1.099	43,9	330	33,3
Subotale	1.948	77,7	570	57,5
pT2+				
pT2	492	19,6	301	30,4
pT3-4	66	2,6	119	12,0
Subtotale	558	22,3	420	42,4
Totale	2.506	100,0	990	100,0
pT ignoto	211	7,8	159	13,9
pN				
pN0	1.692	68,6	534	55,9
pN+				
pN1	558	22,4	260	27,3
pN2	135	5,4	79	8,3
pN3	81	3,2	81	8,5
Subtotale	774	31,1	420	44,0
Totale	2.466	100,0	954	100,0
pN ignoto	251	9,2	195	17,0
STADIO TNM				
Stadio I	1.587	63,3	449	44,4
Stadio II+				
Stadio IIA	473	18,9	186	18,4
Stadio IIB	170	6,8	108	10,7
Stadio III	222	8,9	177	17,5
Stadio IV	55	2,2	91	9,0
Subtotale	920	36,7	562	55,6
Totale	2.507	100,0	1.011	100,0
Stadio ignoto	210	7,7	138	12,0
GRADO				
Grado 1	401	16,5	112	11,5
Grado 2	1.401	57,5	535	55,0
Grado 3	633	26,0	325	33,4
Totale	2.435	100,0	972	100,0
Grado ignoto	282	11,6	177	15,4
TRATTAMENTO CHIRURGICO				
Conservativo	2.027	77,3	604	59,4
Mastectomia	595	22,7	413	40,6
Totale	2.622	100,0	1.017	100,0
Trattamento non eseguito o ignoto	95	3,5	132	11,5

TNM: sistema di stadiazione "Tumour, Node, Metastasis" / *"Tumour, Node, Metastasis" staging system*

* Le percentuali sono riferite al totale dei casi con caratteristiche note; per i casi con caratteristiche ignote, le percentuali si riferiscono al totale dei casi con caratteristiche note e ignote. / *Percentages refer to total cases with known characteristics; for cases with unknown characteristics, percentages refer to total cases with known and unknown characteristics.*

Tabella 3. Numero delle donne con cancro della mammella incidente tra le donne aderenti e non aderenti al programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia, per diametro tumorale, stato linfonodale, stadio tumorale, grado tumorale e trattamento chirurgico; 2006-2013.
Table 3. Number of incident breast cancers among attenders and non-attenders to the Friuli Venezia Giulia Region mammography screening programme, by tumour size, lymph node status, tumour stage, tumour grade, and surgical treatment; 2006-2013.

	TASSO STANDARDIZZATO, PER 100.000 DONNE		RAPPORTO TRA TASSI STANDARDIZZATI (IC95%)	
	DONNE ADERENTI (n. 2.717)	DONNE NON ADERENTI (n. 1.149)	TASSO GREZZO	TASSO AGGIUSTATO*
TOTALE INVASIVO	367,2	333,7	1,10 (1,02-1,18)	1,13 (1,05-1,21)
pT				
pT1				
• pT1mic-1b	111,7	69,7	1,60 (1,38-1,86)	1,72 (1,49-1,99)
• pT1c	150,6	100,0	1,50 (1,33-1,71)	1,56 (1,38-1,77)
• Subotale	262,3	169,8	1,54 (1,40-1,70)	1,63 (1,48-1,79)
pT2+				
• pT2	66,8	83,8	0,79 (0,69-0,92)	0,78 (0,68-0,90)
• pT3-4	9,4	33,1	0,28 (0,21-0,39)	0,27 (0,20-0,36)
• Subtotale	76,2	116,9	0,65 (0,57-0,74)	0,64 (0,56-0,72)
pT ignoto	28,7	47,1	0,61 (0,49-0,75)	0,63 (0,51-0,77)
pN				
pN0	227,0	154,7	1,47 (1,33-1,62)	1,51 (1,38-1,67)
pN+				
• pN1	76,5	75,0	1,02 (0,88-1,19)	1,01 (0,89-1,18)
• pN2	18,9	22,6	0,83 (0,63-1,08)	0,81 (0,61-1,07)
• pN3	11,1	23,4	0,48 (0,35-0,65)	0,47 (0,35-0,64)
• Subtotale	106,5	121,1	0,88 (0,79-0,98)	0,87 (0,78-0,98)
pN ignoto	33,7	58,0	0,58 (0,48-0,70)	0,61 (0,51-0,73)
STADIO TNM**				
Stadio I	212,8	132,1	1,61 (1,44-1,80)	1,68 (1,52-1,87)
Stadio II+				
• Stadio IIA	63,8	53,8	1,19 (0,99-1,41)	1,22 (1,03-1,45)
• Stadio IIB	23,2	29,9	0,77 (0,60-0,98)	0,75 (0,59-0,96)
Stadio III	31,1	50,2	0,62 (0,51-0,76)	0,59 (0,49-0,72)
Stadio IV	7,5	25,8	0,29 (0,21-0,41)	0,29 (0,21-0,40)
Subtotale	125,6	159,7	0,79 (0,71-0,88)	0,78 (0,70-0,87)
Stadio ignoto	28,5	41,6	0,68 (0,55-0,86)	0,72 (0,58-0,89)
GRADO				
Grado 1	52,9	31,9	1,66 (1,34-2,06)	1,73 (1,40-2,13)
Grado 2	188,1	155,0	1,21 (1,09-1,34)	1,25 (1,13-1,38)
Grado 3	88,8	94,8	0,92 (0,80-1,05)	0,91 (0,80-1,05)
Grado ignoto	38,7	52,0	0,74 (0,61-0,90)	0,76 (0,61-0,90)
TRATTAMENTO CHIRURGICO				
Conservativo	273,5	177,5	1,54 (1,40-1,69)	1,60 (1,46-1,65)
Mastectomia	81,0	117,9	0,69 (0,60-0,78)	0,68 (0,60-0,78)
Trattamento non eseguito	6,3	28,0	0,22 (0,16-0,32)	0,23 (0,16-0,33)
Trattamento ignoto	6,4	10,3	0,62 (0,40-0,97)	0,64 (0,41-0,99)

TNM: sistema di stadiazione "Tumour, Node, Metastasis" / *"Tumour, Node, Metastasis" staging system*

* Aggiustato per età e indice di deprivazione. / *Adjusted for woman age and deprivation index.*
** La categoria II+ comprende i casi con pT ignoto e pN+ e i casi con pT2+ e pN ignoto. / *Stage II+ category includes pN+ breast cancers with unknown pT and pT2+ breast cancers with unknown pN.*

Tabella 4. Tasso d'incidenza del cancro della mammella, standardizzato per età (standard: popolazione europea 2013), tra le donne aderenti e non aderenti al programma di screening mammografico della Regione Friuli Venezia Giulia, e rapporto grezzo e aggiustato tra i rispettivi tassi d'incidenza, per diametro tumorale, stato linfonodale, stadio, grado tumorale e trattamento chirurgico; 2006-2013.
Table 4. Age-standardised (standard: 2013 European population) breast cancer incidence rate among attenders and non-attenders to the Friuli Venezia Giulia Region mammography screening programme, and attenders to non-attenders crude and adjusted incidence rate ratios, by tumour size, lymph node status, tumour stage, tumour grade, and type of surgical treatment; 2006-2013.

stadio. A questo si è associata una riduzione del 32% del tasso di mastectomia.

L'eccesso d'incidenza totale è stato circa due volte maggiore che nello studio di Puliti et al.,[11] ovvero 10% contro 5% (il primo è il dato grezzo del presente studio, confrontabile con il secondo). Esso può essere correlato con un tasso di diagnosi di CM che è stato costantemente al di sopra della media nazionale tanto ai primi esami quanto ai successivi.[14] In ogni caso, l'eccesso d'incidenza sovrastima il tasso di sovradiagnosi. Nell'incidenza cumulativa del CM tra le donne aderenti, la sovradiagnosi può essere separata dall'effetto transitorio dell'anticipazione diagnostica solo quando sono trascorsi almeno 5 anni dall'interruzione dello screening.[18] Il dato attuale, quindi, sembra compatibile con il range stimato dallo EUROSCREEN Working Group, cioè 1-10%.[19]

Il modestissimo effetto dell'aggiustamento per ID sui risultati, che conferma quanto riportato da Puliti et al.,[11] riflette l'assenza di differenze apprezzabili nella distribuzione per ID tra le donne aderenti e quelle non aderenti (tabella S2, vedi materiale supplementare on-line). L'ID, che si riferisce ad aggregati geografici, è solo un proxy delle condizioni socioeconomiche individuali. In più, è lecito ipotizzare che l'associazione tra queste condizioni e il comportamento senologico delle donne italiane sia meno forte di quanto si assume comunemente.

Questo studio conferma anche un'osservazione minore, ma interessante, di Puliti et al.,[11] cioè il moderato aumento dell'incidenza del CM in stadio IIA, lo strato più basso dello stadio II+. Questa sorprendente corrispondenza mostra la sensibilità del disegno di coorte per gli effetti profondi dello screening e la relativa costanza di questi ultimi.

Alcuni aspetti del razionale di questo studio meritano di essere sottolineati. In primo luogo, va notato che l'estrema eterogeneità metodologica degli studi osservazionali sull'efficacia dei programmi di screening mammografico in Europa impedisce di fare validi confronti tra i loro risultati.[1-3,16,20] Questo studio, in cui sono stati usati gli stessi metodi di Puliti et al.,[11] permette di confrontare gli effetti del programma del FVG con quelli degli storici programmi dell'Emilia-Romagna, della Toscana e del Veneto.

In secondo luogo, i limiti di efficacia di un programma di screening dovrebbero essere identificati appena diventano dimostrabili. Questo studio è stato tempestivo, essendo basato su un periodo d'osservazione molto più breve di quello disponibile per lo studio di Puliti et al.[11] Per il futuro sono previste repliche. L'aumento del follow-up permetterà anche l'analisi dell'*incidence-based mortality* che, al momento, è prematura.

In terzo luogo, questo studio ha valutato per la prima volta l'impatto precoce di uno dei programmi regionali di screening mammografico avviati in Italia dal 2000 in poi.[21] Una survey nazionale ha mostrato che, mediamente, i radiologi dei centri di screening di recente creazione dedicano all'*imaging* senologico una percentuale più bassa del loro tempo lavorativo e hanno un volume annuo di lettura di mammografie di screening minore.[22] In FVG, la qualità in mammografia di screening è attivamente perseguita e il buon grado di anticipazione diagnostica che i nostri dati indicano ne è il risultato.

Infine, questo studio si può definire un prodotto della raccomandazione dell'EUSOMA, che chiede che i programmi di screening mammografico e i Centri di senologia siano integrati.[15,23] Del resto, esso è stato reso possibile dal fatto che il Centro di senologia di Trieste ha accolto un'altra raccomandazione della stessa società, quella di dotarsi di una capacità di gestione e analisi dei dati.[15]

In Europa, ci sono stati pochi studi formalmente confrontabili con questo, ma tutti hanno dimostrato che la partecipazione allo screening mammografico riduce il rischio di CM in stadio avanzato. Nello studio di Puliti et al., la riduzione dell'incidenza è stata del 39% per il cancro pT2+, del 19% per quello pN+ e del 28% per quello in stadio II+.[11] Come in FVG, l'effetto sull'incidenza è stato più forte all'aumentare del T e dello stadio. L'incidenza del cancro in stadio II+ è diminuita del 26% anche in uno studio fiorentino di dimensioni minori.[6] In Norvegia e Olanda, il rischio di cancro in stadio III-IV tra le donne che hanno partecipato allo screening è stato da due a tre volte più basso.[24,25] In Austria, infine, è stata riportata una riduzione del 28% per il rischio di cancro pT2+ e del 17% per il rischio di cancro in stadio III-IV.[26]

I tre studi di coorte, comprendendo il presente, che hanno valutato il cancro pT2+ e il cancro pN+ separatamente hanno trovato un effetto più forte sul diametro del tumore che sullo stato linfonodale.[11,26] La diagnosi mammografica precoce sembra più efficace nel prevenire la progressione del T che la metastatizzazione linfonodale. Questo è particolarmente vero per il presente studio, nel quale l'effetto sul cancro pT2+ è stato molto simile a quello riportato da Puliti et al.[11] mentre l'effetto sul cancro pN+ e in stadio II+ è stato più debole. I risultati della presente ricerca, invece, sono molto simili a quelli dello studio austriaco, anch'esso molto recente.[26]

Questo dettaglio temporale suggerisce una chiave d'interpretazione. Il periodo coperto da questo studio (2006-2013) è posteriore alla piena introduzione del linfonodo sentinella che, in FVG, è stata completata nel 2004. Lo studio di Puliti et al. ha coperto un periodo di tempo molto più lungo, 1991-2011, nella prima metà del quale il linfonodo sentinella non era una procedura standard.[11] La più alta prevalenza di micrometastasi linfonodali tra i cancri pT1 registrati negli ultimi anni in FVG può spiegare perché, tra le aderenti al programma di screening, un abbassamento del diametro tumorale simile a quelli os-

servati in precedenza sia stato accompagnato da un effetto più contenuto sullo stato linfonodale.
Un secondo fattore da considerare è che l'attuale prevalenza dello screening spontaneo tra le donne non aderenti è più alta in FVG che in Emilia-Romagna e Toscana,[27] che formarono gran parte della base dello studio di Puliti et al.[11] e che, negli anni coperti da quest'ultimo, avevano verosimilmente tassi di screening spontaneo ancora più bassi di oggi. Al contrario, è improbabile che la digitalizzazione della mammografia, intervenuta in FVG solo alla fine del 2012, abbia influenzato i nostri risultati.
Per affinità geografica e – sia pure solo in parte – di disegno, è necessario citare anche uno studio di Ciatto et al.,[28] che ha confrontato l'incidenza cumulativa del cancro pT2+ nella coorte delle donne aderenti al programma di screening della provincia di Trento con l'incidenza attesa in base ai tassi degli anni pre-screening. La riduzione osservata è stata del 32%, simile a quella ottenuta in FVG. Non è stata valutata, in quella occasione, l'incidenza del cancro pN+ e in stadio II+.
Sulla definizione di stadio avanzato è necessaria una puntualizzazione. Le definizioni adottate in questo studio, cioè pT2+, pN+, e stadio TNM II+, non sono standard. Tuttavia, esse sono state comunemente usate negli studi sugli effetti dello screening mammografico, sia del tipo *per-protocol* sia del tipo *intention-to-screen*.[16] L'incidenza del cancro pT2+, pN+, e in stadio TNM II+ è un indicatore inverso della capacità del programma di generare anticipazione diagnostica, in particolare di anticipare la diagnosi alla fase preclinica della malattia. Da questo punto di vista, un cancro pT2+ o in stadio II+ si può certamente definire avanzato perché segna un fallimento della diagnosi precoce mammografica. Al di là di questo, tuttavia, non ci sono dubbi sull'interesse potenziale di uno studio sull'incidenza cumulativa del CM metastatico (la definizione standard di CM in stadio avanzato) che includa tanto le metastasi alla diagnosi quanto quelle metacrone. Purtroppo, gli studi "ad alta risoluzione" basati sui registri tumori, in cui sono raccolte informazioni cliniche che non fanno parte delle variabili di registrazione ordinarie, sono costosi, tecnicamente complicati e di qualità comunque dubbia, soprattutto se retrospettivi.[29]
I limiti del nostro studio sono gli stessi dello studio di Puliti et al., che sono già stati discussi.[11] Primo, è pressoché scontato che nella coorte ci siano state donne che hanno modificato il loro comportamento di screening dal terzo invito in poi. È stato notato, tuttavia, che la misclassificazione del loro stato causa una distorsione dei risultati verso l'ipotesi nulla.[11] Secondo, e in linea con molti altri studi,[16] la frequenza dei casi con stato T ed N ignoti è stata più alta tra le donne non aderenti. La perdita di dati può avere avuto una distribuzione casuale tra gli stadi o essere stata più forte tra le malattie inoperabili perché in stadio molto avanzato. In ogni caso, anche questo bias porta i risultati verso l'ipotesi nulla.
In conclusione, i risultati di questo studio rappresentano una tempestiva dimostrazione che l'adesione al programma di screening mammografico della Regione FVG ha ridotto significativamente l'incidenza del CM in stadio avanzato nelle donne aderenti rispetto alle donne non aderenti. Questo effetto precoce anticipa una probabile riduzione della mortalità per CM.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli autori ringraziano Annibale Biggeri (Dipartimento di statistica, informatica, applicazioni, Università di Firenze), Franco Merletti (Unità di epidemiologia del cancro, Dipartimento di scienze mediche, Università di Torino), Nicola Caranci (Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna), Glauco Spanghero (Direzione centrale ambiente ed energia, Regione autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste), Alessandra Ravaioli (Registro tumori della Romagna, Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Forlì), Eugenio Paci (Gruppo italiano screening mammografico, Firenze), Marco Zappa (Osservatorio Nazionale Screening, Unità di epidemiologia clinica, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze), Lucio Torelli (Unità di biostatistica, Dipartimento di scienze mediche, Università di Trieste), Maura Tonutti (Dipartimento di radiologia, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste), Serena Scomersi (Dipartimento di chirurgia generale, Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste), Carla Dellach (Centro sociale oncologico (CSO), Oncologia senologica e dell'apparato riproduttivo femminile (OSARF), Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste) e tutti i professionisti che si occupano di screening mammografico in Friuli Venezia Giulia. Questo studio è stato oggetto della tesi di master biennale universitario di II livello in Epidemiologia, presso il Dipartimento di scienze mediche dell'Università degli Studi di Torino, di Fabiola Giudici.

BIBLIOGRAFIA

1. Broeders M, Moss S, Nyström L et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:14-25.
2. Moss SM, Nyström L, Jonsson H et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:26-32.
3. Njor S, Nyström L, Moss S et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:33-41.
4. Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. Cancer Causes Control 2001;12(3): 249-55.
5. Gorini G, Zappa M, Miccinesi G, Paci E, Costantini AS. Breast cancer mortality trends in two areas of the province of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970s and 1990s. Br J Cancer 2004;90(9):1780-83.
6. Paci E, Giorgi D, Bianchi S et al. Assessment of the early impact of the population-based breast cancer screening programme in Florence (Italy) using mortality and surrogate measures. Eur J Cancer 2002;38(4):568-73.
7. Puliti D, Miccinesi G, Collina N et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. Br J Cancer 2008;99(3):423-27.
8. Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. J Clin Oncol 2009;27(35):5919-23.
9. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. New Engl J Med 2005;353(17):1784-92.
10. Foca F, Mancini S, Bucchi L et al. Decreasing incidence of late-stage breast can-

cer after the introduction of organized mammography screening in Italy. Cancer 2013;119(11):2022-28.
11. Puliti D, Bucchi L, Mancini S et al. Advanced breast cancer rates in the epoch of service screening: the 400,000 women cohort study from Italy. Eur J Cancer 2017;75:109-16.
12. Mentil S, Coppola N, Franzo A, Gongolo F, Zanier L. Accreditamento e formazione continua dei radiologi di screening. L'esperienza del Friuli Venezia Giulia e proposte per lo sviluppo e la sostenibilità di un sistema collaborativo. Disponibile all'indirizzo: http://www.gisma.it/documenti/atti/2015/reggio-emilia/workshop-gisma-ons/mentil_workshop-gisma-ons_2015.pdf
13. Rosselli del Turco M, Hendriks J, Perry N, Azavedo E, Skaane P. Radiological guidelines. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
14. Osservatorio Nazionale Screening. I rapporti annuali. Disponibile all'indirizzo: https://www.osservatorionazionalescreening.it/content/i-rapporti-annuali
15. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer 2013;49(17):3579-87.
16. Broeders MJM, Allgood P, Duffy SW et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. BMC Cancer 2018;18(1):860.
17. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. Epidemiol Prev 2010;34(4):167-76.
18. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. Lancet Oncol 2007;8(12):1129-38.
19. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen 2012;19 Suppl 1:42-56.
20. Njor SH, Paci E, Rebolj M. As you like it: how the same data can support manifold views of overdiagnosis in breast cancer screening. Int J Cancer 2018;143(6):1287-94.
21. Giordano L, Giorgi D. I programmi di screening in Italia. In: Paci E, Puliti D (eds). Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Pisa, Pacini Editore, 2011.
22. Morrone D, Giordano L, Artuso F et al. The professional quality criteria of Italian breast screening radiologists: results from a national survey comparing the programmes started in 2000-2012 versus the ones started in 1990-1999. Ann Ist Super Sanita 2017;53(2):163-66.
23. Saguatti G, Naldoni C, Benelli E et al. Letter to the Editor regarding the paper by F. Cardoso et al. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. Eur J Cancer 2017;87:199-200.
24. Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. Breast Cancer Res Treat 2012;135(1):291-99.
25. de Munck L, Fracheboud J, de Bock GH, den Heeten GJ, Siesling S, Broeders MJM. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? Int J Cancer 2018;143(4):842-50.
26. Oberaigner W, Geiger-Gritsch S, Edlinger M et al. Reduction in advanced breast cancer after introduction of a mammography screening program in Tyrol/Austria. Breast 2017;33:178-82.
27. Epicentro. La sorveglianza PASSI. Screening mammografico. Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningMammografico?tab-container-1=tab1
28. Ciatto S, Bernardi D, Pellegrini M, et al. Proportional incidence and radiological review of large (T2+) breast cancers as surrogate indicators of screening programme performance. Eur Radiol 2012;22(6):1250-54.
29. Gatta G, Zigon G, Aareleid T et al. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996-1998: a EUROCARE high resolution study. Acta Oncol 2010;49(6):776-83.