



Regione Toscana

Diritti Valori Innovazione Sostenibilità

DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO

CONSIGLIO SANITARIO REGIONALE

Linee guida di prevenzione oncologica Percorsi diagnostico terapeutici

DOCUMENTO 14
agosto 2010



Linee guida di prevenzione oncologica
Percorsi diagnostico terapeutici

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Autori della prima stesura del documento e revisori

Paola Mantellini, Gastroenterologia e Statistica sanitaria, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Daniela Ambrogetti, Radiodiagnostica, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Andrea Giovanni Bonanomi, Gastroenterologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Rita Bonardi, Radiodiagnostica, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Beniamino Brancato, UO di Senologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Paola Cariaggi, UO di Citopatologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Francesca Carozzi, UO di Citologia analitica e biomolecolare, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Guido Castiglione, Oncologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Silvia Cecchini, Ginecologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Stefano Ciatto, UO di Diagnostica per immagini, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
David Coletta, medico di medicina generale, Empoli
Massimo Confortini, UO di Citologia analitica e biomolecolare, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Grazia Grazzini, Oncologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Anna Iossa, Ginecologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Nedo Mennuti, medico di medicina generale, Empoli
Eugenio Paci, UO di Epidemiologia clinico-descrittiva, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Eugenio Pattarino, medico di medicina generale, Firenze
Marco Rosselli Del Turco, presidente EUSOMA, Firenze

Andrea Salvetti, medico di medicina generale, Grosseto
Nicoletta Susini, Coordinamento Assistenza Sanitaria, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Marco Zappa, Epidemiologia, Responsabile SS Valutazione screening, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti
Alberto Auteri
Mario Barresi
Giancarlo Berni
Giuseppe Figlini
Gian Franco Gensini
Danilo Massai
Pierluigi Tosi

Istituto Toscano Tumori - Direzione Operativa

Gianni Amunni

Hanno collaborato

Maria Bailo
Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)
Giovanna Smiriglia (grafica)
Zadig srl - via Calzecchi 10
20133 Milano
www.zadig.it

Stampa

Centro stampa Giunta Regione Toscana
Tiratura 6.000 copie - Distribuzione gratuita

Elenco dei componenti il gruppo allargato di consultazione

Giacomo Allegroni, Oncologia, Azienda USL 5, Pisa
Domenico Amoroso, Oncologia, Azienda USL 12, Viareggio
Catia Angiolini, Oncologia, Azienda USL 10, Firenze
Paola Apicella, Anatomia patologica, Azienda USL 3, Pistoia
Massimiliano Biagini, Gastroenterologia ed endoscopia, Azienda USL 11, Empoli
Mauro Biancalani, Anatomia patologica, Azienda USL 11, Empoli
Alessandra Buonavia, Radiologia, Azienda USL 9, Grosseto
Alberto Candidi Tommasi, Gastroenterologia ed endoscopia, Azienda USL 4, Prato
Giuseppe Cariti, Ginecologia, Azienda USL 8, Arezzo
Luigi Cataliotti, Chirurgia, AOU, Careggi
Andrea Chiavacci, Radioterapia, Azienda USL 3, Pistoia
Comparetto Ciro, Ginecologia, Azienda USL 4, Prato
Sergio Coccioli, Epidemiologia, Azienda USL 2, Lucca
Francesco D'Elia, Radiologia, Azienda USL 8, Arezzo
Enrica Ercolini, Radiologia, Azienda USL 2, Lucca
Giovanni Finucci, Chirurgia ed endoscopia, Azienda USL 2, Lucca
Franco Franceschini, Chirurgia, Azienda USL 10, Firenze
Elisabetta Gentile, Tecnico sanitario di radiologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze
Daniela Giorgi, Epidemiologia, Azienda USL 2, Lucca
Paolo Lopane, Oncologia, Azienda USL 6, Livorno
Carlo Maffei, Epidemiologia, Azienda USL 6, Livorno
Francesco Mirri, Anatomia patologica, Azienda USL 8, Arezzo
Patrizio Pacini, Radiologia, Azienda USL 3, Pistoia
Laura Pfanner, Biologia, Azienda USL 2, Lucca
Giovanni Piccoli, Gastroenterologia ed endoscopia, Azienda USL 6, Livorno
Roberta Rosati, Epidemiologia, Azienda USL 9, Grosseto
Luigi Rossi, Igiene pubblica, Azienda USL 11, Empoli
Aurora A. Scarfantoni, Biologia, Azienda USL 12, Viareggio
Ettore Simoncini, Ginecologia, Azienda USL 6, Livorno
Carmen B. Visioli, Epidemiologia, ISPO, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Presentazione

Prosegue l'impegno della Regione Toscana, con il contributo del Consiglio Sanitario Regionale, nel percorso di elaborazione e diffusione di linee guida con l'intento di raggiungere una riduzione della variabilità dei comportamenti clinici e offrire a operatori e cittadini informazione e aggiornamento.

Per gli operatori sanitari toscani la linea guida non è un mero ausilio alla pratica professionale o assistenza al momento della decisione clinica, bensì uno strumento che consente loro di partecipare attivamente al processo di miglioramento continuo della qualità, in quanto coinvolti direttamente nella sua elaborazione o nel suo perfezionamento con la proposta di osservazioni e integrazioni.

Nell'ambito del processo sistematico di elaborazione delle linee guida e degli indirizzi diagnostico terapeutici – strumenti di Governo clinico nel Sistema Sanitario Toscano (SST) – la multidisciplinarietà è elemento portante e garanzia di qualità per l'alta preparazione ed esperienza dei professionisti coinvolti.

La validità, la riproducibilità e la flessibilità connotano i documenti già elaborati e in corso di elaborazione.

Il nuovo impegno della sanità toscana è l'implementazione delle linee guida come strumento di reale trasferimento nella pratica clinica delle raccomandazioni basate sulle prove scientifiche, incidendo così sui comportamenti per consolidare un sistema operativamente proiettato al cambiamento.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Daniela Scaramuccia

Prevenzione: linee guida e valutazione degli interventi

Nel 2001, su mandato del Consiglio sanitario regionale toscano, furono predisposte linee guida sulla prevenzione oncologica, come materiale di formazione agli operatori del Sistema sanitario regionale. Nel maggio 2004 fu pubblicato dall'ITT un volume di Raccomandazioni di prevenzione primaria in oncologia. Il Consiglio sanitario regionale e l'ITT hanno richiesto di aggiornare tali documenti di interesse per l'intero Sistema sanitario regionale. L'argomento è la prevenzione: screening per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto, prevenzione del tabagismo e promozione di stili di vita salutari (alimentazione, attività fisica e prevenzione dell'obesità). E' stata, inoltre, preparata una linea guida relativa ai cancerogeni professionali.

Sono stati coinvolti, dal gruppo iniziale di coordinamento, colleghi che operano nella Regione Toscana ed esprimono le competenze del Servizio sanitario regionale. I testi sono un aggiornamento sia del motivo di interesse sia delle valutazioni su specifiche questioni e affrontano anche temi non esaminati precedentemente. Gli estensori hanno discusso le bozze di ciascuna linea guida, sottoponendole poi ad altri operatori che hanno aderito al testo proposto.

Per la formulazione della valutazione di specifiche pratiche o interventi, pur avendo ogni estensore la possibilità di utilizzare la metodologia ritenuta più adeguata, è stato suggerito il sistema GRADE sotto descritto, punto di più elevata condivisione finora disponibile della valutazione delle prove scientifiche. Questo sistema valutativo ha il suo principale uso nella questioni medico cliniche e non è sempre adeguato ai temi di tipo preventivo: nelle linee guida sugli stili di vita e sulla cancerogenesi professionale si è dovuto quindi fare riferimento a sistemi valutativi validati internazionalmente per lo specifico argomento.

Ha coordinato la preparazione delle linee guida il gruppo di lavoro dell'ISPO composto da Elisabetta Chellini (tabagismo), Giovanna Masala (nutrizione), Paola Mantellini (screening), Adele Seniori Costantini (cancerogeni ambientali e coordinazione prevenzione primaria ITT) ed Eugenio Paci (coordinatore).

Schema delle raccomandazioni GRADE

Valutazioni della forza della raccomandazione

Forte raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *contro* l'intervento

Forte raccomandazione *contro* l'intervento

Determinanti della forza della raccomandazione

1) Bilancio tra effetti desiderabili e non desiderati

Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) Qualità della prova

Maggiore è la qualità della prova, più forte è una raccomandazione.

3) Valori e preferenze

Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi, tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.

4) Costi (allocazione di risorse)

Più alti sono i costi di un intervento (cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

Riferimenti bibliografici

Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.

Schünemann HJ et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.

Guyatt GH et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-1173.

Nota

La bibliografia per esteso sul sistema GRADE è rinvenibile su Pubmed.

Indice

Presentazione	pag.	5
Lo screening oncologico	«	9
Lo screening per il tumore della mammella	«	13
Introduzione	«	13
Obiettivi	«	13
Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito	«	14
Questioni aperte	«	15
Fasce d'età	«	15
Innovazioni tecnologiche	«	16
Gruppi a elevato rischio	«	16
Contenuto della linea guida	«	16
Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo il sistema GRADE	«	18
Lo screening per il tumore del collo dell'utero	«	19
Introduzione	«	19
Obiettivi	«	20
Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito	«	20
Questioni aperte	«	22
Intervallo di screening	«	22
I programmi di screening citologico, le campagne vaccinali e il test HPV come test di screening primario	«	22
Innovazioni tecnologiche	«	23
Effettuazione del Pap test in donne di età inferiore ai 25 anni	«	24
Contenuto della linea guida	«	24
Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo il sistema GRADE	«	25
Lo screening per il tumore del colon retto	«	27
Introduzione	«	27
Obiettivi	«	27
Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito	«	28
Questioni aperte	«	29
Innovazioni tecnologiche	«	29
Gruppi a rischio elevato per CRC e adenomi	«	30
Contenuto della linea guida	«	30
Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo il sistema GRADE	«	30
Bibliografia	«	32

Lo screening oncologico

La Regione Toscana ha ormai da anni individuato nelle Aziende USL distribuite sul territorio gli enti deputati alla messa a punto dei programmi di screening della mammella, della cervice uterina e del colon retto. Una serie di atti normativi ha meglio definito le competenze e le funzioni delle Aziende USL e ha attribuito la funzione di monitoraggio e di controllo di qualità dell'attività di screening all'Istituto Toscano Tumori (ITT), deputato a indicare le linee di indirizzo in oncologia. Negli anni, la Regione Toscana ha recepito le indicazioni in materia come definite nel documento emanato dal Consiglio dell'Unione europea nel 2003 e nelle Raccomandazioni dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) pubblicate nel 2002 e, più recentemente, nelle Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per opera della Direzione generale della prevenzione presso il Ministero della salute. L'implementazione e la regolamentazione dell'attività di screening per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon retto hanno rappresentato uno dei 12 progetti definiti prioritari dal Piano sanitario regionale (PSR) 2005-2007, che ha anche fissato gli obiettivi di estensione e adesione per i tre programmi di screening. Dal 2005, i valori di estensione e adesione ai tre screening oncologici contribuiscono alla valutazione globale delle performance delle singole Aziende USL. Nel 2007, l'Istituto Toscano Tumori, recependo anche le indicazioni emergenti dal PSR 2005-2007, ha prodotto un documento relativo alle raccomandazioni cliniche per il melanoma, in cui si delineavano, in apposito capitolo, i percorsi atti a garantire la maggiore accuratezza nella diagnosi precoce di questa patologia.

Lo screening organizzato è un intervento complesso, che utilizza un test, sia esso strumentale o di laboratorio, somministrato alla popolazione generale o a un suo sottogruppo, per individuare una malattia in una fase preclinica, oppure precursori/indicatori della malattia. Nel programma di screening organizzato si opera su una popolazione asintomatica, invitata attivamente e con intervalli ben definiti, a sottoporsi a tale test.

Il test di screening suddivide i soggetti esaminati in positivi e negativi; laddove il risultato sia positivo, all'utente vengono offerti uno o più esami diagnostici di approfondimento, con la finalità di valutare l'effettiva presenza della patologia oggetto dell'intervento.

I presupposti per realizzare un programma di screening organizzato sono rappresentati dal tipo di patologia (malattia frequente o di grande impatto sociale), dalla presenza e dalla durata della fase preclinica, dalla disponibilità di un test in grado di individuare la patologia in fase preclinica e di un trattamento in grado di modificare o migliorare la prognosi, se applicato in fase asintomatica.

Per misurare l'efficacia di un intervento di screening è necessario valutare la riduzione di mortalità e di incidenza della malattia indagata a esso conseguenti.

Le condizioni sperimentali più idonee per valutare l'efficacia si realizzano negli studi clinici randomizzati e controllati (RCT), in cui si confrontano due popolazioni, di cui una sottoposta a un intervento di screening e l'altra, non sottoposta, utilizzata come controllo. Caratteristica di questo tipo di studio è che l'assegnazione delle persone a uno dei due gruppi è casua-

le; ciò rende le conclusioni maggiormente affidabili, in quanto i due gruppi possono essere considerati virtualmente uguali, per cui le differenze di incidenza o mortalità sono verosimilmente effetto dello screening.

Data la loro complessità, non è sempre possibile attuare RCT e, in alcuni casi, le prove di efficacia derivano da studi osservazionali, in cui si confronta una popolazione sottoposta a screening con una popolazione non sottoposta a screening, senza assegnazione casuale. Tale tipo di studio è più debole, perché i risultati sono soggetti all'effetto di alcuni fattori detti «confondenti», che potrebbero essere responsabili delle differenze osservate.

La ricerca scientifica utilizza entrambi i tipi di studio, valutando con cura la forza delle singole prove, insieme all'accumularsi di prove coerenti oppure contrastanti tra loro.

Per l'attuazione di un programma di screening bisogna, inoltre, poter dimostrare che l'intervento è vantaggioso, nonostante i costi e gli effetti negativi che esso può determinare: è necessario quindi disporre di valutazioni di costo efficacia e di costo utilità che dimostrino un reale vantaggio in termini di vite salvate e un bilancio tra effetti positivi e negativi indiscutibilmente a favore dei primi. Gli screening organizzati prevedono regole e comportamenti standardizzati. In particolare, è necessario che ciascuna fase del percorso sia soggetta a controllo di qualità e al rispetto degli standard definiti e che sia garantita la massima equità a tutti i cittadini. Il servizio di screening deve poi garantire un'adeguata informazione sui risultati.

Devono essere disponibili sistemi di sorveglianza epidemiologica per la valutazione della performance, della partecipazione e dell'impatto sull'incidenza e la mortalità. L'Osservatorio nazionale screening (ONS), in collaborazione con il Gruppo italiano screening mammografico (GISMa), con il Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma (GISCi) e con il Gruppo italiano screening coloretale (GISCoR) ha, negli anni, elaborato indicatori per il monitoraggio epidemiologico dei programmi su tutto il territorio italiano. Sono stati, inoltre, definiti i criteri per l'attuazione dei controlli di qualità (interni ed esterni) per i tre programmi, che vengono regolarmente aggiornati in base alle prove scientifiche emergenti.

Analogamente, l'attività di diagnosi precoce effettuata al di fuori di programmi organizzati di screening deve essere sottoposta a un controllo di qualità che consenta di valutarne l'adeguatezza e i risultati.

Le prove scientifiche rese disponibili successivamente alla precedente edizione di questo documento hanno fornito alcune indicazioni, in particolare per quanto riguarda le innovazioni tecnologiche, che sono inserite nel presente elaborato. Le indicazioni recepite in questo documento rappresentano lo stato dell'arte e sono state alla base delle più recenti produzioni di dati relativi alla prevenzione secondaria pubblicati a cura del Centro di riferimento regionale per la prevenzione oncologica nella Regione Toscana (CRR). I dati sullo stato di avanzamento e le performance dei programmi di screening della Regione Toscana contribuiscono, inoltre, alla valutazione dell'andamento su base nazionale: confronti con il dato nazionale nel complesso e con i dati delle singole Regioni sono possibili attraverso la consultazione del Rapporto annuale dell'Osservatorio nazionale screening. Sono attualmente disponibili i dati relativi all'offerta di screening per l'anno 2008. L'andamento temporale dell'estensione dello screening cervicale della Regione Toscana mostra una tendenza alla crescita costante, con un raggiungimento pressoché totale della popolazione bersaglio; analoga considerazione vale per l'a-

desione aggiustata, che si è attestata, nel 2008, al 53,6%. Per quanto riguarda lo screening mammografico, l'estensione aggiustata per esclusioni prima dell'invito raggiunge l'obiettivo prefissato al livello nazionale, risultando pari al 94,5% mentre si osserva una stabilizzazione della adesione intorno al 70% nel quadriennio 2005-2008. L'andamento temporale dell'estensione aggiustata dello screening coloretale della Regione Toscana è in costante crescita, con un valore del 72,3% nel 2008, mentre l'andamento dell'adesione all'invito mostra una tendenza alla stabilizzazione intorno al 51% negli ultimi 2 anni.

Dal confronto con i dati nazionali pubblicati relativi all'attività dell'anno 2007 (ONS 2008) (www.osservatorionazionalecreening.it), emerge che la Toscana è tra le prime regioni a raggiungere gli obiettivi di estensione fissati a livello nazionale, per quanto riguarda lo screening cervicale. I valori di adesione non aggiustati allo screening citologico, registrati nel 2008, superano di 8 punti percentuali i valori medi nazionali (48% vs 39,8%). Nel programma di screening mammografico il valore grezzo medio regionale dell'estensione, pari al 90,1%, supera di ben 27 punti percentuali quello nazionale (62,3%), mentre lo scarto relativo all'adesione aggiustata è di circa 8 punti percentuali (69,2% vs 61%). Infine, per quanto riguarda lo screening del tumore del colon retto, i valori sono, analogamente al dato nazionale, in continuo incremento, posizionando la Toscana tra le regioni con i parametri più alti, sia per quanto riguarda l'estensione sia per quanto riguarda l'adesione (79,1% e 45%).

Lo sviluppo dei programmi organizzati di screening offerti alla popolazione è ancora oggi un importante obiettivo e richiede di continuare lo sforzo organizzativo intrapreso e di sviluppare il monitoraggio epidemiologico e la ricerca su aspetti secondari, ma importanti. In particolare, è necessario sviluppare la partecipazione informata ai programmi, migliorando la qualità dell'informazione con un'adeguata comunicazione dei loro aspetti positivi e negativi.

Va, perciò, dedicata particolare attenzione alla preparazione del materiale informativo per gli utenti sia per la fase del reclutamento (lettera d'invito, opuscoli, nota informativa al momento del test) sia per le fasi successive del percorso diagnostico terapeutico, nel caso di positività al test di screening. E' importante che siano coinvolti nelle fasi di organizzazione e di valutazione tutti i professionisti che agiscono nelle varie fasi del programma, promuovendo una sempre maggiore partecipazione dei medici di medicina generale.

E' inoltre auspicabile che siano attivati incontri multidisciplinari per la discussione dei casi identificati, per le singole patologie.

Le indicazioni e le raccomandazioni contenute in questo documento si riferiscono a interventi di prevenzione nell'ambito di programmi di screening organizzato e non, genericamente, a interventi di diagnosi precoce, tranne quando sia specificatamente dichiarato. Le attività di screening per altre forme tumorali (prostata, polmone) sono da considerarsi a tutti gli effetti in fase sperimentale: devono essere valutate in progetti di ricerca, alcuni dei quali già in corso, prima di poterne considerare l'opportunità di implementazione in programmi organizzati. Anche l'uso individuale di questi test dovrebbe sempre essere preceduto dall'informazione dell'utente circa la mancanza di una dimostrazione di efficacia e la possibilità di effetti collaterali indesiderati.

Lo screening per il tumore della mammella

Introduzione

Il tumore della mammella rappresenta ancora oggi il tumore più rilevante nella popolazione femminile, per incidenza di nuovi casi e per mortalità. L'invecchiamento della popolazione residente in Toscana ha come conseguenza un aumento del numero di soggetti che ogni anno possono ammalarsi, con una probabilità che aumenta a partire dai 50-54 anni. Così come è descritto negli Stati Uniti, in Gran Bretagna e in altre parti del mondo occidentale, anche in Toscana, negli anni novanta, i tassi di mortalità per tumore della mammella aggiustati per età (depurati quindi dall'aumento del numero di donne che si ammalano in ragione dell'invecchiamento della popolazione) sono diminuiti di circa il 20-25%. Recenti pubblicazioni relative al Progetto Firenze Donna (il programma di screening iniziato nel 1990 nel Comune di Firenze), hanno confermato l'impatto sulla mortalità sia dei nuovi e adeguati trattamenti adottati dalla seconda metà degli anni ottanta, sia del programma di screening. L'efficacia del programma di screening dipende dalla sua capacità di estendere l'invito a tutta la popolazione eleggibile per l'intervento e dalla partecipazione della popolazione invitata. I programmi di screening mammografico, attivi su tutto il territorio della regione Toscana dal 2000, hanno presentato, negli ultimi 4 anni, valori stabili di estensione intorno all'82-83%: essi sono inferiori al target raccomandato a livello regionale e nazionale e segnalano la difficoltà di garantire un'offerta omogenea alla popolazione e, nel contempo, il regolare intervallo di invito biennale. A fronte dei valori di estensione non ottimali che richiedono azioni concertate con le Aziende sanitarie, il valore di adesione registrato negli ultimi 3 anni si aggira intorno al 69-70%, dimostrando una solida fidelizzazione dell'utenza al programma. Nelle Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione, emanate dalla Direzione generale della prevenzione del Ministero della salute, oltre a essere riassunte le prove scientifiche più recenti, sono definite le modalità organizzative e i requisiti di programma e professionali cui attenersi. Nel VI rapporto annuale degli screening oncologici della regione Toscana del 2005, è stato inoltre pubblicato un protocollo organizzativo e clinico condiviso, che contribuisce a costituire la base per la valutazione periodica dei programmi territoriali. Anche la pubblicazione della quarta edizione delle linee guida europee fornisce un sostanziale supporto per la valutazione e il controllo di qualità. Le indicazioni emergenti dai documenti sopra citati sono da considerarsi integralmente recepite nel presente elaborato.

Obiettivi

Il programma di screening, eseguito con mammografia di alta qualità, si propone di modificare la storia naturale del tumore della mammella, attraverso il trattamento di forme neoplastiche diagnostiche precocemente. La riduzione dei tassi di malattia diagnosticata in stadio avanzato è una conseguenza della diagnosi precoce e favorisce la possibilità di un'ulteriore diffusione di tratta-

menti di tipo conservativo. Il risultato che ci si attende dalle attività di screening dovrà essere ottenuto solo mantenendo entro standard concordati dalla comunità scientifica nazionale e internazionale (GISMa e linee guida europee) i possibili effetti collaterali dovuti alla diagnosi precoce, tra cui i richiami per accertamenti diagnostici di tipo invasivo e la possibile sovradiagnosi (diagnosi di forme potenzialmente poco aggressive). In particolare, per assicurare gli obiettivi sopra definiti, è necessario garantire:

- un invito attivo con periodicità biennale a tutta la popolazione residente nella fascia d'età dai 50 ai 69 anni. Nell'ambito dello screening di popolazione, i soggetti in terapia ormonale sostitutiva (HRT) e quelli con seno denso pongono interrogativi sull'utilizzo di esami diagnostici complementari e su eventuali modifiche dell'intervallo di screening; è attualmente in corso uno studio multicentrico nazionale per valutare l'efficacia dell'ecografia mammaria nei seni densi nelle donne in fascia 50-69 anni afferenti allo screening mammografico;
- la doppia lettura del test di screening. Se i dati di un recente studio inglese (CADET) in cui sembra osservarsi una sostanziale equivalenza tra doppia e singola lettura + CAD (Computer Aided Diagnosis/Detection) verranno confermati, è verosimile che tale raccomandazione possa subire modifiche in un prossimo futuro. Inoltre, il ricorso a lettura indipendente o la rivalutazione dei discordanti (consenso/arbitrato) devono essere modulati in rapporto ai risultati in termini di RR (rischio relativo) e DR (detection rate). La rivalutazione dei discordanti è particolarmente utile in una fase di addestramento e la scelta dell'arbitrato può rivelarsi importante in alcune specifiche situazioni;
- una scelta consapevole da parte della donna della strategia di prevenzione offerta, ottenuta con adeguata informazione del rapporto costi benefici (possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, possibilità di tumori nell'intervallo), proprio di ogni attività di diagnosi.

Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito

Gli studi randomizzati e controllati relativi all'uso della mammografia di screening, con o senza esame clinico, sono oggetto di ampia ricerca scientifica: sono riportati più di 10.000 riferimenti bibliografici in Medline. La review sulla base della quale sono stati avviati i programmi di screening nella seconda metà degli anni ottanta è quella promossa dall'EuSoMa e pubblicata da N.J. Wald nel 1994. Le conclusioni relative allo screening mammografico sono state confermate, in base alle più recenti prove, nella terza edizione delle linee guida europee, che hanno accolto in un documento lo stato dell'arte su questo tema e che sono di recente aggiornamento. Alla loro produzione ha contribuito anche l'esperienza del programma di Firenze (che fa parte del network europeo dei programmi di screening mammografico). In Italia, la prima edizione delle linee guida europee è stata sostanzialmente recepita nel documento della Commissione oncologica nazionale del Ministero della sanità nel 1996. Successivamente, le linee guida sono state riprese in documenti e direttive nazionali e di società scientifiche. La Regione Toscana, facendo riferimento alle posizioni espresse in questi documenti, ha varato, nell'ambito dell'Azione programmata oncologica, poi parte del Piano sanitario regionale, programmi di screening mammografico in ogni Azienda della regione. Lo stato di avan-

zamento e i principali indicatori di processo sono annualmente pubblicati dal Centro di riferimento regionale. Nel 2000 e 2001 le convinzioni esistenti sull'efficacia della mammografia sono state ridiscusse in due successive pubblicazioni su *Lancet* promosse dalla Cochrane Collaboration: le conclusioni degli autori non contestavano i risultati degli studi, bensì ponevano in discussione la qualità degli stessi, considerando infine come accettabili solo quelli con risultati negativi. Queste pubblicazioni hanno acceso un ampio dibattito nella letteratura scientifica internazionale e portato a numerosi pronunciamenti. Tra questi, una pubblicazione di un gruppo di lavoro della IARC e la conferma da parte del NCI-USA delle raccomandazioni già in essere. Allo stato dei fatti e anche a seguito della successiva pubblicazione su *Lancet* dei dati aggiornati dei RCT svedesi, non sembra opportuna alcuna modifica dei programmi di screening in corso. La pubblicazione della IARC ha inoltre stimato che la partecipazione allo screening organizzato su invito attivo, secondo quanto indicato dalle linee guida internazionali (50-69 anni con mammografia biennale) riduce la probabilità di morire per cancro della mammella del 35%. E' stato stimato (Berry 2005) che circa il 45% della riduzione di mortalità osservata negli ultimi 10-20 anni nei principali paesi europei sia attribuibile all'effetto della diagnosi precoce e il restante 55% agli effetti delle terapie farmacologiche (chemioterapia e ormonoterapia).

Questioni aperte

Fasce di età

I principali problemi ancora aperti sono l'efficacia e la valutazione costo beneficio dello screening mammografico in età premenopausale (40-49). Una recente pubblicazione, relativa a un RCT inglese con offerta di mammografia a cadenza annuale a donne di 40-41 anni di età, ha recentemente dimostrato una riduzione di mortalità del 17%, che non ha però raggiunto la significatività statistica. Nel 2007, un documento pubblicato nell'ambito di una consensus conference dal GISMa ha stabilito che «sia prioritariamente garantita la copertura completa del territorio... per la popolazione in fascia di età 50-69... e sia attuata la copertura completa per lo screening della cervice uterina e del colon retto» e che l'estensione alla fascia 40-49 anni possa essere considerata a patto che siano disponibili le risorse necessarie, si adotti un intervallo di screening annuale, si fornisca alle donne una congrua informazione relativa ai pro e ai contro dello screening e sia stata prima realizzata l'estensione alla fascia d'età 70-74 e poi a quella fascia 45-49. Lo studio nazionale multicentrico EUROTRIAL, realizzato anche in alcune aree della regione Toscana, benché non dotato di potenza sufficiente per dimostrare l'impatto della mammografia in una popolazione di donne invitate a 40-42 anni e a 45 anni, potrebbe, a breve, fornire informazioni sulle performance diagnostiche dello screening mammografico offerto annualmente alle donne giovani, nell'ambito di programmi di screening mammografico che svolgono attività di prevenzione per le fasce 50-69 anni in Italia. Per quanto riguarda la fascia di età 70-74 anni, essendo la sensibilità e la specificità attese simili, se non superiori, a quelle della fascia 50-69 anni, può essere presa in considerazione la possibilità di estensione del programma a questa popolazione, in considerazione dell'incrementata attesa di

vita per le donne in età anziana e della crescente disponibilità di trattamenti efficaci. Fattori che possono limitare il beneficio dello screening sono rappresentati dalla minore partecipazione rispetto alle donne più giovani e dal rischio di sovradiagnosi (in ragione della natura spesso indolente della neoplasia mammaria nelle donne più anziane) e di conseguente sovra-trattamento, anche in ragione di un aumento di mortalità per cause competitive. Le indicazioni emerse dalla consensus del GISMa hanno stabilito che «laddove siano disponibili le risorse necessarie, è raccomandata l'estensione di screening mammografico fino ai 74 anni almeno per coloro che hanno regolarmente partecipato allo screening fino a 69 anni». Le raccomandazioni del Ministero della salute rafforzano quanto stabilito dal GISMa, affidando alla libera valutazione delle Regioni, in base alle risorse disponibili e a valutazioni di costo efficacia, la scelta di estendere le fasce di età oltre i 70 anni e al di sotto dei 50 anni. In particolare, per le donne di età inferiore ai 50 anni, si raccomanda la somministrazione della mammografia con doppia proiezione e doppia lettura e a intervalli di screening compresi tra 12 e 18 mesi. E' altresì sottolineata l'importanza di assicurare una corretta informazione su vantaggi e limiti dello screening e controlli di qualità rigorosi.

Innovazioni tecnologiche

Le prove disponibili sembrano a favore di una migliore accuratezza diagnostica della mammografia digitale rispetto a quella analogica, in particolare nelle donne giovani e con seno denso, mentre vi sono dubbi relativamente alle popolazioni di età maggiore dei 65 anni e con seno adiposo. Un recente studio di costo efficacia non ha dimostrato una superiorità della tecnologia digitale a confronto con quella convenzionale. La risonanza magnetica deve essere, invece, considerata come esame di terzo livello nello screening di popolazione, riservata alla definizione di situazioni particolari (come le bilateralità e le multicentricità) nei casi già accertati; un uso più routinario sembra essere indicato per soggetti con rischio familiare elevato, laddove sia comunque garantita anche la possibilità di procedere contestualmente alla valutazione biptica.

Gruppi a rischio elevato

L'offerta di metodiche di screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella in donne che hanno elevata suscettibilità per il tumore per familiarità o per l'individuazione di specifici marker genetici, deve essere considerata solo nell'ambito di programmi di ricerca e non promossa come attività di sorveglianza o identificazione di soggetti a rischio nella popolazione. A questo scopo è necessario promuovere raccomandazioni per i soggetti ad alto rischio, comprensive di adeguato counseling psicologico individuale e familiare, con la definizione dei percorsi più appropriati e di provata efficacia per la loro sorveglianza. Anche le tradizionali tecnologie di diagnosi precoce e di trattamento dovranno essere soggette a valutazione specifica in questo delicato sottogruppo di donne, considerando le inevitabili implicazioni etiche e psicologiche.

Contenuto della linea guida

E' considerato prioritario l'obiettivo di completare l'estensione dei programmi di screening a

tutta la popolazione e di garantirne l'adeguata realizzazione attraverso l'applicazione di un continuo controllo di qualità delle diverse componenti e una valutazione del processo e dei risultati. Il programma di screening organizzato invita, in forma attiva, tutta la popolazione residente nelle Aziende USL e nella fascia di età 50-69 anni; alle donne invitate e rispondenti viene proposta una mammografia a due proiezioni, di adeguata qualità, con doppia lettura.

La donna che presenti un risultato «sospetto» verrà invitata a svolgere un accertamento diagnostico, secondo i protocolli condivisi a livello regionale, presso il centro di riferimento aziendale e, se necessario, consigliata per il successivo trattamento nelle strutture clinico terapeutiche.

La donna con risultato negativo, cioè senza segni di malattia in atto, verrà richiamata per un successivo test di screening a distanza di due anni. Le caratteristiche di qualità del programma, nelle diverse componenti radiologica, patologica, terapeutica e valutativa, sono definite dal Centro di riferimento regionale che coordina i programmi aziendali.

E' necessario quindi richiamare alcuni punti di seguito elencati.

- L'informazione della comunità cui si rivolge il programma di screening dovrà porre in evidenza sia i potenziali benefici del programma di screening sia i possibili effetti collaterali dannosi (falsi positivi e possibilità del verificarsi di casi di tumore della mammella nell'intervallo tra screening falsi negativi).
- Le modalità di conduzione del programma, i principali risultati raggiunti e gli indicatori di partecipazione, processo e risultato, devono essere resi disponibili al pubblico sia nei loro aspetti positivi sia nelle eventuali carenze organizzative. E' auspicabile che tale funzione di sorveglianza sul programma di screening sia realizzata con l'ampia collaborazione di associazioni e rappresentanze di utenti. Devono essere attivati strumenti organizzativi rivolti a facilitare la comunicazione tra donne e operatori coinvolti nel programma, anche al fine di raccogliere commenti e suggerimenti su punti critici del programma stesso.
- La valutazione di qualità ed epidemiologica del programma di screening è parte essenziale del programma e deve essere garantita anche in quanto tutela della comunità. I principali indicatori relativi alla performance dei programmi di screening mammografico e ad attività di diagnosi precoce si riferiscono sia alla specificità e sensibilità del test sia alla capacità del programma di garantire equità e universalità di accesso. Lo svolgimento di attività di diagnosi precoce a scopo di prevenzione secondaria del tumore della mammella può riguardare anche donne cui non si rivolge il programma di screening organizzato (per via dell'età) o che, pur ricevendo l'offerta, preferiscono utilizzare altre opportunità. In ogni caso, la pratica della diagnosi precoce dovrebbe essere realizzata secondo le procedure di controllo di qualità che seguono di indicazioni europee e che sono predisposte a livello regionale.

La presente linea guida conferma sostanzialmente gli orientamenti già in atto, suggerisce alcune priorità di ricerca e sottolinea la centrale importanza dell'offerta attiva a tutta la popolazione di un esame di alta qualità. Elemento centrale dell'azione sono il monitoraggio e il proseguimento dei programmi esistenti e il loro consolidamento operativo.

Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo lo GRADE scoring system (vedi a pagina 6)

Fascia 50-69 anni: screening mammografico biennale, doppia proiezione, doppia lettura

Qualità della prova: A (alta)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Fascia 40-49 anni: screening mammografico annuale, doppia proiezione, doppia lettura

Qualità della prova: B (moderata)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione debole per l'applicazione dell'intervento

Fascia 70-74 anni: screening mammografico biennale, doppia proiezione, doppia lettura

Qualità della prova: B (moderata)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Lo screening per il tumore del collo dell'utero

Introduzione

Il carcinoma della cervice uterina ha una ben conosciuta storia naturale che, attraverso forme pre-neoplastiche e il carcinoma in situ, conduce al tumore di tipo invasivo. Esso rappresenta il secondo tumore delle donne nel mondo, con l'80% di nuove diagnosi registrate nei paesi in via di sviluppo. In Italia, così come in Europa occidentale e nel Nord America, il tumore della cervice uterina è relativamente raro: si stimano circa 3.500 nuovi casi e 1.100 decessi ogni anno. Una donna su 163 svilupperà tale patologia nel corso della vita, mentre il rischio cumulativo di morire di questo tumore è pari allo 0,8‰ (1 donna su 1.250). A seguito dell'introduzione dei programmi di screening con Pap test, la mortalità per carcinoma della cervice uterina è globalmente diminuita di più del 50% nell'ultimo ventennio. La bassa incidenza di questo tumore nei paesi occidentali è principalmente associata alla pratica dei programmi di screening di popolazione. In altre aree di paesi meno sviluppati e dove le pratiche di prevenzione sono meno diffuse, questa patologia è ancora importante e rappresenta una minaccia rilevante per la salute femminile: nonostante i recenti miglioramenti terapeutici, ancora oggi il tumore invasivo presenta una modesta probabilità di guarigione e la sopravvivenza relativa a 5 anni è intorno al 70%. La recente scoperta che alcuni ceppi del virus HPV sono una condizione necessaria (ancorché non sufficiente) per l'insorgenza di questo tumore, ha aperto opportunità di ricerca e di studio nel nuovo e importante settore dello studio della relazione tra virus e tumori. L'uso del profilattico durante i rapporti non ha finora dimostrato una completa efficacia nella protezione dall'infezione, ma è stato comunque osservato che, se regolare, esso favorisce la regressione della infezione nel partner HPV positivo. Lo screening per il tumore della cervice con l'uso del Pap test è il primo esempio, nella storia della medicina successiva alla seconda guerra mondiale, di un test proposto a livello di massa, in un programma di popolazione, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza di una forma tumorale. Lo screening venne introdotto negli anni sessanta con l'applicazione del test citologico e l'avvio della pratica suscitò notevoli polemiche, in particolare da parte di Archibald Cochrane, che sottolineò l'assenza di dimostrazioni sperimentali dell'efficacia del programma. Successivamente, i paesi nel Nord Europa, dove tali programmi erano stati attivati ed epidemiologicamente monitorati, mostrarono in maniera inequivocabile che l'effetto voluto, la riduzione di incidenza, era stato raggiunto. Ciononostante, ancora recentemente nella stampa internazionale è stato ribadito che la realizzazione di questi programmi di screening non è adeguata e non raggiunge i possibili obiettivi proprio per carenze di trasferimento delle conoscenze in adeguate iniziative di sanità pubblica. In molti paesi d'Europa, negli anni novanta, questa consapevolezza ha portato al rilancio di programmi di screening di sanità pubblica con adeguata organizzazione e capaci di favorire la partecipazione della popolazione a più alto rischio. Le prime valutazioni dimostrano che i risultati cominciano a essere epidemiologicamente evidenti. Nella Regione Toscana, a seguito delle direttive della Commissione oncologica nazionale emanate dal Ministero della sanità nel 1996, si è proceduto a una complessiva riorganizzazione dei programmi di screening citologico, che ha permesso l'avvio di iniziative nelle Aziende USL toscane delle quali annualmente vengono raccolti indicatori sia di partecipazione sia di risul-

tato. I dati relativi all'incidenza di carcinoma invasivo nell'area del Registro tumori toscano confermano l'impatto delle attività di prevenzione secondaria mostrando bassi livelli di incidenza e importanti trend di riduzione anche rispetto ad altre aree italiane.

Obiettivi

L'obiettivo dello screening per il cervicocarcinoma è la riduzione dell'incidenza e della mortalità specifiche. Essa è ottenibile attraverso l'individuazione di lesioni preinvasive, delle quali è nota la possibilità evolutiva verso il carcinoma invasivo e di lesioni microinvasive, al fine di effettuare una terapia il più possibile conservativa, con intento curativo. Di conseguenza, lo screening mediante Pap test è in grado di ridurre sia la mortalità per carcinoma, favorendone la diagnosi in una fase in cui il trattamento può essere efficace, sia l'incidenza della neoplasia invasiva, attraverso il trattamento delle forme pre neoplastiche.

Il principale effetto collaterale di un programma di screening è la possibile identificazione e il trattamento di lesioni preinvasive che sarebbero regredite spontaneamente o che non sarebbero mai evolute in carcinoma invasivo. Ne conseguono da una parte trattamenti inutili, dall'altra un notevole carico d'ansia indotto dai percorsi diagnostici conseguenti all'identificazione di lesioni considerate a rischio. Questo effetto non può essere eliminato, ma può essere ridotto se la donna viene inserita in un percorso diagnostico terapeutico controllato in cui sono garantiti i trattamenti più conservativi possibili e i controlli adeguati come previsti dalle raccomandazioni nazionali e internazionali. Anche il rispetto dell'intervallo triennale limita questo effetto dello screening, riducendo i falsi positivi e consentendo a lesioni che sarebbero regredite spontaneamente di avere il tempo sufficiente per farlo. Nello stesso tempo, permette di concentrare le risorse impiegate sull'obiettivo di favorire la partecipazione del maggior numero di soggetti suscettibili.

Anche la scelta della fascia d'età 25-64 anni limita il rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento, escludendo dallo screening le donne molto giovani che sono a maggior rischio di identificazione di lesioni reversibili.

Il programma si propone di raggiungere la maggior parte della popolazione suscettibile e in particolare quei gruppi di popolazione che per caratteristiche socioeconomiche e culturali sono a maggior rischio della malattia, ma che, nello stesso tempo, meno facilmente accedono spontaneamente al Servizio sanitario. A tal scopo devono essere, per esempio, progettate iniziative ad hoc per la partecipazione della popolazione immigrata: la proposta del test deve accompagnarsi ad adeguata informazione ed educazione sanitaria atte a favorire il superamento di barriere culturali e comportamentali, anche considerando le difficoltà sociali e psicologiche connesse alla partecipazione.

Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito

La monografia pubblicata dalla IARC raccoglie le principali conoscenze esistenti sull'efficacia dello screening per il cervicocarcinoma, raggiunte mediante la valutazione sia in studi descrittivi di tipo comparativo sia in studi caso controllo: il Pap test, effettuato a intervallo triennale (e stante

una copertura del 100%), porta a una riduzione dell'incidenza di carcinoma invasivo dell'89%. Anche i programmi di screening realizzati nella provincia di Firenze negli anni ottanta hanno contribuito a definire tale prova di efficacia. La comunità scientifica concorda, quindi, nel ritenere che i bassi livelli di carcinoma invasivo oggi riscontrabili nella popolazione siano anche il frutto di questa attività. Negli anni più recenti, dopo la riorganizzazione dei programmi di screening di popolazione, iniziano a essere pubblicati risultati che dimostrano che la maggiore accessibilità e il controllo di qualità possono contribuire a raggiungere ulteriori successi. Le prove crescenti del ruolo dell'infezione da papilloma virus (HPV, ceppi ad alto rischio) e l'avvento di nuove tecnologie hanno permesso di definire, all'interno dei programmi di screening, il ruolo del test HPV-DNA nel triage delle diagnosi citologiche di atipia squamosa di significato indeterminato (ASC-US) e nel follow-up delle lesioni CIN2+ come indicatori di recidiva. Relativamente al ruolo del test HPV nel triage delle diagnosi di lesione squamosa intra epiteliale di basso grado (LSIL), manifestazione citologica indotta dall'HPV, non emergono indicazioni sufficienti al suo utilizzo in donne giovani, mentre se ne ipotizza un'utilità nelle donne di età superiore ai 35 anni. In particolare, occorrono valutazioni locali che tengano in considerazione il valore predittivo positivo (VPP) della diagnosi citologica di LSIL. Il Pap test rimane, attualmente, l'unico test di screening, ma emergono, da parte del gruppo di lavoro per l'aggiornamento delle linee guida, istituito dal Ministero della salute con i DM del 3 novembre 2004 e del 18 ottobre 2005, indicazioni alla revisione dell'utilizzo del test HPV-DNA, che, attualmente indicato nel triage, può essere somministrato come test primario nell'ambito di applicazioni controllate (programmi pilota), secondo protocolli definiti e con stretti e periodici controlli di qualità. Infatti, è stato dimostrato che il test HPV, nelle donne di età superiore ai 30 anni, è in grado di ottenere un'anticipazione complessiva delle diagnosi di alto grado e garantisce un maggiore effetto protettivo anche con intervalli di screening più lunghi. A seguito dell'introduzione del vaccino, si pongono alcune domande a cui sarà possibile rispondere solo a completamento di una serie di studi che si rendono necessari per meglio comprendere la storia naturale dell'infezione e della malattia. Il vaccino diretto contro i tipi ad alto rischio 16 e 18 ha dimostrato un'efficacia vicino al 100% nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni precancerose di alto grado, quando somministrato nelle donne che non avevano contratto l'infezione. La durata della protezione copre il tempo di osservazione disponibile negli studi clinici, ovvero circa cinque anni. L'indicazione d'uso del vaccino basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età compresa tra 16 e 26 anni, associata alla incertezza sulla durata della protezione, ha suggerito, per la somministrazione, un'età anteriore all'inizio dei rapporti sessuali, ma non di troppo (cioè 11-12 anni), come la migliore per organizzare campagne di immunizzazione di massa.

Il meccanismo di azione del vaccino è legato alla neutralizzazione del virus quando è ancora libero in vagina, prima della sua penetrazione nelle cellule dell'apparato genitale. L'efficacia del vaccino nella popolazione «per protocollo» (sono incluse le donne che, negative per i tipi vaccinali al tempo zero, hanno ricevuto le tre dosi) è stata del 98% (95% CI 89-100). Nell'analisi « by intention to treat », che permette di testare l'efficacia reale in una popolazione simile a quella studiata, in cui sono incluse tutte le donne arruolate che abbiano ricevuto almeno una dose, l'efficacia del vaccino quadrivalente è stata pari al 44,0% (intervallo di confidenza al 95% : 31-55%), perché molte delle donne randomizzate erano già state infettate da HPV 6, 11, 16 o 18. Infatti, nelle

donne positive per HPV 16 e 18 la vaccinazione riduce drasticamente la sua efficacia e non ha nemmeno dimostrato di accelerare la clearance del virus; quando è già presente una infezione da tipi 16 e 18, la somministrazione del vaccino non è in grado di impedire lo sviluppo di lesioni precancerose. Non è, però, ancora chiarito cosa succeda a quelle donne (la grande maggioranza) in cui queste infezioni si risolvono spontaneamente. Per conoscere l'effetto del vaccino sulle reinfezioni è necessario un lungo follow-up. Al momento, è anche ignoto l'impatto della vaccinazione sulle infezioni da tipi di HPV ad alto rischio non contenuti nel vaccino, anche se alcuni studi suggeriscono una protezione incrociata contro i tipi di virus che sono strettamente correlati a quelli presenti nel vaccino.

Non sono inoltre disponibili informazioni relative al possibile incremento di tipi oncogeni meno frequenti, a seguito della riduzione dei tipi 16 e 18 determinata dalla crescente somministrazione del vaccino nella popolazione.

Alla luce di quanto riportato e in considerazione dell'esigenza conoscitiva delle utenti in fascia di età fuori target rispetto all'offerta attiva da parte del Servizio sanitario regionale, si raccomanda che le singole Aziende si facciano strutturalmente carico di fornire alle utenti informazioni e indicazioni appropriate sul vaccino e sulla sua integrazione con l'attività di screening.

Questioni aperte

Intervallo di screening

La definizione dell'intervallo tra esami citologici che consenta il miglior rapporto tra costi (umani ed economici) e benefici è oggetto di numerose controversie, dato il comportamento difforme in ambito di screening spontaneo. Mentre alcuni programmi del Nord Europa suggeriscono, sulla base delle indicazioni di letteratura, che intervalli fino a 5 anni siano sufficientemente protettivi e capaci di ridurre il rischio di sovratrattamento, la pratica corrente al di fuori dei programmi di screening, non riconoscendo logiche di costo efficacia, fissa spesso intervalli annuali in soggetti a rischio medio, con conseguenze sia di possibile sovratrattamento sia di riduzione delle risorse da allocare per i soggetti a maggior rischio. Attività di ricerca e d'informazione delle donne e soprattutto dei professionisti, che favoriscano un virtuoso uso del test di diagnosi possono consentire un'ottimizzazione dei programmi. In questa direzione vanno anche gli studi di fattibilità in corso per valutare se donne in età anziana, adeguatamente sorvegliate nel corso della loro vita, possano smettere la pratica di screening, senza per questo incorrere in sottotrattamento.

I programmi di screening citologico, le campagne vaccinali e il test HPV come test di screening primario

Stando alle prove scientifiche disponibili, le campagne vaccinali non si sostituiscono agli interventi di screening programmato, ma a essi si integrano. Con la somministrazione del vaccino contro i tipi 16 e 18 offerta a tutte le dodicenni in regione Toscana, a partire dall'anno 2008, si aprono nuovi scenari e sembrano anche già delinearsi probabili difficoltà nel monitoraggio della pratica vaccinale: vi sono utenti che pur, rientrando nelle indicazioni contenute nella sche-

da tecnica (fino a 26 anni di età), non usufruiscono della campagna vaccinale regionale, mirata alle sole dodicenni. Si pongono quindi importanti scelte di tipo infrastrutturale come la messa a punto di una corretta anagrafe vaccinale per il monitoraggio e la sorveglianza delle donne vaccinate che si dovranno sottoporre a screening. Sulla base di alcune modellizzazioni (ipotizzando una copertura del vaccino del 100% e del Pap test del 75%), si stima che l'effetto combinato dei due interventi sia del 89%, a fronte di un incremento di costi totali del 227% e del costo per caso evitato del 62%. E' verosimile che nei prossimi 15-20 anni la prevalenza di infezioni da HPV si ridurrà marcatamente, con una progressiva diminuzione dell'incidenza di forme pre neoplastiche. Ciò richiederà una modifica dei protocolli di screening (età di intervento, intervallo tra i test, procedure di follow up) per minimizzare le procedure non necessarie e i costi: infatti gli studi scientifici recentemente pubblicati (di cui fa parte l'importante studio italiano NTCC, condotto in sette regioni italiane tra cui la Toscana, finanziato con fondi ministeriali, regionali e anche europei), hanno dimostrato che il test HPV per i ceppi ad alto rischio è in grado di ottenere un'anticipazione complessiva delle diagnosi di alto grado e garantisce un maggiore effetto protettivo anche con intervalli di screening più lunghi. In particolare, un recente articolo riporta i dati di uno studio condotto in sette paesi europei, secondo i quali, introducendo il test HPV come test di screening, è possibile allungare a 6 anni l'intervallo di screening. L'introduzione del test HPV nello screening potrebbe avvenire in prima istanza all'interno di applicazioni controllate (programmi pilota) che dovranno valutare:

- l'impatto organizzativo sulla logistica, le procedure, i software gestionali, i sistemi informativi, eccetera;
- l'utilizzazione di procedure univoche di gestione del prelievo a seconda della tecnica individuata, con conseguente modifica del percorso diagnostico terapeutico integrato di screening secondo protocolli validati;
- i costi e le risorse necessarie.

E' fondamentale che siano utilizzati test validati dalla letteratura scientifica e che i programmi debbano procedere a una centralizzazione dei test molecolari e della lettura del Pap test, di cui si prevede conseguentemente un'importante riduzione e il cambiamento degli obiettivi diagnostici (triage con citologia dei test HPV positivi), al fine di ottimizzarne i livelli qualitativi.

Data la consolidata esperienza di screening e la partecipazione allo studio NTCC con il coordinamento del controllo di qualità della citologia e dei test molecolari, la regione Toscana si pone come possibile area dove promuovere un'applicazione controllata di screening con il test HPV e successivo triage citologico.

Innovazioni tecnologiche

E' imperativo che l'introduzione delle nuove tecnologie si accompagni a studi di valutazione a lungo termine sull'incidenza di tumori invasivi, nonché al monitoraggio e all'implementazione continua della qualità del processo. L'età e l'intervallo di screening devono essere gli stessi utilizzati per la citologia convenzionale.

Citologia in fase liquida. Le prove scientifiche disponibili dimostrano che questa metodica presenta una sensibilità e una specificità comparabili a quelle della citologia convenzionale. L'esperienza riportata in letteratura indicano un risparmio nei tempi di lettura variabile dal 30% al 50%

rispetto alla lettura della citologia convenzionale. A fronte dei vantaggi legati alla riduzione dei tempi di lettura e degli strisci insoddisfacenti e al possibile riutilizzo del liquido residuo per esami biomolecolari, l'utilizzo di questa metodica deve basarsi su una attenta valutazione dei costi e sulla sua fattibilità a livello locale. Un corretto utilizzo di queste strumentazioni e in particolare di quelle a forte automazione, passa attraverso logiche di consorzio tra più laboratori con centralizzazione della fase di processazione ed eventualmente anche di lettura.

Lettura computer assistita. Secondo le prove scientifiche disponibili, le performance di questa tecnologia non sono inferiori a quelle della citologia convenzionale. In realtà, lo sviluppo tecnologico in questo ambito è quanto mai rapido e sono necessari studi randomizzati per valutare i lettori automatici di nuova generazione. I sistemi di lettura automatica possono essere previsti in una logica di economia di scala per grandi volumi di attività, non inferiori ai 50.000 Pap test annui. L'integrazione di sistemi in strato sottile e di sistemi di lettura computer assistita necessita ancor più di concentrare i volumi di attività per abbattere i costi iniziali dell'acquisto della strumentazioni e, nel caso di abbinamento con lo strato sottile, anche delle provette.

Effettuazione del Pap test in donne di età inferiore ai 25 anni

Lo screening nelle donne di età inferiore a 25 anni è sconsigliato per due motivi fondamentali. Il primo è che sotto i 25 anni il carcinoma della cervice uterina è un evento molto raro; il secondo è un alto rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento conseguente all'elevato numero di lesioni virali transitorie e di CIN ad alto tasso di regressione presenti in questa fascia d'età. Nel caso di Pap test effettuati in donne di età inferiore ai 25 anni d'età, nell'ambito di progetti di ricerca controllati, è auspicabile l'applicazione di protocolli più conservativi rispetto a quelli attualmente adottati nelle fasce d'età di screening. I dati che emergeranno dagli studi multicentrici nazionali attualmente in corso, volti a valutare la prevalenza dell'HPV nelle giovani donne, saranno di supporto alla pianificazione di protocolli condivisi.

Contenuto della linea guida

Si raccomandano, sulla base delle linee guida europee, di quelle nazionali continuamente aggiornate dal (GISCi) e delle Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione a opera della Direzione generale della prevenzione presso il Ministero della salute, programmi di screening organizzato su base di popolazione (usualmente dalle Aziende USL di residenza o domicilio) consistenti nell'offerta attiva di Pap test con invito personalizzato a donne di età tra i 25 e i 64 anni di età, con periodicità triennale. Ogni programma deve garantire un adeguato sistema di prelievo e controllo di qualità in ogni fase del test di screening, cioè dalla completezza dell'invito, alla lettura del Pap test, fino all'esecuzione degli approfondimenti diagnostici e del trattamento. Ogni programma deve avere attivo un sistema di follow-up per il controllo dei positivi e la valutazione epidemiologica. La valutazione del programma deve essere realizzata sia al fine di valutare la performance del test sia per conoscere l'impatto epidemiologico del programma stesso. Nell'ambito del programma della Regione Toscana sono annualmente prodotti indicatori di attività che sono la base del rapporto regionale annuale e

che corrispondono alle indicazioni stabilite dall'ONS in collaborazione con il GISCi. Nel 2005, è stato inoltre pubblicato, nel 6° rapporto annuale degli screening oncologici della Regione Toscana, un protocollo organizzativo clinico condiviso che contribuisce a costituire la base per la valutazione periodica dei programmi territoriali. Tutti i protocolli per la realizzazione del controllo di qualità sono prodotti e periodicamente aggiornati a cura del Centro di riferimento regionale per gli screening.

Lo screening per il carcinoma cervicale richiede un impegno di risorse costante e di alta qualità per il mantenimento degli obiettivi di prevenzione secondaria raggiunti. Gli approfondimenti di ricerca, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo del test HPV e la sorveglianza di gruppi a maggior rischio, sono sicuramente importanti per continuare a mantenere alto il livello dei successi raggiunti per il controllo di questa patologia

Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo il sistema GRADE

Efficacia dello screening cervicale con Pap test

Qualità della prova: A (alta)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dell'utilizzo del test HPV come esame di triage nelle diagnosi ASC-US

Qualità della prova: A (alta)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dell'utilizzo del test HPV-HR (high risk) come esame di triage nel follow up delle lesioni CIN2+ per la valutazione delle recidive

Qualità della prova: B (moderata)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dell'utilizzo del test HPV-HR come esame di triage nelle diagnosi LSIL

Qualità della prova: C (bassa)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione debole per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dell'utilizzo del test HPV-HR come test di screening primario e triage citologico

Qualità della prova: A (alta)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione debole per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dello screening cervicale con Pap test nelle donne di età inferiore ai 25 anni

Qualità della prova: C (bassa)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte contro l'applicazione dell'intervento

Lo screening per il tumore del colon retto

Introduzione

I tumori del colon e del retto rappresentano oggi la seconda neoplasia per incidenza e mortalità, mostrando in questi ultimi anni una crescente frequenza a fronte di un livello stabile di mortalità. Questo quadro epidemiologico, che può trovare diverse spiegazioni in termini di fattori di rischio, soprattutto di tipo nutrizionale e di stile di vita, ha accresciuto l'importanza di sviluppare adeguate strategie di prevenzione secondaria.

Il modificarsi del quadro di incidenza è comunque anche attribuibile al diffondersi di indagini per la diagnosi precoce e al notevole aumento che si è verificato in questi ultimi anni delle pratiche di tipo endoscopico nella popolazione.

Fin dagli anni ottanta sono in corso studi che cercano di valutare e confermare l'ipotesi di una continuità della storia naturale tra i polipi adenomatosi e il cancro coloretale. Numerosi sono gli studi epidemiologici che hanno confermato l'esistenza di una possibilità di trasformazione neoplastica dei primi.

La diagnostica coloretale ha due possibili obiettivi: da un lato l'identificazione in fase precoce di forme neoplastiche invasive; dall'altro l'interruzione della storia naturale di possibile progressione del polipo a cancro, tramite la sua rimozione. I test di screening che utilizzano l'identificazione del sangue occulto nelle feci (FOBT) agiscono prevalentemente, anche se non esclusivamente, attraverso la diagnosi precoce dei tumori invasivi; l'endoscopia agisce prevalentemente attraverso l'identificazione e rimozione dei polipi. La diffusione spontanea del FOBT negli anni ottanta e della endoscopia hanno preceduto la dimostrazione di efficacia nel ridurre la mortalità per causa; a metà degli anni novanta, gli studi sperimentali (randomizzati e controllati) hanno condotto a stimare una possibile riduzione della mortalità di circa il 20-30%. Studi sperimentali sull'efficacia dell'endoscopia (rettosigmoidoscopia) sono in corso o ancora in fase di avvio (colonscopia). Nel complesso, comunque, vi è un consenso abbastanza ampio sul fatto che un intervento precoce, ottenuto con diversi approcci, possa portare a un risultato efficace.

Obiettivi

Lo screening per il tumore coloretale si propone di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente alla diagnosi precoce.

L'intervento può agire prevalentemente attraverso l'identificazione di carcinomi in fase precoce (meccanismo prevalente nel FOBT), oppure interrompendo la catena polipo cancro, come si verifica nel caso di screening con metodi endoscopici.

L'efficacia dello screening deve essere correlata ai possibili effetti negativi derivanti dalla presenza di soggetti falsi positivi, cioè che incorrono nei test di accertamento diagnostico pur non essendo malati.

Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito

Nelle Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione, a opera della Direzione generale della prevenzione presso il Ministero della salute, sono riassunte le prove scientifiche in merito alla prevenzione del cancro del colon retto. Una metanalisi, pubblicata nel 2000 sulla base dei dati di quattro RCT, ha dimostrato una riduzione significativa del 16% della mortalità per carcinoma coloretale con lo screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale (RR=0,84 IC 95% = 0,77- 0,83), che sale al 23% quando aggiustata per la compliance. Rimane da valutare se sia opportuno allargare l'offerta del test alla fascia di età 70-75 anni, in virtù dell'aumentata aspettanza di vita e dell'aumento dell'incidenza di questa patologia con l'avanzare dell'età.

Fra i test per la ricerca del sangue occulto fecale, il primo a essere utilizzato è stato il test al guaiaco, che sfrutta l'attività perossidasi di vari tipi di emoglobina, compresa quella di origine animale e viene di solito effettuato su tre campioni fecali, allo scopo di incrementarne la sensibilità. Questo tipo di test pone problemi di risultati falsi positivi e falsi negativi legati alla dieta, per cui viene di solito effettuato in regime di restrizione dietetica per periodi di tempo di 3 o più giorni. Le stime di sensibilità del test al guaiaco per il carcinoma coloretale, basate sul follow-up a due anni dei soggetti con test negativo negli studi di popolazione inglese danese e svedese, sono rispettivamente del 60%, 48% e 22%. In questi stessi studi la specificità stimata varia tra il 96% e il 99%. Negli anni successivi sono stati implementati i test immunochimici, specifici per l'emoglobina umana, che hanno dimostrato un miglior rapporto sensibilità/specificità rispetto al guaiaco. In un recentissimo studio randomizzato di popolazione, la partecipazione e i tassi di identificazione per cancro e adenoma avanzato del test immunochimico si sono dimostrati superiori al test al guaiaco.

Per quanto riguarda gli screening con esami endoscopici, esistono numerosi studi osservazionali che dimostrano la loro efficacia nel ridurre l'incidenza e conseguentemente la mortalità causa specifica. L'efficacia della sigmoidoscopia è basata su numerosi studi osservazionali e su un unico studio randomizzato (Telemark study), di piccole dimensioni e affetto da alcuni bias statistici. Non sono fino a oggi ancora disponibili i risultati dei trial in corso (inglese, italiano e statunitense, PLCO) sull'efficacia della rettosigmoidoscopia (RSS) nella riduzione di incidenza del CCR. Le stime basate sui dati disponibili sembrano indicare che una RSS, seguita da colonscopia totale (CT), in caso di riscontro di lesioni distali a rischio, permetterebbe di identificare circa il 70% delle lesioni avanzate prevalenti. Rimane ancora incertezza sull'entità dell'intervallo di somministrazione (una volta nella vita, ogni 5 anni, ogni 10 anni).

Allo stesso modo, è importante sottolineare che nella maggioranza degli studi fino a oggi disponibili, l'accettabilità della RSS come test di screening è risultata sub ottimale; come confermato dai risultati delle indagini italiane più recenti, l'adesione ai programmi di screening endoscopici è nettamente inferiore a quella che si registra nei programmi basati sull'offerta del kit per la ricerca del sangue occulto fecale.

Al momento, non vi sono studi prospettici randomizzati controllati che attestino l'efficacia della colonscopia come test di screening primario, anche se vi sono prove indirette di un forte impatto della colonscopia totale e della polipectomia sulla riduzione di mortalità per cancro

colorettale. Come per la RSS, non è definito l'intervallo ideale di somministrazione. Le notevoli limitazioni dell'esame (preparazione, procedura invasiva operatore dipendente, rischio di complicanze) e la mancanza di una attenta valutazione dei costi, ne limitano l'impiego nei programmi di screening organizzato, mentre vi sono indicazioni al suo utilizzo nei soggetti appartenenti a famiglie con rischio aumentato per la patologia. Per tali soggetti, l'ipotesi di sorveglianza mediante colonscopia totale sembra avere uno spazio, per la maggiore prevalenza di lesioni neoplastiche e per la maggiore disponibilità a sottoporsi a tale tipo di indagine. La CT è inoltre l'esame diagnostico di elezione in soggetti risultati positivi al test di screening sia esso quello per la ricerca del sangue occulto fecale o quello rettossigmoidoscopico e potrebbe essere indicato come esame di diagnosi precoce nel soggetto asintomatico in base alla decisione presa nell'ambito del rapporto medico paziente.

Questioni aperte

Innovazioni tecnologiche

Test del DNA fecale. Il cancro e l'adenoma colorettale sfaldano continuamente cellule contenenti DNA alterato nel lume intestinale e nelle feci di soggetti affetti da queste patologie sono state osservate molteplici mutazioni geniche. Tali osservazioni hanno costituito il presupposto per lo sviluppo di un panel di marcatori in grado di individuare alterazioni puntiformi dei geni K-ras, APC, P53 e instabilità microsatellitari (BAT-26) e alterazioni epigenetiche. Le prove scientifiche disponibili hanno dimostrato una sensibilità per cancro variabile tra il 52% e il 91% e una specificità compresa tra il 93% ed il 97%. Allo stato attuale non sono disponibili dati relativi alle performance di questo test nell'ambito di programmi di screening e non vi sono indicazioni in merito alla frequenza con cui somministrarlo e alla gestione di quei soggetti che, risultati positivi, non presentano lesioni all'esame diagnostico di approfondimento. I dati che emergeranno dagli studi sperimentali multicentrici nazionali attualmente in corso, forniranno indicazioni sulle possibili applicazioni di marcatori molecolari come test di triage tra il test di primo livello e l'eventuale approfondimento e potranno inoltre permettere valutazioni di costo efficacia.

Colonografia TC (colonscopia virtuale). Non è disponibile alcuno studio prospettico randomizzato controllato che dimostri l'efficacia di questo esame come test di screening primario. L'accuratezza diagnostica di questo esame dipende dalle dimensioni della lesione e gli studi finora condotti si sono concentrati sulla capacità di individuare, con valori di sensibilità superiori al 90%, adenomi avanzati maggiori di 10 mm. Vi sono quindi indicazioni a considerarla comparabile alla colonscopia totale; analogamente all'esame endoscopico, questa tecnica richiede un'adeguata preparazione ed è operatore dipendente; permangono incertezze sull'intervallo di somministrazione. A differenza della colonscopia non è possibile effettuare un trattamento contestuale. Anche per quanto riguarda questa metodica non sono disponibili valutazioni di costo efficacia per il suo utilizzo come test di screening primario nell'ambito di un programma di screening organizzato, mentre essa potrebbe essere indicata come esame di diagnosi precoce nel soggetto asintomatico in base alla decisione presa nell'ambito del rapporto medico paziente.

Gruppi a rischio elevato per CRC e adenomi

Rischio familiare: soggetti con più di un familiare di primo grado affetto nella stessa linea o con un solo familiare affetto con età alla diagnosi inferiore ai 60 anni, presentano un rischio di sviluppare un CCR di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale. Studi osservazionali hanno dimostrato una buona accuratezza diagnostica della colonscopia totale e una maggiore disponibilità all'esecuzione dell'esame, rispetto alla popolazione generale, da parte di questi soggetti, per la sorveglianza dei quali le principali società scientifiche internazionali individuano nelle colonscopia totale l'esame più indicato. In particolare, si suggerisce un'età di inizio di 40 anni o di 10 anni più giovane rispetto all'età alla diagnosi del parente affetto più giovane.

Rischio personale per anamnesi positiva per CCR o adenoma: per la sorveglianza endoscopica di lesioni metacrone in questi soggetti si rimanda alle raccomandazioni cliniche ITT e ai protocolli clinico diagnostici del CRR.

Contenuto della linea guida

Nella regione Toscana, lo screening organizzato per il carcinoma colorettales con la ricerca del sangue occulto con metodo immunochimico viene rivolto a una popolazione di entrambi i sessi in età 50-70 anni con periodicità biennale. L'esecuzione del programma deve attenersi a standard e indicatori di qualità nelle diverse fasi dall'invito, all'esecuzione del test fino al follow up della popolazione target. La realizzazione del programma di screening deve accompagnarsi a un'adeguata informazione della popolazione che deve essere coinvolta attivamente e informata sui benefici e sui rischi possibili di ogni programma di screening. Il servizio di screening deve anche garantire adeguata informazione sui risultati. Devono essere disponibili sistemi di sorveglianza epidemiologica per la valutazione della performance, della partecipazione e dell'impatto su incidenza e mortalità. L'esecuzione del test al di fuori del programma organizzato di screening deve comunque essere sottoposto a un controllo di qualità che consenta di valutarne l'adeguatezza e i risultati.

Proposta per il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni secondo il sistema GRADE

Efficacia dello screening colorettales con test FOBT nella fascia 50-70 anni

Qualità della prova: A (alta)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dello screening colorettales con test sigmoidoscopia nella fascia 50-70 anni

Qualità della prova: B (moderata)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione debole per l'applicazione dell'intervento

Efficacia dello screening coloretale con test colonscopia nella fascia 50-70 anni

Qualità della prova: D (molto bassa)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte contro l'applicazione dell'intervento

Efficacia dello screening coloretale con test per il DNA fecale

Qualità della prova: C (bassa)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte contro l'applicazione dell'intervento

Efficacia dello screening coloretale con colongrafia TC

Qualità della prova: C (bassa)

Forza delle raccomandazioni: raccomandazione forte contro per l'applicazione dell'intervento

Bibliografia

- Breast cancer screening. IARC Hanbooks of Cancer Prevention. Vol 7. Lyon: IARC Press, 2002.
- Cervix cancer screening. IARC Hanbooks of Cancer Prevention. Vol 10. Lyon: IARC Press, 2005.
- European guidelines for quality assurance in mammography screening. Forth Edition 2006. www.gisma.it
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition 2008.
- GISCI, Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma. Criteri GISCI per l'applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina. www.gisci.it
- Ministero della salute, Direzione generale della prevenzione. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Roma: Zadig, 2006.
- Osservatorio nazionale screening. Settimo rapporto, 2008. www.osservatorionazionale screening.it
- Risultati dei programmi di screening della Regione Toscana. Nono rapporto annuale. (<http://www.tumori.net/it/brochures/documenti/9RapportoProgrammiScreening.pdf>)
- Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. Hemocult. Cochrane Database Syst. Rev 2007; 1: CD 001216.
- Segnan N et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. JNCI 2005; 97: 347-57.
- Wald NJ et al. European Society of Mastology Consensus Conference on breast cancer screening: report of the evaluation committee. Br J Radiol 1994; 67: 925-33.