



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale - 9^a legislatura



ALLEGATO A Dgr n.

del

pag. 1/22

Ministero della Salute
DGPRES

0001068-P-14/01/2013

F. 5. b



115959954



Ministero della Salute

Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione

Ufficio IV
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Agli Assessorati alla salute delle Regioni e
Province Autonome
Loro SEDI

OGGETTO: attuazione delle azioni centrali del Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012.

Il DM 4/8/11 (Adozione del documento esecutivo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al piano nazionale della prevenzione 2010 - 2012) ha individuato all'azione prioritaria ACP 2.2.2 la "Definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche".

Obiettivo di tale azione era quello di rendere disponibili ai decisori regionali e del Ministero documenti di sintesi delle più recenti evidenze scientifiche rispetto ad obiettivi di salute pertinenti al PNP e, in particolare, al riguardo dello screening del tumore della prostata, screening del tumore del polmone, uso del test HPV-DNA come test di primo livello per lo screening del cervicocarcinoma.

Conformemente a quanto disposto dal predetto decreto l'Osservatorio nazionale screening è stato incaricato di definire documenti di sintesi delle più recenti evidenze scientifiche.

Tali documenti sono stati esaminati e valutati positivamente anche dal Coordinamento Interregionale della Prevenzione.

Si trasmettono, pertanto, i documenti in parola al fine di fornire un utile supporto all'attuazione della programmazione, monitoraggio e valutazione regionale nei rispetti ambiti.

Il Direttore Generale
(Dott. Giuseppe Rocco)

Responsabile del procedimento
Dott. Antonio Federici tel. 06 5994 3672
an.federici@sanita.it



Ministero della Salute

Dipartimento di Sanità Pubblica e dell'Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione

Piano nazionale della prevenzione 2010-2012

Azione centrale prioritaria concernente la
**“Definizione di documenti tecnici di sintesi delle
evidenze scientifiche”**

a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione
degli interventi di prevenzione oncologica nella
popolazione a rischio



PRESENTAZIONE

L'Intesa Stato-Regioni e PPAA sul Piano nazionale della Prevenzione (PNP) definisce, tra l'altro, il modello di governance cui fare riferimento e le azioni centrali la cui attuazione è affidata alla responsabilità operativa del Ministero (Allegato 2 all'Intesa del 29/4/10).

A seguito del confronto con il Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione (CIP), sono state selezionate alcune Azioni Centrali prioritarie (ACP) con particolare significato "di sistema"; tali ACP sono state definite nel DM attuativo (DM 4/8/12 concernente la "Adozione del documento esecutivo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al piano nazionale della prevenzione 2010 - 2012").

Rispetto alla loro attuazione, ogni azione centrale, pur essendo sotto la diretta responsabilità del Ministero, definisce gli attori da coinvolgere; tra questi, il CIP il cui ruolo è richiesto per la elaborazione tecnica della specifica Azione Centrale Prioritaria e, comunque, è sempre previsto nell'approvazione dei prodotti finali della ACP medesima.

Secondo l'Allegato 2 all'Intesa del 29/4/10, il DM xx e il DM 4/8/11, una delle funzioni strategiche è quella di "Garantire la realizzazione delle politiche fornendo strumenti per l'attuazione della programmazione". Si tratta di una funzione che deriva dalla consapevolezza che un elemento chiave della *stewardship* è quello di garantire l'implementazione degli interventi programmati per ottenere gli obiettivi di salute. Questa funzione può concretizzarsi, tra l'altro, assicurando ai decisori la disponibilità delle pertinenti evidenze scientifiche. La scelta di privilegiare la ricerca (e anche la produzione) delle evidenze di efficacia nell'attività di pianificazione e programmazione regionale è stata, infatti, una delle scelte fondamentali del PNP.

Il presente documento è il prodotto dell'azione prioritaria ACP 2.2.2 concernente la "Definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche".

Obiettivo di tale azione era quello di rendere disponibili ai decisori regionali e del Ministero, documenti di sintesi delle più recenti evidenze scientifiche rispetto ad obiettivi di salute pertinenti al PNP e, in particolare, al riguardo dello screening del tumore della prostata, screening del tumore del polmone, uso del test HPV-DNA come test di primo livello per lo screening del cervicocarcinoma.

Conformemente a quanto disposto dal predetto decreto l'Osservatorio nazionale screening è stato incaricato di definire documenti di sintesi delle più recenti evidenze scientifiche in tali campi.

Tali documenti sono stati esaminati e valutati positivamente anche dal Coordinamento Interregionale della Prevenzione.

Si è realizzata quindi, una proficua integrazione tra le funzioni di diversi attori (la Direzione Generale della prevenzione del Ministero della salute, i responsabili regionali della prevenzione, gli organi tecnici come l'Osservatorio nazionale screening) al servizio della maggiore aderenza possibile degli atti di pianificazione/programmazione all'obiettivo di essere utili alle popolazioni destinatarie assicurando interventi preventivi di comprovata efficacia.



INDICE

1. Presentazione	
2. Sintesi delle evidenze sullo screening del cancro della prostata	Pag. 1
3. Sintesi delle evidenze sullo screening del cancro del polmone	Pag. 9
4. Sintesi delle evidenze sullo screening del cancro della cervice uterina mediante test HPV-DNA	Pag. 15



Documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata

Premessa

Nel novembre 2011 l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha ricevuto dal Ministero della Salute l'incarico di produrre un documento di indirizzo sullo screening per il cancro della prostata. Il documento è rivolto al Ministero e ai decisori regionali. A tal fine il direttivo dell'ONS ha deciso di aggiornare un documento di consenso sullo screening prostatico, prodotto nel 2009 da un gruppo di lavoro dell'ONS e rivisto nel 2010. Il documento era stato discusso e sottoscritto da 14 società scientifiche o gruppi di interesse¹. Nel presente documento di indirizzo si prendono in esame le principali novità intercorse nel periodo 2010-2012, esplicitando se esse implicano una modifica delle conclusioni del precedente lavoro.

Questo documento non è il prodotto di una revisione sistematica delle evidenze scientifiche sullo screening del cancro della prostata, né una analisi di *Health Technology Assessment* (HTA), di cui peraltro si riconosce la necessità. Rappresenta il parere del direttivo dell'ONS e verrà sottoposto alla discussione dei firmatari del lavoro del 2009. Per facilitare l'esposizione, abbiamo fatto precedere i singoli argomenti da domande (D) e da una sintesi delle risposte (R).

D1. Il tumore della prostata rappresenta un importante problema sanitario?

R1. Sicuramente sì, anche se va segnalato che, più della mortalità, sono l'incidenza e la prevalenza a rappresentare un importante problema sanitario.

Sulla base delle informazioni ricavabili dall'Associazione italiana dei registri tumori², il cancro della prostata rappresenta attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi a partire dai 50 anni di età (20% di tutti i tumori diagnosticati). Nel 2011 sono attesi circa 42.000 nuovi casi. Negli ultimi decenni l'**incidenza** del tumore della prostata ha mostrato un aumento costante, particolarmente intorno agli anni 2000, in concomitanza con la maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce. Tale incremento dipende largamente dall'individuazione di carcinomi asintomatici, privi di significato clinico poiché indolenti. Studi autoptici in soggetti deceduti per cause diverse dal carcinoma prostatico mostrano prevalenze di tale neoplasia superiori al 50% dopo i 50-60 anni. Questo potenziale *reservoir* di lesioni prostatiche, se sistematicamente indagato, potrebbe portare ad ulteriori incrementi dell'incidenza. Ai livelli attuali di incidenza, sarà diagnosticato un tumore della prostata a un uomo ogni 5 entro gli 84 anni di età. A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato, specie tra i 50 e i 60 anni.

Per quanto riguarda la **mortalità**, nel 2011 in Italia sono attesi circa 7.800 decessi per tumore della prostata, pur considerando che le comorbidity, generalmente presenti nelle persone anziane, possono rendere complesso distinguere i decessi avvenuti per tumore della prostata da quelli in persone affette da tale neoplasia. Il cancro della prostata è una causa di morte in costante, moderata diminuzione (-1% per anno) da oltre un ventennio. Con i tassi attuali di mortalità, è destinato a morire per carcinoma della prostata circa un uomo ogni 33. È inoltre un tumore a lunga sopravvivenza (in buona parte dovuta alla sovra diagnosi), e questo fattore, insieme all'alta incidenza, determina un numero elevato di persone che hanno avuto un tumore della prostata (**prevalenza**). In Italia si stima siano circa 217.000 i soggetti con una pregressa diagnosi di carcinoma prostatico.



D2. Il trattamento chirurgico del tumore in fase precoce, rispetto al non trattamento, riduce la mortalità specifica e la mortalità generale nei soggetti affetti da tumore della prostata?

R2. Sì, complessivamente si confermano le evidenze che il trattamento del tumore in fase precoce riduca sia la mortalità causa specifica sia la mortalità generale (per gli affetti dalla patologia).

Nel 2012 sono stati pubblicati gli aggiornamenti dei due trial randomizzati (uno svedese³ e uno statunitense⁴) che hanno paragonato l'effetto del trattamento chirurgico radicale (prostatectomia) con il non trattamento attivo (*watchful waiting*). Nello studio svedese, dopo 15 anni di follow up, si è rilevata una riduzione assoluta per mortalità specifica e per tutte le cause pari rispettivamente al 6.6% e 6.1% ($p < 0.05$). In termini relativi, il rischio di morte specifico si riduce del 38%. Da sottolineare come non si evidenzino benefici per i soggetti con più di 65 anni alla diagnosi.

Nello studio statunitense, dopo un follow up di 10 anni, si rileva una riduzione della mortalità specifica per tumore alla prostata pari al 2.6% (riduzione percentuale del rischio di morte 37%, $p = 0.09$). La riduzione assoluta di mortalità è pari al 2.9% e il rischio di morte per tutte le cause è diminuito del 12%, ($p = 0.22$). Va sottolineato che nei soggetti trattati, a due anni dal trattamento il 6,3% soffriva ancora di seri problemi di incontinenza urinaria, il 44% di completa disfunzione erettile e l'11,3% di problemi medio-gravi di disfunzione intestinale.

D3. Lo screening mediante PSA è efficace nel ridurre la mortalità per tumore della prostata?

R3. Sì. Si confermano le evidenze che un programma di screening mediante PSA con intervalli di 2-4 anni riduce la mortalità causa specifica. Tuttavia, tale riduzione di mortalità avviene al costo di una notevole sovradiagnosi e di importanti effetti collaterali.

Nel corso del 2012 sono stati pubblicati gli aggiornamenti dei due principali trial che stanno valutando l'efficacia dello screening mediante PSA^{5,6}. Su questo punto, il documento elaborato dall'ONS nel 2009 concludeva che il trial ERSPC aveva dimostrato una riduzione di mortalità attorno al 20%, con nove anni di follow-up⁷, mentre il trial PLCO non aveva osservato alcuna riduzione di mortalità⁸. L'efficacia dimostrata da ERSPC non viene smentita dall'assenza di effetto di PLCO: infatti tale studio era affetto da sostanziali problemi di disegno e di conduzione dello studio stesso.

I dati aggiornati al 2012 confermano le differenze fra i due studi. La riduzione di mortalità passa al 21% in ERSPC (29% se si considera l'analisi *per protocol*), mentre continua a non evidenziarsi alcun effetto in PLCO. L'interpretazione complessiva, però, pare più chiara e in qualche modo condivisa: gli stessi autori americani nelle loro conclusioni non affermano che la diagnosi precoce mediante PSA sia inefficace, ma piuttosto che uno screening organizzato abbia poca efficacia se confrontato con una pratica spontanea molto diffusa come avviene negli USA. Il fatto che, complessivamente, si confermi che la diagnosi precoce mediante PSA possa determinare una riduzione di mortalità per tumore della prostata, non significa che tale procedura sia proponibile come programma di screening. Infatti il carico di sovradiagnosi e sovratrattamento rimane molto alto (33 persone diagnosticate e trattate in eccesso, per ogni vita salvata).

Un'analisi sugli anni di vita guadagnati aggiustati per qualità di vita (QALYs) che modella i dati di ERSPC è stata pubblicata nel 2012 sul NEJM⁹. Secondo tale articolo, considerando tutta la vita di una persona, uno screening quadriennale rivolto agli uomini fra i 55 e 69 anni determinerebbe 6 morti in meno per carcinoma prostatico ogni 777 uomini effettivamente screenati, ma determinerebbe anche 29 casi sovra diagnosticati. Complessivamente si avrebbero 52 anni di vita guadagnati che si riducono a 41 se si aggiustano per qualità di vita.



D4. Esiste un protocollo di screening in grado di massimizzare i benefici e nel contempo di ridurre i danni?

R4. Non vi sono evidenze sufficienti per definire il miglior programma di screening e al contempo non vi sono evidenze forti che indichino quale protocollo è in grado di rendere accettabile il rapporto fra danni e benefici. Ci sono forti indicazioni che i benefici si riducono con l'età. Non ci sono evidenze di beneficio per lo screening e per il trattamento sopra i 70 anni di età.

Pur facendo parte dello studio ERSPC, il trial svedese di Gothenborg¹⁰ ha pubblicato i propri risultati separatamente e ha mostrato, dopo 14 anni di follow up (2-3 anni più di quello medio di ERSPC), una riduzione di mortalità per tumore della prostata maggiore, pari al 44% (95%CI 18-61%). Nell'analisi *per protocol* tale riduzione raggiunge il 56% (95%CI 32-62%). In tale trial è stato adottato un intervallo di screening biennale, invece di quello quadriennale usato negli altri centri di ERSPC. È difficile però attribuire la maggior efficacia registrata a questa diversità di protocollo, perché il trial svedese ha un follow up più lungo degli altri. D'altra parte, anche il numero di casi sovradiagnosticati è superiore nel trial svedese rispetto agli altri centri.

Comunque, il protocollo eventualmente da adottare in un programma di screening non risolve il problema degli effetti negativi. Infine, va sottolineato che tutti i dati sembrano confermare che il rapporto fra danni e benefici tende a crescere con l'età.

D5. Quali sono gli effetti collaterali negativi per la persona che si sottopone a un programma di screening? Si possono quantificare?

R5. Si conoscono diversi effetti collaterali, e in parte si possono anche quantificare

Sulla base della più recente pubblicazione di ERSPC, si verificano al momento attuale 33 casi di sovra diagnosi ogni vita salvata⁵. Tale rapporto è destinato a diminuire con il prolungarsi del follow up. Il modello di simulazione sopracitato⁹ stima che questo rapporto sia pari a 5 casi per ogni vita salvata, considerando tutta la vita di un individuo. Attualmente, un caso sovradiagnosticato viene quasi costantemente trattato. Sono in corso di valutazione politiche di sorveglianza attiva (*active surveillance*: la persona con diagnosi di tumore viene controllata fino a quando il tumore non cambia livello di aggressività), che potrebbero rappresentare una risposta, seppur parziale, al problema del sovratrattamento.

Non sono state pubblicate revisioni sistematiche tali da cambiare quanto riportato nel precedente documento, per cui si conferma quanto già riportato sugli effetti collaterali del trattamento.

D6. Quali sono le attuali raccomandazioni sullo screening per il cancro della prostata da parte delle società scientifiche italiane?

R6. Nessuna società scientifica italiana raccomanda attivamente lo screening per il tumore della prostata. Molte delle società hanno sottoscritto il documento dell'ONS del 2009.

L'allegato 1 riporta le posizioni sullo screening per il cancro della prostata delle società scientifiche italiane a impronta clinica, società i cui operatori sono direttamente impegnati nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma della prostata. Come si può osservare, nessuna di tali società raccomanda l'esecuzione del PSA a scopi preventivi. Molte di queste società avevano sottoscritto il documento dell'ONS del 2009¹. Ma anche la Società Italiana di Urologia (SIU), che non lo aveva sottoscritto, arriva nel 2011 alle seguenti conclusioni: "La validità degli esami di screening in generale è controversa, poiché non è evidente se i benefici che ne derivano superano i rischi degli esami diagnostici successivi e della terapia antitumorale".



D7. Quali sono le attuali raccomandazioni sullo screening per il cancro della prostata negli USA?

R7. Negli Usa esistono, pur all'interno di indicazioni di grande cautela, diverse posizioni.

- È interessante notare la posizione delle tre principali agenzie statunitensi: l'American Cancer Society (ACS), la US Preventive Services Task Force (USPSTF) e l'American Urological Association (AUA). L'ACS si attesta sulla posizione di rimandare al singolo soggetto la decisione da prendere, a condizione che vi sia un'adeguata informazione sulle incertezze, i rischi e i potenziali benefici. Si sottolinea che le persone non dovrebbero essere screenate senza aver ricevuto queste informazioni. La posizione dell'AUA è in parte simile a quella dell'ACS. Infatti precisa che "la decisione di usare il PSA per la diagnosi precoce del carcinoma prostatico dovrebbe essere individualizzata. I soggetti dovrebbero essere informati dei rischi conosciuti e dei potenziali benefici della diagnosi precoce" In ogni caso si dice di scoraggiare l'uso del PSA negli uomini con aspettativa di vita minore di 10 anni o per ragioni di età o di condizione fisica¹². La posizione dell'USPTF si basa invece sulla mancanza di evidenze sufficienti sul bilancio tra rischi e benefici negli uomini fino a 75 anni di età (livello 1), mentre raccomanda di scoraggiare attivamente l'attività di screening sopra i 75 anni (raccomandazione di grado D)¹³.

D8. Quali sono le indicazioni delle regioni italiane su questo argomento?

R8. Le risposta da parte delle Regioni è, salvo alcune eccezioni, carente. Inoltre, anche nelle poche Regioni che hanno progettato azioni su questo tema, non si conosce se tali azioni hanno determinato dei cambiamenti effettivi. Si conferma un uso molto ampio del PSA cui si accompagna una scarsa appropriatezza dei percorsi diagnostici successivi. Si ricorda che il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-12 raccomandava di non organizzare programmi di screening e di re-ingegnerizzare la pratica spontanea.

Per rispondere a questa domanda l'ONS sta conducendo una survey fra i rappresentanti regionali dei programmi di screening. Non tutte le Regioni hanno risposto. Riportiamo di seguito le azioni di quelle che hanno risposto.

- **Piemonte:** Sono state formulate linee guida sulla diagnosi precoce e sul trattamento del tumore della prostata¹⁴.
- **Lombardia:** non esistono ad oggi linee di indirizzo o atti formali relativi allo screening del carcinoma prostatico. Viene tuttavia segnalato un crescente interesse ad un approccio di appropriatezza che si apprezza anche nell'ambito dei Dipartimenti Oncologici Locali. A livello regionale si sta valutando la possibilità di una analisi della diffusione della prestazione PSA e della correlazione con la diagnosi di carcinoma prostatico
- **Veneto:** È stato valutato l'utilizzo del PSA tramite i flussi delle prestazioni ambulatoriali nella popolazione regionale. È emerso un utilizzo molto elevato del PSA negli anni 2010-2011. Infatti in tale biennio quasi il 70 % della popolazione residente fra i 65 e i 79 anni aveva avuto almeno un test per il PSA. Il numero di biopsie successive appare molto inferiore alla percentuale attesa di positività, segnalando una non appropriatezza dei percorsi diagnostici.
- **Trentino:** non risultano né iniziative relative alla valutazione prospettica o retrospettiva dell'utilizzo del PSA per lo screening del carcinoma della prostata, né azioni di intervento sul problema.
- **Toscana:** un'azione di indirizzo è stata presa dal Consiglio sanitario regionale con un documento indirizzato a tutti i medici¹⁵ in cui si cerca di limitare l'utilizzo del PSA specie



sopra i 70 anni, e contemporaneamente di favorire una eventuale scelta consapevole. La tematica del consenso informato per l'esecuzione del PSA è allo studio.

- **Emilia-Romagna:** nessuna iniziativa normativa specifica. E' stata valutata la diffusione e l'appropriatezza dell'utilizzo del PSA tramite l'analisi dei dati derivati dai flussi della specialistica ambulatoriale sia per esami che per test.
- **Marche:** adozione di una delibera sulla gestione del test del PSA, in cui viene stabilito un particolare algoritmo a secondo del livello del PSA totale iniziale.
- **Lazio :** nessuna iniziativa specifica.

D9. Quali sono le indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni italiane su questo argomento?

R9. Si confermano le raccomandazioni del documento ONS del 2009

- Nonostante le recenti dimostrazioni di efficacia, lo screening di popolazione con PSA non è raccomandato, per il rapporto che, allo stato delle conoscenze, esiste fra benefici ed effetti negativi. Questi ultimi sono eccezionalmente rilevanti sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento.
- Dovrebbero essere istituite misure per regolamentare l'uso spontaneo del test PSA, che si rileva essere molto diffuso.
- Si raccomanda di non utilizzare, a scopo preventivo, il test del PSA sopra i 70 anni .
- Si sottolinea il dovere di informare correttamente sui possibili benefici ma anche sui possibili danni le persone che spontaneamente richiedono un esame del PSA.
- Come conseguenza dei punti precedenti, si raccomanda di non operare campagne di massa per lo screening prostatico e di togliere il PSA da ogni routine diagnostica (esami di idoneità lavorativa, esami per i donatori del sangue, etc).

Inoltre vista la diffusione dell'utilizzo spontaneo del PSA, specialmente in età molto anziane, si raccomanda che le autorità sanitarie regionali adottino provvedimenti atti a:

- limitare attivamente l'uso a scopo preventivo del PSA nelle persone sopra i 70 anni, cioè in quelle fasce di età dove ci sono molti indizi di non efficacia, mentre permane la rilevanza del danno;
- predisporre strumenti per una comunicazione efficace per le fasce di età più giovani, per facilitare una scelta consapevole di ricorso al test.

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale Screening. Aggiornamento del documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. Novembre 2010.
www.osservatorionazionale screening.it/node/60. Accesso del 15 ottobre 2012.
2. Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) <http://www.registri-tumori.it/cms/>
Accesso del 15 ottobre 2012
3. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17
4. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.



6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-32.
7. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
8. Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319
9. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595-605.
10. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32
11. American Cancer Society (ACS). Prostate Cancer: Early Detection. Last Revised: 2/27/2012. www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf. Accesso del 15 ottobre 2012.
12. American urological association (AUA). PSA Best Practice Statement: 2009 Update www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guideline. Accesso del 15 ottobre 2012.
13. US preventive services task force (USPSTF). Screening for prostate cancer. Current recommendation. Release Date: May 2012. www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm. Accesso del 15 ottobre 2012.
14. Regione Piemonte - Assessorato Tutela della Salute e Sanità. COR - Commissione Oncologica Regionale. CPO - Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. Carcinoma della prostata. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte. 2010 www.cpo.it/lineeguida/lg_prostata_marzo2010.pdf. Accesso del 15 ottobre 2012.
15. CSR e Ufficio di Direzione Istituto Toscano Tumori. Il PSA e la diagnosi precoce del tumore della prostata. *Toscana Medica* 2011;10/11:23-24.

Osservatorio Nazionale Screening

15 ottobre 2012


Allegato 1. Posizione delle società scientifiche italiane ad orientamento clinico sul cancro della prostata

Società	Come comportarsi nei riguardi della persona senza sintomi specifici per tumore della prostata?	Come comportarsi nei riguardi della popolazione: organizzare un programma di screening?	Aggiornamento dell'indicazione e referenza
Associazione Italiana Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN)	"L'uso individuale come test preventivo non è raccomandato ..."	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009
Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)	"L'uso individuale come test preventivo non è raccomandato ..."	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)	"Allo stato attuale delle conoscenze non è lecito sottoporre indiscriminatamente la popolazione Maschile a test diagnostici quali il PSA in soggetti asintomatici"	"Allo stato attuale delle conoscenze non è lecito sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici quali il PSA in soggetti asintomatici"	Carcinoma della Prostata, 2009
Associazione Urologi Italiani (AURO)	"L'uso individuale come test preventivo non è raccomandato ..."	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programma di screening di popolazione	Linee Guida su Carcinoma Prostatico 2008
Agenzia per i Servizi Sanitari (ASSR)		Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programma di screening di popolazione	Linee Guida su Carcinoma Prostatico 2006
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)	"L'uso individuale come test preventivo non è raccomandato ..."	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della



prostata. ONS 2009

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBIOC)	“L’uso individuale come test preventivo non è raccomandato ...”	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l’attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009
Società Italiana di Urologia (SIU)	“La validità degli esami di screening in generale è controversa, poiché non è evidente se i benefici che ne derivano superano i rischi degli esami diagnostici successivi e della terapia antitumorale”	“La validità degli esami di screening in generale è controversa, poiché non è evidente se i benefici che ne derivano superano i rischi degli esami diagnostici successivi e della terapia antitumorale”	Aggiornamento al 15/9/2011
Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)		Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l’attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009
Società Italiana di Urodinamica (SIUD)	“L’uso individuale come test preventivo non è raccomandato ...”	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l’attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009
Società Italiana di Urologia Oncologica (SIURO)	“L’uso individuale come test preventivo non è raccomandato ...”	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l’attivazione di programma di screening di popolazione	Aggiornamento del Documento di consenso sullo screening del cancro della prostata. ONS 2009



Documento di indirizzo sullo screening per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose

1) La mortalità per il tumore del polmone è un importante problema sanitario?

Si stima che in Italia il tumore del polmone colpisca ogni anno quasi 24.000 uomini e 7.000 donne. Tale patologia è la prima causa di morte per malattia neoplastica tra gli uomini (28.1%) e la terza nelle donne (10.4%). I dati più recenti dei registri tumori Italiani¹ testimoniano che, per incidenza, questa neoplasia è al secondo posto negli uomini (15.4% del totale dei tumori) e al terzo posto nelle donne. Sebbene il tumore del polmone abbia una frequenza superiore negli uomini rispetto alle donne, dagli anni '90 si assiste ad una inversione di tendenza, con una riduzione del numero sia dei nuovi casi sia dei decessi negli uomini, e un aumento nelle donne.

Nonostante la diminuzione della probabilità di ammalarsi, il numero delle persone cui viene diagnosticato un tumore del polmone è ancora molto alto, anche perché esso colpisce soprattutto dopo i 55-60 anni di età, mentre la cessazione del fumo riguarda prevalentemente le età intermedie. Il più importante fattore di rischio nel tumore del polmone, infatti, è rappresentato dal fumo di sigaretta. Oltre a questo, sono oggi dimostrate e ben conosciute importanti situazioni di rischio legate ad esposizioni professionali (in particolare è nota la relazione con l'esposizione ad amianto), che continuano a rappresentare per gli esposti un grave pericolo e un'importante fonte di giusta preoccupazione.

Inoltre è noto come lo stile di vita urbano e l'inquinamento da emissioni di qualsiasi provenienza (incluso un fattore di rischio noto come l'esposizione a radon), siano una componente importante nell'aumento delle patologie di tipo respiratorio, anche nei bambini, rischiando di portare danno e possibili effetti a lungo termine anche a coloro che non hanno stili di vita a rischio.

Nel complesso, il tumore del polmone è una realtà che richiede un forte investimento in politiche di prevenzione primaria e ambientali e una grande capacità da parte del Sistema sanitario nazionale di affrontare questa patologia con approcci diversificati e con scelte coerenti ed efficaci.

Va anche sottolineato che quello del polmone è uno dei tumori più letali: i cambiamenti registrati negli ultimi trent'anni nella sopravvivenza, e quindi nell'efficacia delle terapie, sono marginali. Dai dati dei registri tumori italiani la sopravvivenza a cinque anni non si discosta dal 10-15%, un dato in linea con quello degli altri paesi occidentali, a partire dagli USA. Tali dati sono ancora più sconcertanti se si confrontano con i cambiamenti avvenuti per molti altri tumori, come quello della mammella e le neoplasie ematologiche. Senza dubbio si stanno delineando nuove prospettive, che però in larga parte sono ancora in fase sperimentale, come nuovi approcci chirurgici, che potranno essere favoriti dallo sviluppo della robotica, la possibilità di personalizzare le terapie e di identificare biomarkers per alcuni sottogruppi di neoplasie.

In questo scenario l'ipotesi della diagnosi precoce come strumento di prevenzione secondaria è stato sottoposto a valutazione negli anni settanta utilizzando la radiografia (RX) del torace con associata o meno la citologia dell'escreato, ma con risultati negativi. Dalla fine del secolo scorso nuove possibilità si sono presentate a seguito della proposta di utilizzare la tomografia assiale computerizzata (CT scan) a basse dosi come test di screening.



2) Qual è il ruolo della prevenzione primaria per il tumore del polmone e quale è il rapporto ipotizzabile fra prevenzione primaria e prevenzione secondaria/screening?

Sulla base delle conoscenze dei fattori eziologici del tumore del polmone e della loro modificabilità, la prevenzione primaria (eliminazione dei fattori individuali e collettivi di rischio) assume il ruolo principale, sia per ragioni etiche che sulla base di analisi di costo-efficacia. Dunque anche in presenza, nel futuro, di programmi di diagnosi precoce e screening del tumore del polmone, non dovrà venire meno l'attenzione alle politiche di lotta al tabagismo, sia individuali che collettive, e di rimozione dei rischi professionali e ambientali. Un eventuale futuro programma di screening dovrà anche essere un momento di promozione di prevenzione primaria. Le modalità più efficienti di compresenza delle due iniziative sono da studiare, ed è auspicabile l'avvio di iniziative di ricerca, che si basino innanzitutto sulle evidenze scientifiche disponibili.

3) Lo screening mediante CT scan è efficace nel ridurre la mortalità per tumore del polmone? Ed è efficace nel ridurre la mortalità totale? Se sì, esistono prove che dimostrano la superiorità in termini di efficacia di un particolare protocollo?

Il principale risultato è attualmente quello dello studio americano NLST² che ha randomizzato a CT scan verso RX torace più di 50mila soggetti. Nello studio sono stati completati tre passaggi di screening con intervallo di un anno, e il follow up è stato interrotto a un valore mediano di 78 mesi per manifesto beneficio. La riduzione di mortalità è stata del 20% per causa specifica (1877 morti vs 2000), e del 7% per tutte le cause. Solo due altri trial randomizzati europei che confrontano un gruppo di soggetti randomizzati a un protocollo di screening con un gruppo di controllo non sottoposto a screening hanno ad oggi pubblicato risultati di follow up, risultati che al momento non dimostrano nessuna riduzione della mortalità per causa specifica. Il follow up ha una mediana di 34 mesi per lo studio Dante³ e di 58 mesi per lo studio danese DLCST⁴. Gli studi sono di bassa potenza e il follow up è certamente troppo breve perché le stime siano considerate conclusive. Il PISA Statement⁵, firmato dai responsabili degli studi randomizzati europei, ha deciso di continuare gli studi in corso, e di procedere ad una analisi *pooled* dei dati europei. Stessa posizione è stata assunta in un workshop organizzato nel 2011 dalla International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL)⁶ ad Amsterdam. Naturalmente i risultati dello studio NLST e quelli della maggioranza degli studi europei non sono immediatamente confrontabili, in quanto lo studio americano utilizza l'RX torace nel gruppo di controllo. Per questo è importante che i trial randomizzati europei, di cui il principale è lo studio olandese NELSON⁷ con circa 16.000 soggetti, vengano conclusi, e diano la possibilità di una analisi *pooled* di dati di confronto tra l'uso del CT scan e l'*usual care* (no screening).

4) Nei trial randomizzati e negli studi *one-arm* si evidenziano effetti collaterali negativi come eccesso di incidenza, sovradiagnosi, richiami, richiami invasivi, esposizione a Rx? Se sì si possono quantificare?

Diversi studi randomizzati hanno pubblicato dati relativi ai richiami di primo livello e alle successive procedure invasive utilizzate al fine di giungere ad una definizione dello stato di malattia (tumore del polmone, benignità o negativo), e alla chiusura dell'episodio diagnostico. Nello studio NLST (che non ha un protocollo definito di valutazione dei soggetti con risultato positivo al test di screening, la proporzione di soggetti richiamati dopo il test di *baseline* è stata del 25% complessivamente, e del 28% e 17% rispettivamente al primo e al secondo passaggio di screening. L'eccesso d'incidenza nel gruppo d'intervento del NLST è evidente quando si confronta il gruppo di intervento con quello di controllo (Rx torace): quanto di questo eccesso si trasformerà in sovradiagnosi, considerato l'ancor breve follow up al momento della pubblicazione⁹ (7 anni), non è attualmente prevedibile, né sono stati ancora pubblicati lavori a questo riguardo. Dagli studi



degli anni '70 era emerso un livello importante della sovradiagnosi correlata allo screening con RX torace. Nel caso dell'NLST, l'uso dell' RX torace preclude una stima diretta della sovradiagnosi, data l'anticipazione diagnostica comunque ottenuta anche nel gruppo di controllo. Questo effetto è evidente osservando la sopravvivenza dei casi di tumore del polmone nel gruppo di controllo, largamente superiore a quella dei casi osservati nella popolazione seguita dai registri tumori americani (SEER). Gli studi *one arm*, cioè senza gruppo di controllo, ed in particolare lo studio internazionale I-ELCAP⁸ confermano la capacità dello screening con CT scan di identificare tumori in stadio precoce e con buona sopravvivenza. Gli studi *one-arm* non consentono una formale valutazione della sovradiagnosi, mentre i dati su richiami e valori predittivi diagnostici confermano la necessità di valutazioni costo beneficio. I principali parametri di performance degli studi randomizzati (per l'Italia sono considerati gli studi ITALUNG⁹ e DANTE³) vengono presentati e discussi in un articolo di Bach del 2012¹⁰.

5) Esistono modelli di rischio individuale o altre modalità, inclusi i biomarkers, per identificare gruppi di individui a maggior rischio e per criteri di screening selettivo?

Sono stati proposti diversi modelli per valutare la capacità di predire il rischio individuale per il tumore del polmone. Essi fanno riferimento principalmente al fumo di sigarette in termini di *packs year* (tra i 15 e i 30 *Py* minimi nei diversi studi); nel caso di ex fumatori considerano un cut off usualmente di 10 anni dalla cessazione. In un lavoro di d'Amelio del 2010¹¹ sono state analizzate in forma comparativa la potenza di discriminazione e l'accuratezza di tre modelli, definiti come modello di Bach, di Spitz e Liverpool Lung Project (LLP).

I modelli si basano sostanzialmente su variabili demografiche e socioeconomiche (lavoro), esposizioni a cancerogeni, abitudini al fumo e preesistenza di forme patologiche respiratorie di tipo cronico-ostruttivo. Le conclusioni degli autori lamentano nel complesso una debole capacità discriminatoria. L'articolo è firmato anche dagli autori del modello LLP e da Spitz.

Un modello di rischio basato su dati italiani (Studio COSMOS)¹², è stato validato su 5.203 soggetti arruolati nello studio, e ha comparato i dati ottenuti con il modello di Bach¹³. Il modello ricalibrato prediceva bene i casi di tumore del polmone identificati al primo anno di screening incorporando i dati ottenuti dal CT scan, e otteneva una buona predizione dei tumori del polmone identificati allo screening successivo.

Valutazioni di biomarcatori sono in corso nell'ambito di diversi studi internazionali e italiani (COSMOS¹², MILD¹⁴, ITALUNG⁹). Gli approcci analitici sono diversi, ma tutti gli studi si basano su importanti banche biologiche costruite nell'ambito degli studi stessi. La definizione del livello di rischio individuale e lo studio della capacità predittiva dei biomarkers sono una priorità di ricerca per i prossimi anni, e beneficerebbero dall'avvio di progetti dimostrativi prospettici che prevedano la creazione di banche biologiche.

Le linee guida del 2012 del Comprehensive cancer network statunitense (NCCN)¹⁵ considerano appropriato lo screening per il tumore del polmone con CT scan assegnando una valutazione 2A (appropriato, con basso livello di evidenza), e indicano le caratteristiche dell'alto rischio al quale si applica il livello 2° nella selezione di soggetti in età 55-74, ≥ 30 *packs year* o cessazione del fumo da meno di 15 anni (categoria 1, alto livello di evidenza) o età ≥ 50 anni e ≥ 20 *packs year* e un fattore di rischio addizionale (oltre al fumo passivo), (categoria 2B, livello inferiore di evidenza).

6) Esistono studi attendibili di valutazione costo efficacia/utilità? Esistono valutazioni con modelli di simulazione dell'impatto di politiche integrate di prevenzione primaria e diagnosi precoce?



Esistono diversi studi, tra cui un'analisi rischio-benefico italiana¹⁶ pubblicata prima dei risultati dello studio NSLT. E' stato inoltre pubblicato uno studio di simulazione italiano¹⁷ che ha paragonato l'impatto di politiche di dissuasione (tasse e cessazione del fumo) con la politica di screening polmonare. L'integrazione delle diverse politiche sembra interessante, e l'effetto dello screening rappresenta un effetto aggiuntivo che anticipa l'impatto di popolazione. Sono ancora in fase di valutazione i rapporti costo-beneficio. Occorre tenere presente che oggi siamo in presenza di una riduzione dell'incidenza della malattia che è estremamente importante e che deve essere incrementata. Un altro fattore che viene considerato essenziale è continuare a promuovere misure di prevenzione primaria tra coloro che si sottopongono allo screening per tumore del polmone. La valutazione costo-impatto dello studio NLST è in preparazione nell'ambito della collaborazione CISNET¹⁸, e alcune valutazioni a partire da quei dati cominciano a essere pubblicate in letteratura.

7) Qual è la diffusione della pratica spontanea?

Non esistono stime della diffusione spontanea dell'utilizzo del CT scan, anche perché le informazioni sulla specialistica ambulatoriale non contengono usualmente la motivazione della prescrizione. E' ipotizzabile una diffusione sporadica. Nel 2012 sono stati promossi studi pilota/dimostrativi da parte di istituti privati o pubblici, studi che comunque hanno una prospettiva di arruolamento piuttosto limitata. La disponibilità di CT scan di livello tecnologico adeguato è diffusa in Italia. La Società italiana di radiologia medica (SIRM) tiene regolarmente seminari e corsi sullo screening del tumore del polmone e sulla gestione dei noduli polmonari, ma a livello nazionale non esiste una politica di formazione dei lettori e un definizione della struttura organizzativa che dovrebbe avere di un programma di screening.

8) Quali sono le questioni aperte per l'avvio di un programma di screening organizzato di popolazione?

Per l'avvio di un programma di screening organizzato è necessario e opportuno attendere una conferma della riduzione di mortalità negli studi europei, anche per la specifica caratteristica di non utilizzo del RX torace nel gruppo di controllo. Una analisi *pooled* è in programma⁵, e sarà disponibile prossimamente con una valutazione degli effetti collaterali negativi (falsi positivi, sovradiagnosi, valori predittivi delle procedure di *assessment*) e del complessivo bilancio costo-beneficio. La valutazione delle migliori strategie di selezione dei soggetti a rischio elevato e la possibilità di utilizzo di biomarcatori nella selezione dei soggetti a rischio e nel management dei positivi per nodulo è il principale oggetto di ricerca e studio, ed è considerato in molti dei progetti in corso. Si fa anche presente la necessità di una formale valutazione costo-efficacia e costo-impatto in un processo di *health technology assessment* nazionale. È infine opportuno avviare iniziative di formazione, in collaborazione con le società scientifiche interessate, sull'uso del CT scan a bassa dose per fini di screening, sul protocollo di gestione del test di baseline, del secondo livello di *assessment* e sul follow up

9) Quali sono i costi ipotizzabili per diversi scenari di arruolamento in un programma di screening?

Attualmente non è stata prodotta una valutazione di costi applicabile in Italia. Una ricerca su questo obiettivo dovrà tenere conto della selezione dei soggetti target selezionati per il programma e del protocollo di screening adottato.

10) Quali sono le attuali raccomandazioni a livello europeo e italiano sullo screening polmonare?



Nessun paese europeo e nessuna regione italiana hanno attualmente modificato le proprie linee guida, che in accordo con le raccomandazioni nazionali sono concordi nello scoraggiare attività di diagnosi precoce con RX torace. Le iniziative proposte nell'ambito del Sistema sanitario nazionale sono tutte di ricerca, sia come studi randomizzati, sia come progetti dimostrativi/osservazionali, e prevedono quindi l'approvazione da parte dei comitati etici e il consenso informato dei soggetti inclusi. Una modifica delle raccomandazioni richiede una valutazione di *health technology assessment* che potrà utilizzare anche i risultati dei principali studi randomizzati europei.

11) Quali sono le indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni italiane su questo argomento?

Allo stato attuale delle conoscenze lo screening per il tumore del polmone con CT scan a bassa dose deve essere scoraggiato al di fuori di progetti dimostrativi che siano avviati da centri di eccellenza in diagnostica polmonare e con protocolli di ricerca adeguati.

Bibliografia

1. Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) <http://www.registri-tumori.it/cms/>
2. National Lung Screening Trial research team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
3. Infante M, Chiesa G, Solomon D, et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. *J Thorac Oncol* 2011;6:327–335.
4. Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, et al. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Lung Cancer* 2011;71:323-7.
5. Workshop internazionale sugli studi randomizzati sull'efficacia dello screening del tumore polmonare. Stato dell'arte dopo la precoce conclusione del US National Lung Screening Trial (NLST). Gli studi controllati europei. Pisa Position Statement. Pisa, Italia, 4 marzo 2011 The European Lung Cancer Trials. www.osservatorionazionale screening.it/node/61 accesso del 15-10-2012
6. Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association For The Study Of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *J Thorac Oncol* 2012;7:10-9. (versione italiana www.osservatorionazionale screening.it/node/61 accesso del 15-10-2012)
7. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011;11 Spec No A:S79-84.
8. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM, et al. Overstating the evidence for lung cancer screening: the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) study. *Arch Intern Med* 2007;167:2289-95.
9. Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med* 2005;109:17-26.
10. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.



11. D'Amelio AM Jr, Cassidy A, Asomaning K, et al. Comparison of discriminatory power and accuracy of three lung cancer risk models. *Br J Cancer* 2010;103:423-9.
12. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;61:340-9.
13. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3:95-503.
14. Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3713-3718.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Lung Cancer Screening *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:240-265
16. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:421-9.
17. Carreras G, Gorini G, Paci E. Can a national lung cancer screening program in combination with smoking cessation policies cause an early decrease in tobacco deaths in Italy? *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:874-82.
18. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol.* 2011 Nov;6(11):1841-8



Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero

Premessa

Nel novembre 2011 l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha ricevuto dal Ministero della Salute l'incarico di produrre un documento di indirizzo sulle più recenti evidenze scientifiche riguardanti l'utilizzo del test HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. Il documento è rivolto al Ministero e ai decisori regionali.

Il direttivo dell'ONS ha deciso di utilizzare a tal fine il rapporto di Health Technology Assessment (HTA) pubblicato nell'agosto 2012 sulla rivista scientifica *Epidemiologia e Prevenzione*¹, e di adottare come documento di indirizzo l'*executive summary* di quel rapporto. Numerose sono le ragioni di questa scelta: innanzitutto lo spessore del gruppo di lavoro che ha prodotto il rapporto, coordinato da Guglielmo Ronco; poi il fatto che un intero capitolo riprende l'aggiornamento delle linee guida europee di prossima pubblicazione. Le indicazioni fornite dall'ONS, quindi, saranno in sintonia con le indicazioni europee in materia.

Vale infine la pena di sottolineare la qualità della metodologia utilizzata, cioè quella della produzione di un rapporto di HTA. I dati presentati sono infatti il risultato di un lavoro di revisione sistematica della letteratura esistente sulla valutazione di efficacia ed effetti indesiderati del test HPV, ma anche dell'analisi dei dati italiani disponibili su costi, impatto organizzativo e impatto sociale correlati all'utilizzo del test HPV come test primario di un programma di screening. Il rapporto, inoltre, è stato condiviso con un ampio comitato di consultazione formato da rappresentanti delle maggiori società scientifiche e delle organizzazioni che saranno interessate dalle raccomandazioni. Il gruppo di lavoro ha tenuto conto dei commenti del comitato di consultazione, anche se questo non implica che il documento sia condiviso in tutte le sue parti da tutti i soggetti consultati.

In conclusione, il direttivo dell'ONS ritiene che le indicazioni contenute nell'*executive summary* rappresentino le migliori oggi disponibili riguardanti l'utilizzo del test HPV come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. E' evidente che non tutti i quesiti sono completamente chiariti, in particolare quelli riguardanti l'età in cui conviene partire con il test HPV. Il documento raccomanda di non iniziare i programmi prima dei 30 /35 anni, ma nel prossimo futuro sarà necessario fornire indicazioni più precise. Lo sviluppo della ricerca e la prossima disponibilità dei dati dei progetti pilota in corso in Italia forniranno ulteriori evidenze e indicazioni.

Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino²

1 Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P. Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4) suppl 1

2 Tratto, con minimi adattamenti contestuali, dall'*executive summary* di "Health Technology Assessment - Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012; 36 (3-4) suppl 1"



L'introduzione del test HPV come test di screening primario impone un importante cambiamento rispetto al sistema di screening basato sulla citologia. Scopo del rapporto di HTA¹ è di definire le migliori politiche di screening che incorporano il test HPV come test primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia ed effetti indesiderati, di paragonarle allo screening citologico nonché di valutare costo economico, fattibilità e impatto sull'organizzazione dei servizi specifici di tali politiche nella realtà italiana.

La sezione su efficacia ed effetti indesiderati, è basata su una revisione sistematica della letteratura ed è stata condotta in stretto coordinamento con la preparazione di un supplemento alle "European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening". Tale capitolo corrisponde ad una versione preliminare del capitolo delle "European Guidelines" sullo screening primario con HPV. Le sezioni relative ai costi, all'impatto organizzativo e all'impatto sociale, etico e legale si riferiscono alla situazione italiana e sono basati su una revisione dei dati italiani disponibili, inclusi dati non pubblicati soprattutto relativi ai progetti pilota in corso, e su un'analisi strutturata dell'impatto che si può attendere dall'applicazione del protocollo proposto alla situazione italiana.

Efficacia ed effetti indesiderati

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con test clinicamente validati per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e con un protocollo appropriato, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero, e si accompagna ad un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sopradiagnosi e conseguente sopratrattamento di lesioni spontaneamente regressive.

Gli elementi essenziali di tale protocollo sono i seguenti:

- Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di "trriage". Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap test) nelle donne HPV positive. Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
- L'intervallo di screening nell'ambito di programmi organizzati di popolazione dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. Ci sono prove che il rischio di CIN di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale, mentre la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali dopo test HPV negativo.
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Ci sono prove che sotto i 30 anni lo screening basato sul test HPV conduce a sopradiagnosi di CIN2 che sarebbero regredite spontaneamente, con il conseguente rischio di sopratrattamento. Inoltre qualche sopradiagnosi è plausibile anche tra 30 e 34 anni. Sotto questa età è raccomandato lo screening citologico.
- Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.
- Non esistono prove che il doppio test con citologia ed HPV sia più protettivo del solo test HPV come test primario benché, rispetto al solo test HPV, il doppio test comporti un



incremento della sensibilità, peraltro non rilevante. Invece, la strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP dello stesso. Per questo motivo, nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

Costo e valutazione economica

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

Aspetti organizzativi

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

Impatto sociale, etico e legale

La comunicazione dell'esito del test HPV alle donne, in particolare se positive, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione sia di perdita al follow-up. Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla formazione sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma, sia delle componenti esterne, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

Conclusioni e raccomandazioni

In conclusione, il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la capacità di garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati.

Protocolli di screening che non rispettino le indicazioni formulate sopra possono causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati al di fuori di attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardo all'efficacia e riguardo ai costi umani ed economici. A tale scopo è essenziale una corretta formazione ed informazione della componente sanitaria e della popolazione. Nella situazione italiana, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali e va fatto in modo che interagiscano e si integrino l'una con l'altra per garantire la maggiore uniformità ed omogeneità di intervento possibile, tramite l'integrazione degli archivi, un attento monitoraggio ed un percorso di progressiva condivisione dei protocolli.

Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano strettamente monitorate e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS).

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. È quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di



nuovi test ed altri sono da attendere. Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche. Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un programma di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dell'ONS. Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della Salute di un gruppo di lavoro che formuli ed aggiorni tempestivamente le raccomandazioni per lo screening e l'elenco dei test da considerare validati.

Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per la popolazione sottoposta al vaccino contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.