

Gruppo di Lavoro “Prevenzione tumori/Screening oncologici” SItI

a cura di Danilo Cereda

Screening oncologici: evidenze di efficacia e prospettive di sviluppo

I programmi di screening oncologico stanno vivendo negli ultimi anni un momento di particolare dinamismo in relazione, da una parte, alla necessità di valutare l’inserimento di nuove tecnologie e dall’altra di indentificare percorsi che permettano il superamento delle barriere ad un accesso effettivo della popolazione. L’efficacia dei tre programmi di screening è stata già ampiamente dimostrata e discussa in letteratura, a riprova di ciò è la presenza nei Livelli Essenziali di Assistenza ed il richiamo nell’ultimo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 della realizzazione dei tre programmi su tutto il territorio nazionale. Nel documento allegato vengono trattati i principali punti di interesse in merito alle innovazioni per i tre programmi di screening nonché una sintesi dei dati delle coperture.

Screening mammografico

In merito allo screening mammografico, prima l’Organizzazione Mondiale della Sanità¹ poi l’IARC² hanno ribadito l’efficacia dei programmi di screening mammografico come strumento di riferimento per la riduzione della mortalità da tumore della mammella, tenendo in considerazione i limiti del programma di screening con attenzione anche al tema della sovradiagnosi³. Nel lavoro dell’OMS si evidenzia in particolare che lo screening mammografico ha una potenzialità di riduzione della mortalità da cancro al seno di circa il 20% e come il programma di screening debba essere di riferimento, nei setting assistenziali con risorse adeguate in sistemi sanitari consolidati, per la popolazione 50-69 anni e per la popolazione 70-74 anni mentre per la popolazione tra 40-49 ciò può avvenire solo in rigorosi contesti di ricerca e con un alto livello di controllo. Di contro, il programma di screening non deve essere di riferimento in setting assistenziali deboli o con poche risorse, ciò anche a segnalare l’importanza di garantire continuità nel tempo e di una elevata necessità organizzativa come requisiti alla base dell’efficacia dei programmi di screening. A complemento il viewpoint dell’IARC sintetizza i livelli di evidenza ad oggi presenti in tema di screening mammografico rispetto alle diverse metodologie utilizzate: l’efficacia della mammografia è ribadita, mentre sono evidenziati i limiti e le controindicazioni della ecografia di routine aggiuntiva alla mammografia di screening, dell’esame clinico, dell’autopalpazione, della tomosintesi, e degli esami aggiuntivi alla mammografia nelle donne ad alto rischio. Si ricorda che a livello nazionale i LEA prevedono lo screening per la fascia di età 50-69 anni.

Si identificano quattro principali ambiti di sviluppo per lo screening mammografico

- 1) la tomosintesi, che è una innovazione tecnologica della mammografia che permette la rappresentazione tridimensionale della mammella partendo da immagini bidimensionali⁴, rappresenta uno dei principali ambiti di interesse per gli screening mammografici: a partire dai primi studi che evidenziavo la probabilità di un aumento della sensibilità rispetto alla mammografia tradizionale e da ottime performance ove testato nell’ambito clinico^{5 6} negli ultimi due anni sono moltiplicati i papers che evidenziano un uso potenziale in screening grazie alla capacità di aumentare anche la specificità dei programmi screening diminuendo i richiami ad approfondimento^{7 8}. Sono in corso anche in Italia alcuni trial nell’ambito dei programmi di screening per

- acquisire evidenze consolidate (od eventualmente confutare le esistenti) in merito alla tomosintesi e superare la fase sperimentale dell'utilizzo di questa tecnologia.
- 2) un altro potenziale sviluppo degli screening mammografici è l'interesse verso un approccio alternativo all'attuale "one size fit all" ovvero ad una personalizzazione degli screening, ciò con l'obiettivo di ridurre il rischio di prestazioni inutili in donne con basso rischio biologico e familiare e intensificare invece i controlli ove il rischio personale lo richieda^{9 10}. Il livello di evidenza però non è ancora maturo per attivare strategie diverse dalla mammografia biennale.
 - 3) infine su mandato del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 una area di sviluppo è di fatto rappresentata dalla presa in carico delle donne con rischio eredo-familiare di tumore alla mammella (BRCA1 e BRCA2). Di riferimento sono le Linee Guida Nice¹¹ che individuano criteri per la definizione del rischio individuale e i relativi percorsi diagnostici: non sono però ancora presenti evidenze consolidate in merito al modello da utilizzare per l'implementazione di un programma di screening; infatti una recente pubblicazione dell'NHS conclude che: per la valutazione più accurata del rischio di cancro al seno, l'inserimento di dati provenienti da più test SNP (single nucleotide polymorphisms) e MD (mammographic breast density) potrebbe essere considerato in combinazione con un modello di valutazione del rischio convalidato come il BOADICEA o Tyrer-Cuzick (basandosi sui lavori negli studi FH-Risk -family history clinic- e Procas -Predicting the Risk of Cancer At Screening) e che lo screening stratificato per rischio potrebbe essere considerato nella popolazione generale ma che ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia nelle donne ad alto rischio di sviluppo di un tumore¹². Una recente review riporta come una analisi della storia familiare possa essere costo-efficace seppur non ci siano evidenze di costo efficacia per una analisi retrospettiva dei casi individuati¹³. Sono necessari pertanto continui aggiornamenti della letteratura¹⁴ che garantiscano una condivisione comune delle azioni da mettere in atto alla luce della necessità delle regioni di soddisfare gli obiettivi del PNP 14-18

Screening della cervice uterina

L'associazione tra virus HPV e cancro alla cervice uterina ha portato la comunità scientifica, con diversi step temporali¹⁵, ad individuare, ormai in maniera consolidata¹⁶, "HPVdna test" come riferimento diagnostico ed un miglior rapporto costo-beneficio rispetto alla citologia (pap test)¹⁷ per la prevenzione del tumore della cervice uterina: "HPVdna test" è indicato per essere utilizzato come test primario per l'organizzazione delle campagne di screening a partire dai 30 anni e con un intervallo di 5 anni¹⁸. Dal punto di vista organizzativo l'introduzione del "HPVdna test" dovrebbe garantire dal 2° round di chiamata un miglior costo efficacia rispetto alla citologia⁹, ciò però è correlato ad una serie di fattori e costi da tenere in considerazione: prevalenza HPV, ripetizione del test, invio in colposcopia e qualità dei programmi di screening esistenti¹⁹. Va posta attenzione nella costruzione del percorso regionale di screening e nella definizione dei capitolati di acquisto dei test (con particolare attenzione all'aggiornamento dei test validati^{12,20}). Inoltre il nuovo test prevede un importante decremento del volume dei vetrini inviati per una analisi citologica, in tal senso deve essere posta attenzione nella razionalizzazione dei centri di lettura citologica e nell'accompagnamento per la revisione del ruolo della citologia per mantenere un alto livello di qualità della stessa²¹. In merito al livello organizzativo va ricordato come la politica di prevenzione attivata con questo screening si integra con la vaccinazione anti HPV, a tal scopo andranno sviluppate e messe in atto le azioni organizzative per correlare le attività di vaccinazioni a quelle di screening (integrazioni database, integrazioni procedure, formazione degli operatori vaccinali e di screening) e, soprattutto, continuare a studiare i livelli di protezione combinata vaccinazione+screening²². Il raccordo con le politiche vaccinali deve essere inoltre correlato alla presenza di corti di dodicenni a cui è stato somministrato il vaccino antiHPV (bivalente o tetravalente) che compiranno 25 nei prossimi anni (in relazione a quando ogni regione ha introdotto tale

vaccinazione: in considerazione di coperture indicativamente del 70% saranno presenti in ogni coorte ragazze vaccinate e non vaccinate. Nell'ambito di una Consensus Conference²³ sono stati definiti algoritmi di screening diversi per le ragazze vaccinate ovvero l'inizio a 30 direttamente con HPV dna Test.

Inoltre la definizione del nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale amplia l'offerta della vaccinazione anche alla popolazione maschile, ciò sarà di interesse in particolare per comprende variazioni della circolazione virale (anche in considerazione della presenza in commercio di vaccini nonavalenti).

Infine una sfida dal punto di vista culturale è l'aumento dell'intervallo di chiamata rispetto al pap test (da 3 a 5 anni): va sottolineato che l'intervallo di 5 anni comporta un rischio di neoplasia inferiore all'intervallo di 3 anni utilizzato per la tecnologia del pap test, mentre colposcopie e trattamenti inutili sarebbero invece plausibilmente rilevanti con intervalli triennali^{8,9,11}. Viceversa l'utilizzo in co-somministrazione dei test citologici e molecolari, seppur raccomandato in alcuni contesti²⁴, potrebbe diventare una pratica inappropriata che non evidenzia rilevanti miglioramenti della sensibilità ma aumenta l'invio in colposcopia e diminuisce il Valore Predittivo Positivo^{8,11}. Inoltre va ricordato che il nuovo algoritmo diagnostico comporta una situazione in cui in seguito ad un test HPVdna positivo ed ad una citologia negativa la paziente dovrà attendere un anno per un ulteriore controllo: la comunicazione della positività al HPVdna come condizione di rischio e non di patologia rappresenta un punto centrale per la buona riuscita nel percorso di screening. In sintesi è centrale per l'implementazione del nuovo percorso di screening di un forte livello di informazione/formazione sia per professionisti del settore sia per la popolazione.

Screening colon retto

Per lo screening coloretale sono ormai acquisite²⁵ le evidenze sulla riduzione della mortalità nei gruppi aderenti allo screening: Lo screening coloretale attraverso la ricerca del sangue occulto riduce sia l'incidenza che la mortalità per tumore coloretale. In tal senso si segnala come le indicazioni di offerta dello screening coloretale era già dall'inizio indicata anche per la popolazione 70-74 anni²⁶, mentre, come per lo screening mammografico, l'offerta LEA prevede la fascia di età 50-69 anni.

Una delle maggiori criticità in tema di screening coloretale è rappresentata dal diverso comportamento dei test del sangue occulto delle feci in commercio che possono generare risultati diversi, in tal senso sono in essere lavori di normalizzazione dei diversi sistemi²⁷.

Di interesse sono alcuni studi in merito all'utilizzo della colonscopia virtuale: nello studio "save"²⁸ per la colonscopia virtuale si osserva un'alta capacità di diagnosticare lesioni significative (tumori o adenomi avanzati) rispetto all'utilizzo del test del sangue occulto delle feci seppur con una adesione molto bassa; analogamente nello studio "Proteus"²⁹ in cui la colonscopia virtuale è confrontata con la rettosigmoidoscopia e si "conferma l'accettabilità e l'accuratezza diagnostica" in setting di screening. Da considerare che l'utilizzo della colonscopia virtuale potrebbe esser e non solo in sostituzione dell'utilizzo del sangue occulto delle feci ma supporto ai soli pazienti non rispondenti all'invito di screening.

Dal punto di vista dell'innovazione tecnologica l'argomento di maggiore attualità è rappresentato dall'utilizzo di biomarcatori³⁰ per la diagnosi precoce del tumore coloretale nello screening ovvero dell'analisi del DNA o del RNA a partire dalle feci. L'obiettivo comune dei vari studi è aumentare la sensibilità del test di screening e pertanto raggiungere una maggiore capacità di identificare i tumori, ma anche in studi recenti si rileva comunque una specificità più alta rispetto al test del sangue occulto delle feci³¹.

Lo screening con sangue occulto rappresenta comunque la metodologia di riferimento la cui criticità principale rimane, per ora, la non alta adesione allo screening. Infatti, come si evince dal prossimo paragrafo, è lo screening con l'estensione e l'adesione più bassa tra i tre screening.

Le coperture di screening

Il recente Rapporto 2016 (dati attività 2015)³² stilato dall'Osservatorio Nazionale Screening descrive la situazione della estensione e della adesione dei programmi di screening sul territorio nazionale.

Per i programmi di screening mammografico si conferma un'estensione (ovvero la capacità dei programmi di screening di invitare la popolazione target) nazionale in crescita pari all'82% con un divario tra nord (97%), centro (87%) e sud (60%); l'adesione è stata del 55%. In termini di volumi assoluti nel 2015 il numero di donne invitate è stato di 3.162.602 e quello di donne aderenti 1.728.339; il numero di cancri identificati nell'ultimo anno per cui sono disponibili i dati (2014) è stato pari a 7.383.

Anche per i programmi di screening colonrettale si conferma una estensione nazionale in crescita pari al 73% con un importante divario tra nord (93%), centro (85%) e sud (43%); l'adesione è stata del 43%. In termini di volumi assoluti nel 2015 il numero di persone invitate è stato di 5.345.799 e di persone aderenti 2.268.744; il numero di cancri identificati nell'ultimo anno per cui sono disponibili i dati (2014) è stato pari a 2.855 e il numero di adenomi avanzati pari a 17.110.

Per i programmi di screening della cervice uterina si conferma una estensione (ovvero la capacità dei programmi di screening di invitare la popolazione target) nazionale stabile al 76% con un forte divario tra centro (96%), nord (73%) e sud (69%); l'adesione è stata del 40%. In termini di volumi assoluti nel 2015 il numero di donne che hanno fatto screening è stato pari a 1.624.676. Nel 2015 la percentuale di donne alle quali è stato offerto HPV dna test è stato pari al 16% del totale delle donne aderenti allo screening.

Precede Proceed

Come mostrato dai dati l'implementazione dei programmi di screening vede differenze di attivazione sia geografiche sia in relazione alle varie linee di attività. Una delle modalità individuate nel panorama italiano per superare tali barriere è l'utilizzo del modello *Precede Proceed* (Green e Krauter, 1992) adattato agli screening. In tale contesto AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Nazionali) si è posta come capofila di un progetto CCM 2012-Azioni Centrali denominato "Implementazione dei programmi di screening: analisi delle barriere e dei fattori facilitanti, modificabili e non"³³.

Tra gli obiettivi del progetto si riportano i seguenti :

- rilevare attraverso uno strumento evidence based la capacità di ogni singola regione di esercitare un ruolo di stewardship nei confronti delle aziende sanitarie locali per favorire la governance e la maggiore efficacia nelle attività di screening;
- definizione dello strumento di misurazione e monitoraggio delle variabili specifiche - sociali, psicologiche e amministrative - dell'adesione a livello;
- costruire uno strumento per applicare tale modello interpretativo ai programmi di screening.

A seguito della partecipazione a tale sperimentazione la Regione Lombardia ha rivisto il modello precede proceed (per lo screening mammografico) proposto da AGENAS e ha realizzato uno strumento di supporto per l'attivazione di una metodologia di audit dei percorsi di screening e ha riproposto tale strumento ad AGENAS che lo ha recepito e diffuso sul territorio nazionale. Lo strumento prodotto permette di garantire una analisi multidisciplinare (epidemiologica, organizzativa, politica, comportamentale) degli aspetti che coinvolgono lo screening proponendo una reportistica ad hoc che facilita gli operatori ad una analisi sistematica di un programma di screening. Lo strumento è disponibile <https://www.dropbox.com/s/6jkunsawbxzg3a9/PRECEDE%20PROCEED%20mammografia%209.0.accdb?dl=0> ed in uso in alcune regioni italiane.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1 WHO. WHO position paper on mammography screening [Internet]. Switzerland; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137339/1/9789241507936_eng.pdf?ua=1&ua=1
- 2 Secretan BL, Ph D, Scoccianti C, Ph D, Loomis D, Ph D et al. Special Report Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. 2016;2353–8.
- 3 Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 5]; Available from: <http://www.bibliotecadelectura.com/oncologia/pdfs/Cochrane.pdf>
- 4 Kopans DB. Digital breast tomosynthesis from concept to clinical care. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:299-308.
- 5 Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast- cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583-9.
- 6 Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499-507.
- 7 Melnikow J, Fenton JJ. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women with Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;1848(4):3047-54.
- 8 Houssami N , Lång K, Bernardi D, Tagliafico A, Zackrisson S, Skaane Breast. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: A pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials. 2016 Apr;26:119-34. doi: 10.1016/j.breast.2016.01.007. Epub 2016 Feb 18.
- 9 Schousboe JT1, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med.* 2011 Jul 5;155(1):10-20. doi: 10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00003.
- 10 Trentham-Dietz A et al. Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes *Ann Intern Med*, Aug 23. doi: 10.7326/M16-0476
- 11 NICE. (2013). NICE Guidance (CG164) Familial breast cancer: Classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, (August
- 12 Evans DG, Astley S, Stavrinou P, Harkness E, Donnelly LS, Dawe S, et al. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study. *Programme Grants Appl Res* 2016;4(11)
- 13 D’Andrea E, Marzuillo C, De Vito C et al. Which BRCA genetic testing programs are ready for implementation in health care? A systematic review of economic evaluations. *Genetics in Medicine* (2016) doi:10.1038/gim.2016.29.
- 14 Boccia S, Michelazzo MB, Alessia Tognetto A, Del Sole AM. The prevention of hereditary breast cancer in Italy: towards the implementation of the national prevention plan in the Italian regions. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2016, Volume 13, Number 2
- 15 International Agency for Research on Cancer. (2007). Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. (Vol. 90). Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90-6.pdf> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>

- 16 Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012. Documento di indirizzo sull'utilizzo di HPV DNA come test primario per lo screening del cancro dell'utero.
- 17 Ronco, G., Accetta, G., Angeloni, C., Arbyn, M., Barzon, L., Biggeri, A., ... Rossi, P. G. (2012). Ricerca del dna di papillomavirus umano (hpv) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev*, 36(suppl 1), 1-72.
- 18 Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, M., Tunesi, S., Snijders, P., & Arbyn, M. (2013). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 383(13), 524-532. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
- 19 Anttila, A., Arbyn, M., Vuyst, H. De, Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., ... von Karsa, L. (2015). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - Second Edition Supplements. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. <http://doi.org/10.2875/93363>
- 20 Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). (2016). TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA, 1-12.
- 21 Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). (2013). LA CITOLOGIA DI TRIAGE NEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO.
- 22 Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). (2015). Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV.
- 23 Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Preventive Medicine*, Volume 98, Issue null, Pages 21-30
- 24 Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J., ... Moscicki, A. (2012). American Cancer Society , American Society for Colposcopy and Cervical Pathology , and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer, 62(3), 147-172. <http://doi.org/10.3322/caac.21139>.
- 25 http://www.giscor.it/convegni/giscor-2016/20161110/zappa_giscor_20161110.pdf
- 26 Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 2 dicembre 2003 "Screening dei tumori" (2003/878/CE)
- 27 http://www.giscor.it/convegni/giscor-2016/20161111/deandrea_giscor_20161111.pdf
- 28 Zachary Rathner. Virtual colonoscopy an alternative to fecal occult blood test and colonoscopy for colorectal cancer screening?. *JNCI* (919) 677-2697
- 29 <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/colonografia-tc>
- 30 http://www.giscor.it/convegni/giscor-2016/precongressuale/carozzi_precongressuale_giscor2016.pdf

31 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. N Engl J Med. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014 Apr 3;370(14):1287-97

32 <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/rapporto-ons-2016>

33 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_2947_listaFile_itemName_3_file.pdf