GdL SItI “Prevenzione dei Tumori/Screening”

Componenti: Silvio De Flora (coordinatore), Danilo Cereda, Annamaria Del Sole, Francesco Donato, Massimo Moretti, Salvatore Sciacca, Francesco Vitale; referente in Giunta: Fausto Francia

ATTIVITA’ SVOLTA NEL 2016

Nel 2015 l’attività svolta dal GdL ha riguardato vari argomenti di interesse scientifico, divulgativo e didattico, fra cui il principale è stato il tema dell’epidemiologia e prevenzione dei tumori di origine infettiva. Questo ha permesso al GdL “Prevenzione dei Tumori/Screening” di stringere una collaborazione con il GdL “Vaccini” e con l’Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM). Nell’ambito di questa Associazione, due componenti del Gruppo (Salvatore Sciacca e Francesco Vitale) sono Direttori di Registri. La problematica dei tumori di origine infettiva è stata oggetto di un Workshop al 48° Congresso Nazionale SItI e di una pubblicazione collaborativa [De Flora S, Crocetti E, Bonanni P, Ferro A, Vitale F; Vaccines and Cancer Prevention/Screening Working Groups of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SItI). Incidence of infection-associated cancers in Italy and prevention strategies. Epidemiol Prev. 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):14-20].

Nel 2016 l’attività del GdL è stata principalmente rivolta al tema degli screening oncologici, grazie all’entrata nel Gruppo di due esperti su questo argomento [Annamaria Del Sole (Dipartimento di Prevenzione – azienda Ulss 19, Adria, RO) e Danilo Cereda (UO Prevenzione – DG Welfare – Regione Lombardia)]. Come sottolineato anche in un recente editoriale di Igienisti on-line (N. 32/2016), l’argomento degli screening oncologici sta suscitando sempre più l’interesse degli Igienisti italiani per le sue implicazioni scientifiche, pratiche, organizzative e di sanità pubblica. Infatti la crescita neoplastica segue un andamento logaritmico, per cui lo sviluppo di un tumore diventa sempre più tumultuoso e difficilmente controllabile nelle fasi più avanzate che portano alla malignità. Per questo motivo la prospettiva di applicare la prevenzione secondaria, diagnosticando precocemente una lesione neoplastica o in forma mirata in soggetti a rischio o sotto forma di screening oncologici, è cruciale per poter bloccare il corso naturale della malattia.

Su proposta coordinata del Gdl “Prevenzione dei Tumori/Screening” e del GdL “Genomica in Sanità Pubblica”, e con il contributo anche del GdL “HTA”, al 49° Congresso Nazionale SItI di Napoli sarà tenuto un Workshop dal titolo “Screening oncologici: basi genetiche ed epigenetiche,

health technology assessment ed applicazioni in Italia" (WS4). In questo ambito, Annamaria Del Sole e Danilo Cereda terranno una relazione che farà il punto sugli screening oncologici in Italia.

Di seguito, viene riportato un documento (non ancora pubblicato) scritto da Del Sole e Cereda che discute dapprima lo stato dell'arte degli screening oncologici in Italia e quindi approfondisce due importanti applicazioni di tecniche di biologia molecolare, per gli screening oncologici dei tumori della cervice uterina e della mammella, che hanno già trovato applicazione nella pratica e che sono stati inseriti nel Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 del Ministero della Salute.

Gli screening oncologici in Italia. Lo stato dell'arte

I programmi organizzati di screening oncologici incidono sempre più significativamente sul panorama della prevenzione del territorio nazionale e rappresentano una delle più vaste esperienze di Sanità Pubblica di iniziativa presenti sul territorio nazionale. Gli screening cervicale, mammografico e colo rettale dal 2001 sono compresi fra i Livelli Essenziali di Assistenza[i]. In Italia le raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening oncologici sono state definite dalla L. 138 del 2004 (art. 2 bis) oltre che dai Piani Nazionali della Prevenzione.

Secondo quanto riportato nell'Undicesimo Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening[ii] i programmi organizzati di screening inclusi nei LEA hanno attualmente le seguenti caratteristiche:

Tabella A1. Caratteristiche dei programmi organizzati di screening oncologici in Italia inclusi nei LEA

Carcinoma	Popolazione target		Test di screening	Intervallo
Mammella	Donne di età 50- 69 anni*		Mammografia	2 anni
Cervice uterina	Donne di età 25-64		Pap test	3 anni
		oppure		
	Donne di età 30/35-64 anni		HPV	5 anni
Colon-retto	Soggetti di età 50-69 anni**		FIT	2 anni
		oppure		
	Soggetti di età 58-60 anni		Sigmoidoscopia	Una volta nella vita

* In alcune Regioni a partire da 45 anni
**In alcune Regioni sino a 74-75 anni

Tali test di screening sono assolutamente in linea con le evidenze scientifiche disponibili. Nel 2013, attraverso l'indicatore 2 della griglia LEA (tabella A2 e A3), indicatore che identifica la copertura della popolazione ai programmi di screening ("Proporzione di persone che ha effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, per cervice uterina, mammella, colon retto"), si è potuto confermare il permanere di una marcata differenza di copertura fra il Nord ed il

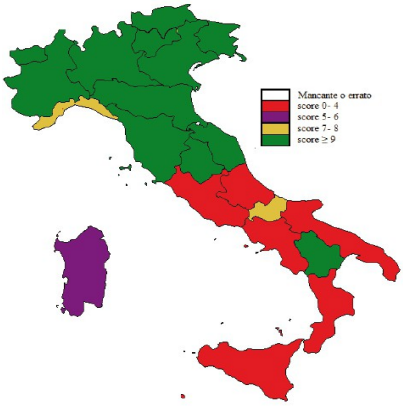
Sud, con le eccezioni in negativo della Liguria al Nord ed in positivo della Basilicata al sud (Figura A1) [iii].

Tabella A2. Indicatore 2 griglia LEA: criteri per calcolare lo score totale

Screening	Score			
	0	1	3	5
Mammella	0-5%	6-34%	35-59%	≥ 60%
Cervice uterina	0-5%	6-24%	25-49%	≥ 50%
Colon-retto	0-5%	6-24%	25-49%	≥ 50%

Tabella A3. Indicatore 2 griglia LEA: soglie di adempimento

	Score
Valore normale	≥ 9
Scostamento minimo	7-8
Scostamento rilevante, ma in miglioramento	5-6
Scostamento non accettabile	0-4
Dato mancante o palesemente errato	-1



Tuttavia, i numeri assoluti dei programmi organizzati di screening sono sempre più imponenti: nel 2013 gli inviti effettuati per i tre programmi superano gli 11 milioni (esattamente: 3.693165 per lo screening cervicale, 4402036 per lo screening colo rettale e 3042301 per lo screening mammografico)[iv]. Dai dati PASSI 2012-2015[v] risulta inoltre che in Italia il 35,5% di donne esegue lo screening cervicale su iniziativa personale, poco meno del 20% di donne esegue spontaneamente la mammografia a scopo di prevenzione e appena il 7% della popolazione dichiara di eseguire la Ricerca del Sangue Occulto Fecale spontaneamente. Emerge, quindi, che la copertura dei tre programmi di screening pur essendo aumentata negli anni, non raggiunge ancora il 50% della popolazione target (valore soglia), emerge un elevato livello di diseguaglianze Nord-Sud ed un accesso eccessivo alla prevenzione spontanea (con relativi aumento della spesa del SSN). Ripartendo da questo punto, il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, declinato nei Piani

Regionali di Prevenzione, per quanto riguarda la prevenzione oncologica, ribadisce come obiettivi fondamentali:

-aumentare l'estensione reale dei programmi di screening alla popolazione target, per ognuno dei 3 tumori oggetto di screening;

- aumentare i soggetti a rischio sottoposti a screening oncologico

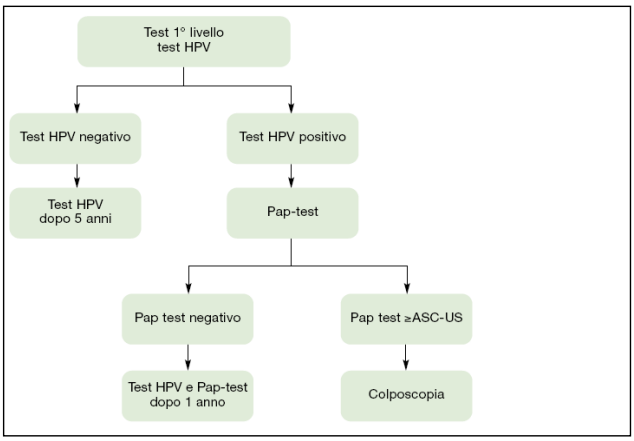
-riorientare/avviare i programmi di screening della cervice uterina introducendo il test HPV-DNA

Il PNP 2014-2018 annovera come strategia per raggiungere tali obiettivi anche la reingegnerizzazione della prevenzione individuale spontanea promuovendo il ri-orientamento delle persone verso i programmi di screening: tale strategia è basata sulla evidenza che la prevenzione individuale si dimostra mediamente meno efficace e più costosa che non la prevenzione di popolazione mediante i programmi di screening[vi].

Lo screening della cervice uterina e l'implementazione del HPVdna test

A partire dagli anni '90 l'associazione tra virus HPV e cancro alla cervice uterina ha orientato l'attenzione della comunità scientifica ad indagare tale tematica ed a studiare metodologie diagnostiche più efficaci di quelle in essere al tempo (ovvero la citologia – pap test)[vii]. La conclusione di questo percorso ha individuato per "HPVdna test" una maggiore efficacia diagnostica ed un miglior rapporto costo-beneficio rispetto alla citologia (pap test)[viii]: "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 anni[ix].

Il Ministero della Salute già nel 2011 introduce, tra gli aspetti di innovazione tecnologica dei Programmi di Screening, l'importanza del test HPV-DNA per lo screening della cervice uterina[x]. Con il Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 il Ministero attiva su tutto il territorio nazionale l'indicazione di una riconversione con HPVdna test dei programmi di screening entro il 2018[6] (l'attivazione dei programmi di screening è infatti a carico delle regioni): già nel 2016 almeno 8 regioni/Province Autonome attivato tale modalità [xi]. Si riporta di seguito l'algoritmo dello screening con test HPV [9-10]:



Seppur, come sopra descritto, le indicazioni scientifiche abbiano definito il nuovo percorso per la diagnosi precoce del tumore della cervice uterina e le indicazioni siano state pienamente recepite dagli indirizzi normativi, rimangono da affrontare tre differenti sfide in tema di prevenzione della cervice uterina: organizzativa, culturale e di equità.

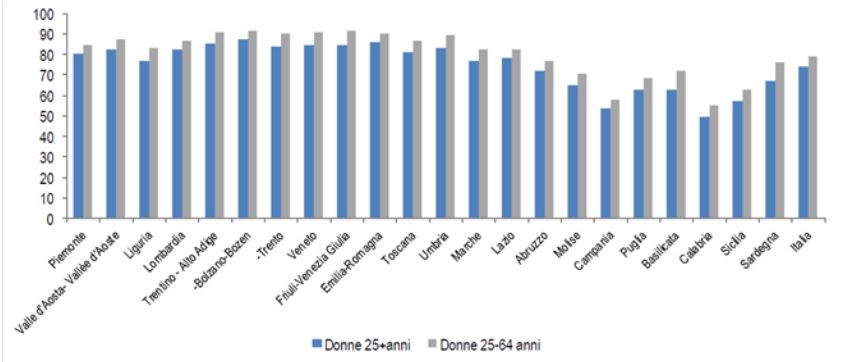
Dal punto di vista organizzativo l'introduzione del "HPVdna test" come test dovrebbe garantire dal 2° round di chiamata un miglior costo efficacia rispetto alla citologia[9], ciò però è correlato ad una serie di fattori e costi da tenere in considerazione : prevalenza HPV, ripetizione del test, invio in colposcopia e qualità dei programmi di screening esistenti [xii]. 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,xiii]). 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 stessa [xiv]. 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+screening[xv].

Dal punto di vista culturale le principali questioni da affrontare rappresentano l'aumento dell'intervallo di chiamata rispetto al pap test (da 3 a 5 anni), l'utilizzo di un percorso che prevede l'utilizzo di entrambi i test in co-somministrazione e la comunicazione di positività al HPVdna test. Rispetto all'intervallo di chiamata 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 rilevante con intervalli triennali [8,9,11]. Analogamente l'utilizzo in co-somministrazione dei test citologici e molecolari, seppur raccomandato in alcuni contesti[xvi], 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 risuscita 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.

Deve essere ricordato che l'obiettivo dello screening è ridurre incidenza e mortalità per il tumore della cervice uterina. E' stimato che nel 2013 si stimano in Italia 1.580 nuovi casi di tumore del collo dell'utero e circa 720 decessi, ovvero 5 nuovi casi annui ogni 100.000 donne e 2 decessi l'anno ogni 100.000 donne[xvii]. Nella figura sottostante sono invece rappresentati i livelli di copertura per una prestazione recente di prevenzione del tumore della cervice uterina in Italia: oltre 80% delle donne ha effettuato una prevenzione[xviii]. L'offerta di HPVdna test si inserisce quindi in un contesto di bassa incidenza in una popolazione che già largamente fa uso di prestazioni di prevenzione: per migliorare lo stato di salute complessivo dobbiamo ricordare che c'è un quota seppur minoritaria di donne non coperte da alcuna prevenzione. Inoltre seppur ci sono evidenze che il cambio tecnologico possa aumentare la copertura complessiva si segnala che tale implementazione associato alla non corretta applicazione del protocollo e alle interazioni con lo screening organizzato possa aumentare i livelli di diseguaglianza[xix].

Copertura per la prevenzione dei tumori alla cervice uterina (Pap test negli ultimi 3 anni) donne 25-64 anni e 25+



Fonte: Tutela della salute e accesso alle cure anno 2013, Istat

Le tre sfide poste dovranno essere prese in considerazione sia dai livelli organizzativi (Ministero della Salute, Regioni, centri screening) sia dalla comunità scientifica per un costante monitoraggio e la diffusione di evidenze per un approccio appropriato.

Lo screening dei tumori della mammella e i tumori eredo familiari

IL Piano nazionale di Prevenzione 2014-2018 individua tra gli obiettivi l'implementazione di indirizzi regionali per la presa in carico delle donne con rischio eredo-familiare di tumore alla mammella (BRCA1 e BRCA2)[6] entro il 2018.

Dal punto di vista scientifico, stante l'evidenza della importanza di un servizio di consulenza genetico per la presa in carico del problema (seppur siano limitati i papers in quest'ambito) [xx], di particolare interesse sono le Linee Guida Nice che individuano i criteri per la definizione del rischio individuale e i relativi percorsi dignostici[xxi]. Non sono però ancora presenti evidenze consolidate in merito al modello da utilizzare per l'implementazione di un programma di screening. In tal senso una recente pubblicazione del 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, anche se con delle limitazioni e che ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia nelle donne ad alto rischio di sviluppo di un tumore[xxii].

Nel panorama italiano già nel 2013 è stata realizzata una road-map per la definizione del problema e delle possibili modalità organizzative[xxiii] senza però che si arrivasse a una organizzazione a livello nazionale della presa in carico del percorso di diagnosi legato ai tumori eredo familiari. Si sottolinea a livello regionale l'iniziativa della Regione Emilia Romagna[xxiv] (seppur non siano presenti ancora analisi conclusive) di costruzione di un percorso gestito attraverso un modello organizzativo in rete basato su servizi di genetica Hub e di senologia Spoke che utilizza come primo filtro un questionario di verifica dell'anamnesi familiare (realizzato dopo attenta analisi dei modelli presenti in letteratura) a livello delle donne che si presentano allo screening.

Il percorso organizzativo è da trattare anche in relazione allo sviluppo della rete senologica italiana che ha a sua volta ha ricevuto un forte impulso dalla stipula dell'intesa stato regioni sulla approvazione delle "linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei

centri di senologia"[xxv]. Di fatto il Piano Nazionale di Prevenzione 2014-18[6] rappresenta un importante impulso nella messa a regime di percorsi regionali, si rendono pertanto necessari ulteriori analisi sulle modalità in cui i Piani di Prevenzione Regionali hanno recepito tali indicazioni.

[i] DPCM del 29 novembre 2001 - G. U. n. 33 dell'8 febbraio 2002. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. Programmi organizzati di diagnosi precoce e prevenzione in attuazione del PSN (Provvedimento Conferenza Stato-Regioni - 8 marzo 2001) – Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia.
[ii] Osservatorio Nazionale Screening. Undicesimo Rapporto, anno 2015. Epidemiologia & Prevenzione 2015; 39 (Suppl.1): 1-125. Disponibile a www.osservatorionazionalescreening.it
[iii] Antonino Cartabellotta, Screening Oncologici: il nuovo approccio basato sul value. Position Statament Gimbe/Evidence/Dicembre 2015/Volume 7/Issue 12
[iv] Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di Screening in Italia. Rapporto breve. Anno 2014. Disponibile a www.osservatorionazionalescreening.it
[v] Disponibile a http://passi.epicentro.it/ARG014/I.A.aspx, http://passi.epicentro.it/ARG015/I.A.aspx, http://passi.epicentro.it/ARG016/I.A.aspx
[vi] Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Prevenzione 2014-2018.
[vii] International Agency for Research on Cancer. (2007). Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. (Vol. 90). Retrieved from ttp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90-6.pdf\nhttp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf
[viii] 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.
[ix] 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
[x] 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.
[xi] Progetto Middir. (2016). L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programmi italiani di screening del cervicocarcinoma. Agenas 2016
[xii] 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
[xiii]Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). (2016). TEST HPV VALIDATI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA, 1–12.
[xiv]Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). (2013). LA CITOLOGIA DI TRIAGE NEI PROGRAMMI DI SCREENING CON HPV COME TEST PRIMARIO.
[xv] Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi). (2015). Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV.
[xvi] 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.
[xvii] Incidenza, mortalità e prevalenza per tumore della cervice uterina in Italia http://tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Cervice.pdf
[xviii] Tutela della salute e accesso alle cure anno 2013, Istat
[xix] Giorgi Rossi, P., Baldacchini, F., & Ronco, G. (2014). The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. Front Oncol, 4(February), 20. http://doi.org/10.3389/fonc.2014.00020
[xx] Hilgart, J., Coles, B., & Iredale, R. (2012). Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON, (2).
[xxi] 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).
[xxii] Evans DG, Astley S, Stavrinos 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)
[xxiii] Senonetwork. (2014). FOCUS ON 2013 Senonetwork Italia " Rischio eredo-famigliare di carcinoma mammario " Road map per lo sviluppo di un programma di genetica oncologica senologica in Italia . Analisi dei bisogni . Premessa, 1–9.
[xxiv] Emilia Romagna DGR n. 220 /2011 - Circolare n. 21 del 2011
[xxv] Conferenza Stato regioni atti n 185 del 18 dicembre 2014