

GdL SItI Prevenzione Tumori/Screening

Relazione annuale 2017

COMPOSIZIONE DEL BOARD

Nel 2017 vi è stato un ampliamento del board del GdL. Mentre ne sono usciti due componenti (Francesco Donato e Annamaria Del Sole) che hanno optato per altri GdL, sono stati designati dalle Sezioni regionali SItI 5 nuove componenti ed i rappresentanti della Consulta delle Professioni Sanitarie e degli Specializzandi. In particolare, viene riportata di seguito l'evoluzione della composizione del board dal 2015 al 2017.

2015: Silvio De Flora (coordinatore, Liguria), Sandro Cinquetti (Triveneto), Francesco Donato (Lombardia), Massimo Moretti (Umbria), Salvatore Sciacca (Sicilia), Francesco Vitale (Sicilia)

2016: Silvio De Flora (coordinatore, Liguria), Danilo Cereda (Lombardia), Annamaria Del Sole (Triveneto), Francesco Donato (Lombardia), Massimo Moretti (Umbria), Salvatore Sciacca (Sicilia), Francesco Vitale (Sicilia)

2017: Precedente board: Silvio De Flora (coordinatore, Liguria), Danilo Cereda (Lombardia), Massimo Moretti (Umbria), Salvatore Sciacca (Sicilia), Francesco Vitale (Sicilia)

Designati dalle Sezioni Regionali SItI: Sonia Cilia (Sicilia), Andrea Fausto Piana (Sardegna), Patrizia Rosignoli (Umbria), Fabrizio Stracci (Umbria), Stefano Termite (Puglia)

Rappresentante della Consulta delle Professioni Sanitarie: Emily Bertola (Triveneto)

Rappresentante Specializzandi: Gemma Zocco (Marche)

2018: Uscirà dal board Danilo Cereda, che ha intrapreso una nuova esperienza lavorativa, mentre è già stato ufficializzato l'inserimento di Lucia Mangone, coordinatrice del Registro Tumori Reggiano e Presidente dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM). Sono state già proposte e sono in fase di impostazione nuove ricerche collaborative fra il GdL SItI e l'AIRTUM che riguardano l'epidemiologia dei tumori di origine infettiva.

ATTIVITA' SVOLTE NEL 2017

Nel 2017 i componenti del board hanno svolto una serie di attività organizzative, didattiche e di ricerca inerenti gli obiettivi del GdL. Vi sono state alcune riunioni telematiche e un incontro ufficiale, con la partecipazione anche di altri Soci SItI, al 50° Congresso SItI di Torino, il 22 novembre. Quasi tutte le attività svolte, che verranno riportate di seguito, sono già state inserite nella “Banca delle Soluzioni” e sono disponibili nel sito web della Società, tutte con l’intestazione ufficiale del GdL.

Articoli e volumi

Sono stati pubblicati due articoli di interesse generale che hanno fatto il punto rispettivamente sulla prevenzione del cancro e sugli screening oncologici, che vengono riportati come **ALLEGATI**. Se ne consiglia la lettura a chi desideri conoscere lo stato dell’arte riguardo questi argomenti, che rappresentano le due tematiche generali su cui si articola il titolo del GdL. Inoltre, a sottolineare l’importanza delle attività dei Registri Tumori nell’ambito del GdL, è stato pubblicato un ampio volume che analizza in dettaglio i dati del Registro di Palermo e Provincia.

Danilo Cereda: Articolo intitolato “Screening oncologici: evidenze di efficacia”, pubblicato come allegato al N. 25/2017 di Igienisti on-line.

Silvio De Flora: Articolo intitolato “Strategie di prevenzione del cancro alla luce dei dati WHO e dei dati italiani”, pubblicato come allegato al N. 07/2017 di Igienisti on-line.

Silvio De Flora: Extended abstract intitolato “Fumo di sigaretta e tumori”, Libro degli Atti del 50° Congresso Nazionale SItI, Torino, 22-25 novembre 2017, in stampa.

Francesco Vitale: Volume intitolato “La geografia del rischio oncologico nella Provincia di Palermo. Rapporto sui dati del Registro Tumori di Palermo e Provincia, anni 2003-2011” (2017, 145 pagine).

Organizzazione di congressi e corsi

L’attività organizzativa ha riguardato un congresso intersocietario e internazionale sull’epidemiologia e sui fattori di rischio cancerogeno , 3 convegni su screening oncologici e dati epidemiologici, oltre all’organizzazione di un workshop sulla prevenzione primaria dei tumori nell’ambito del 50° Congresso SItI di Torino.

Sonia Cilia: Organizzazione del Convegno “Screening oncologici e dati epidemiologici in Provincia di Ragusa. Lo screening dei tumori colorettali” (Ragusa, 28/01/2017).

Sonia Cilia: Organizzazione del Convegno “Screening oncologici e dati epidemiologici in Provincia di Ragusa. Lo screening del tumore della mammella” (Ragusa, 11/02/2017).

Sonia Cilia: Organizzazione del Convegno “Screening oncologici e dati epidemiologici in Provincia di Ragusa. Lo screening del cervicocarcinoma” (Ragusa, 4/03/2017).

Silvio De Flora: Organizzazione del Workshop 5, intitolato “Ambiente, stili di vita e prevenzione primaria dei tumori”, al 50° Congresso Nazionale SItI (Torino, 22-25 novembre 2017).

Salvatore Sciacca: Organizzazione del congresso intersocietario e internazionale intitolato “Evoluzione dell’epidemiologia e dei fattori di rischio del cancro nella società moderna” (Catania, 03-04/02/2017).

Relazioni a congressi e corsi

Sono incluse sotto questo titolo una serie di relazioni svolte da componenti del board a congressi e corsi, nelle quali è stata ufficializzata l’egida del GdL SItI Prevenzione Tumori/Screening Oncologici.

Emily Bertola: Poster presentato alla giornata SItI delle professioni sanitarie intitolato “Strategie per l’aumento del tasso d’adesione allo screening mammografico. Ruolo dell’Assistente Sanitario nella progettazione e gestione della seconda convocazione” (Udine, 22/09/2017).

Danilo Cereda: Relazione al Convegno Nazionale Castelbrando 8 – Vittorio Veneto 100 (19/06/2017) intitolata “Screening oncologici: evidenze di efficacia e prospettive di sviluppo”.

Silvio De Flora: Relazione all’Istituto Superiore di Sanità intitolata “Ambiente e salute” (Celebrazioni degli 83 anni dell’ISS, 19/04/2017).

Silvio De Flora: Relazione al Convegno Nazionale Castelbrando 8 – Vittorio Veneto 100 (19/06/2017) intitolata “La prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili - Introduzione”.

Silvio De Flora: Relazione al 50° Congresso Nazionale SItI (Torino, 22-25/11/2017) intitolata “Fumo di sigaretta e tumori. Strategie di prevenzione”.

Massimo Moretti: Relazione al 50° Congresso Nazionale SItI (Torino, 22-25/11/2017) intitolata “Esistono rischi cancerogeni derivanti dall’acqua potabile?”.

Andrea Fausto Piana: Relazione al Corso di Prevenzione Vaccinale intitolata “Infezioni da HPV: reale problema di sanità pubblica?” (Lanusei, 24/03/2017).

Patrizia Rosignoli: Relazione al 50° Congresso Nazionale SItI (Torino, 22-25/11/2017) intitolata “L’idrossitirosoleo dell’olio d’oliva nella prevenzione tumorale: effetti anti-infiammatori e anti-ossidanti nel modello murino.

Fabrizio Stracci: Relazione al Convegno SIPMeL intitolata “Epidemiologia del tumore della cervice uterina in Umbria e nel mondo dagli anni ’70 ad oggi” (Città di Castello, 11/03/2017).

Fabrizio Stracci: Relazione al Convegno AOGOI intitolata “Epidemiologia del carcinoma cervicale” (Perugia, 23/09/2017).

Francesco Vitale: Relazione al Corso FIDAPA intitolata “Registri tumori di popolazione e prevenzione” (Partinico, 26/05/2017).

Francesco Vitale: Relazione al 50° Congresso Nazionale SItI (Torino, 22-25/11/2017) intitolata “La georeferenziazione come strumento epidemiologico per la sorveglianza e lo studio della patologia oncologica nel territorio”.

Seminari

Mentre si è stabilito di escludere le normali attività didattiche, sono inclusi fra le attività del GdL alcuni seminari, alcuni dei quali tenuti di fronte a un uditorio di centinaia di persone, su temi inerenti gli interessi del GdL. Anche in tutti i seminari è sempre riportata l’instestazione del GdL nella prima diapositiva. Il materiale illustrativo relativo a corsi, congressi e seminari, disponibile a tutti i Soci SItI attraverso la “Banca delle Soluzioni”, rappresenta una fonte molto ricca utilizzabile per scopi didattici sia da docenti che da discenti.

Silvio De Flora: Seminario all’Istituto Superiore di Sanità intitolato “Strategie tradizionali ed approcci di epidemiologia molecolare nella prevenzione dei tumori e di altre malattie cronicodegenerative” (Roma, 18/01/2017).

Silvio De Flora: Seminario all’UniTE intitolato “Si possono prevenire i tumori?” (Genova, 01/03/2017).

Silvio De Flora: Seminario all’Accademia Ligure di Scienze e Lettere intitolato “Strategie di prevenzione dei tumori” (Genova, 12/10/2017).

Fabrizio Stracci: Seminario della Scuola di Specializzazione in Medicina Preventiva con i responsabili dello screening regionale intitolato “Determinanti della partecipazione allo screening per la prevenzione del cancro del grosso intestino in Umbria” (Perugia, 22/10/2017).

Fabrizio Stracci: Seminario intitolato “I tumori maligni in Umbria e nella Media Valle del Tevere” (Massa Martana, 19/10/2017).

ALLEGATO 1

Strategie di prevenzione del cancro alla luce dei dati WHO e dei dati italiani

Silvio De Flora, GdL SItI Prevenzione Tumori / Screening

Il “World Cancer Day” (4 febbraio 2017) ha avuto un’ampia risonanza mediatica ed è stato l’occasione per una serie di manifestazioni e incontri scientifici. Nell’ambito della SItI, l’importanza dell’evento è stata sottolineata su Igienisti on-line (<http://www.igienistionline.it/docs/2017/06cancerday.pdf>). Inoltre, il 2 febbraio è stato tenuto a Foggia un seminario di aggiornamento sulla “Sicurezza alimentare e nutrizionale per la prevenzione dei tumori”, organizzato dal Dott. Michele Panunzio, e il 3-4 febbraio si è svolto a Catania il congresso “Evoluzione dell’epidemiologia e dei fattori di rischio del cancro nella società moderna”, organizzato dal Prof. Salvatore Sciacca sotto l’egida del GdL SItI “Prevenzione Tumori/Screening”.

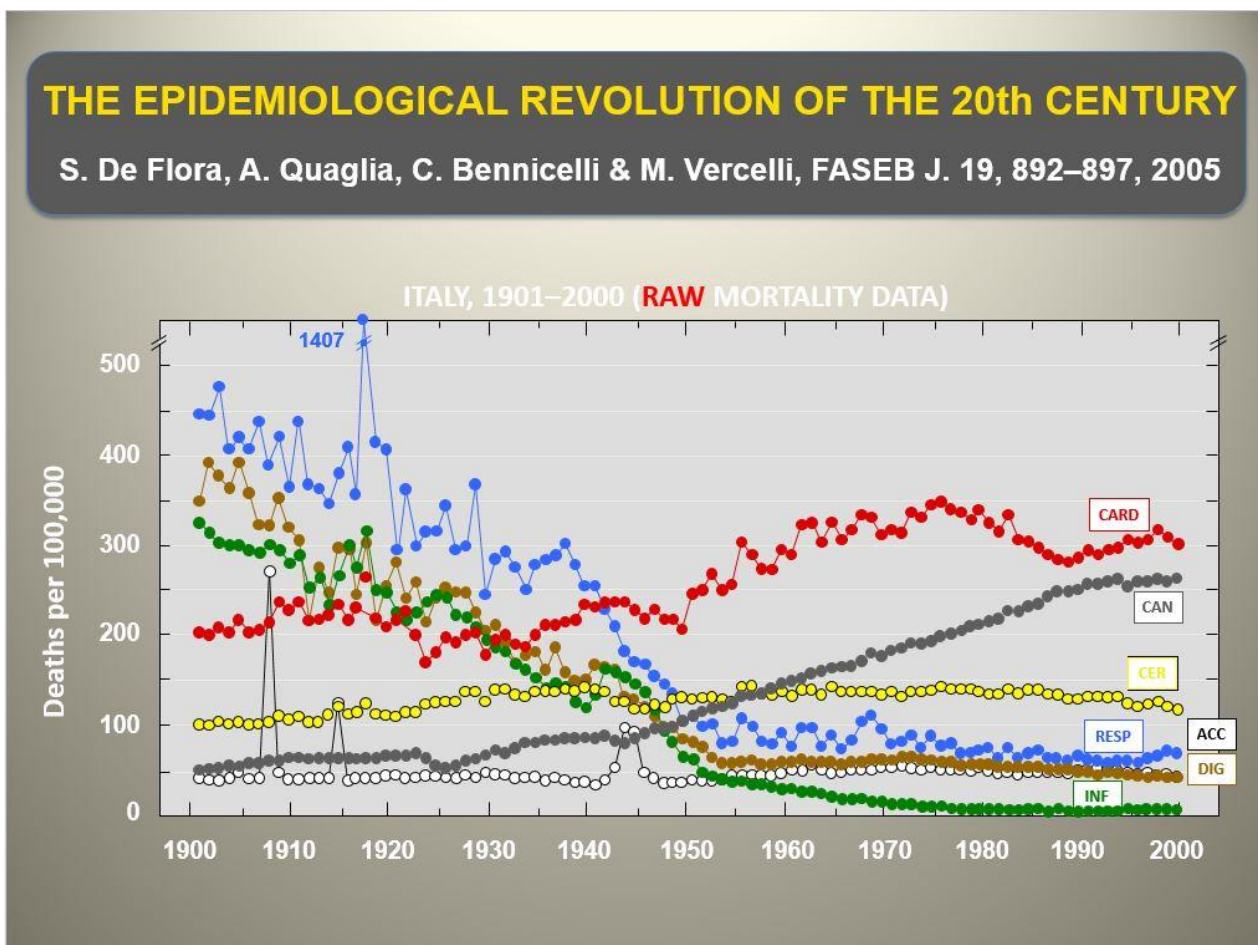
Proprio quel giorno, la WHO ha pubblicato una nuova linea guida intitolata “Guide to Cancer Early Diagnosis”. Questo documento (www.who.int/cancer/publications/cancer_early_diagnosis/en/), citando i dati del WHO Global Health Observatory (www.who.int/gho/database/en), parte dal presupposto epidemiologico che si stima che ogni anno il cancro sia diagnosticato in più di 14 milioni di individui nel mondo. Nel 2015, 8,8 milioni di individui nella popolazione mondiale sono morti per questo tipo di malattia, due terzi dei quali in paesi a reddito basso o medio (LMIC o “Low- and Middle-Income Countries”), e il cancro rappresenta globalmente 1/6 delle cause di morte nella popolazione. Oltre ad un immenso carico di sofferenze umane, questo comporta un costo enorme, stimato in 1.160 miliardi di \$ all’anno. Per di più, le previsioni sono che in pochi anni (da ora al 2030) il numero di nuovi casi di cancro nel mondo aumenterà del 50%, e cioè da 14 a oltre 21 milioni, e il numero di morti sarà di 13 milioni (www.worldcancerday.org).

In queste previsioni va tenuto conto che lo scenario epidemiologico delle cause di morte evolve in maniera dinamica attraverso 3 stadi, raffigurati nelle Figure 1 (dati grezzi di mortalità) e 2 (dati standardizzati per età). Nel primo stadio le malattie infettive e parassitarie rappresentano la falce che decima le popolazioni. Successivamente la mortalità per questo tipo di patologie diminuisce nettamente grazie al miglioramento delle condizioni igieniche e al progresso della medicina, sia preventiva che curativa. Nel frattempo vi è un incremento delle cosiddette malattie cronico-degenerative, prime fra tutte le malattie cardiovascolari, le malattie cerebrovascolari ed il cancro. Si ha quindi un incrocio delle curve di mortalità, che è stato denominato “transizione

epidemiologica” [1] o “rivoluzione epidemiologica” [2]. Nel terzo stadio inizia il declino della mortalità anche per le malattie cronic-degenerative.

A proposito di terminologia, la WHO include il cancro fra le “noncommunicable diseases (NCDs)”. La distinzione fra malattie trasmissibili e malattie non trasmissibili è sicuramente più appropriata di quella fra malattie infettive e malattie non infettive, in quanto una quota rilevante di tumori è di origine infettiva. Mentre il cancro può essere associato ad infezioni ed infestazioni croniche (v. dopo), non c’è nessuna evidenza che il tumore stesso sia trasmissibile da uomo a uomo. Infatti, le cellule tumorali maligne possono essere disseminate nell’organismo di un singolo individuo ma non risulta che vi possa essere una loro trasmissione da un uomo a un altro, ad esempio attraverso le trasfusioni di sangue. Questo meccanismo è stato invece segnalato in altri mammiferi (cani e diavoli della Tasmania), anche se si tratta di un’evenienza piuttosto rara, mentre il fenomeno appare piuttosto diffuso in molluschi bivalvi [3]. Per questo motivo, pur considerando accettabile la definizione di malattie non trasmissibili per i tumori umani, preferisco mantenere la dizione di malattie cronic-degenerative.

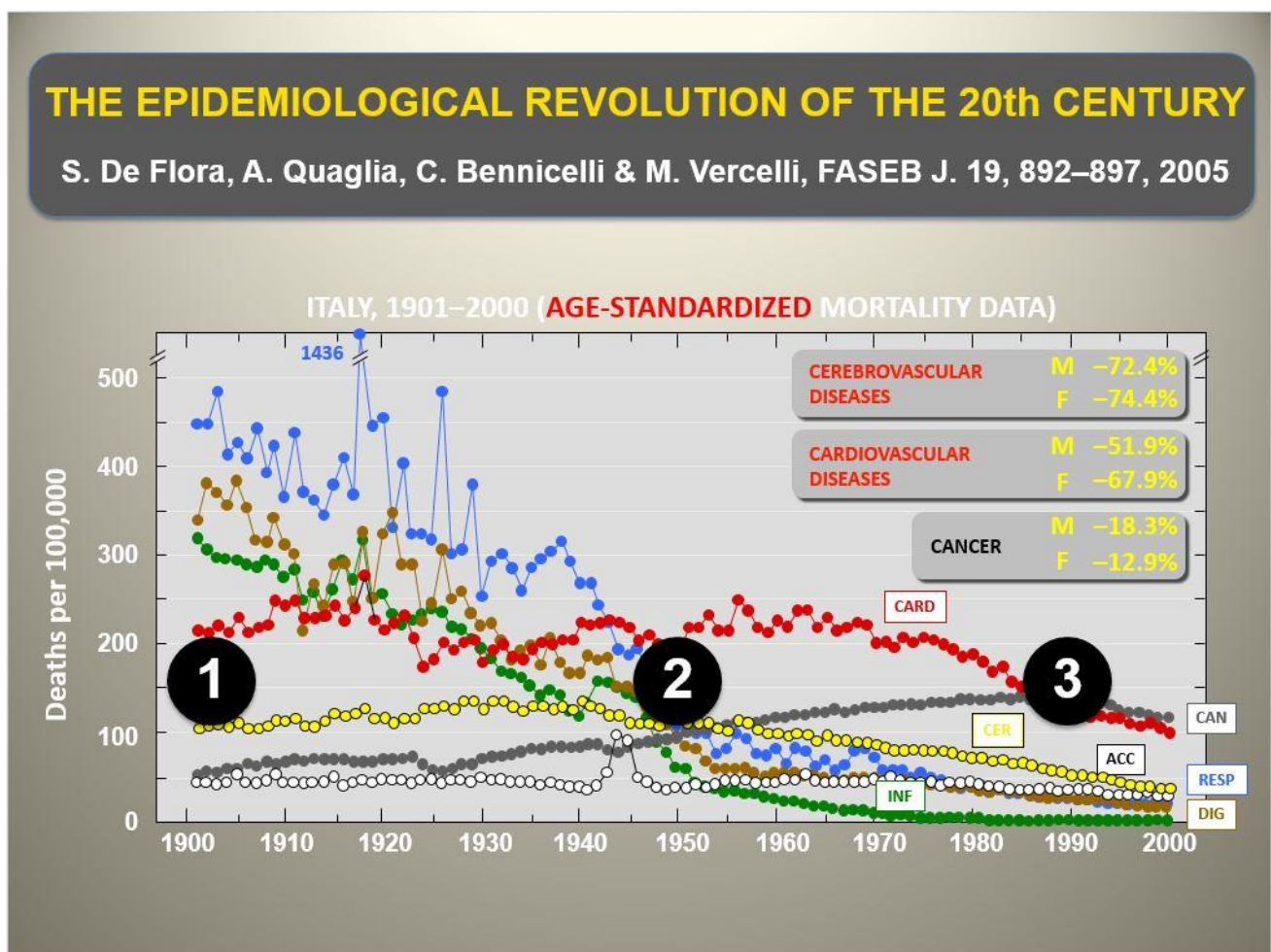
Figura 1



E' interessante notare il fatto che la dinamica a 3 stadi sopra descritta si realizzerà prima o poi in tutti i paesi del mondo, inclusi quelli denominati LMIC. Dopo essere rimasto cristallizzato per secoli o millenni, lo scenario epidemiologico nei paesi più sviluppati, inclusa l'Italia, ha attraversato tutti e tre gli stadi nell'arco del XX secolo. Va rilevato che perfino i dati grezzi di mortalità dimostrano come vi sia stato un declino dei decessi per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari e, perlomeno nella popolazione maschile, anche per il cancro. Si nota nella Figura 1 anche un progressivo avvicinamento delle curve per malattie cardiovascolari e per cancro, con un sorpasso che è avvenuto nel 2008, quando il cancro è risultato responsabile del 28,5% dei decessi in Italia contro il 27,8% delle malattie cardiovascolari, oltre al 10,9% delle malattie cerebrovascolari [4].

Considerando l'andamento demografico e l'invecchiamento della popolazione, il declino della mortalità per malattie cronic-degenerative è ancora più evidente se si standardizzano i dati per età.

Figura 2



Come si osserva nella Figura 2, rispetto ai livelli massimi raggiunti nel XX secolo, il declino nell'anno 2000 è stato veramente notevole per le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, sia nei maschi che nelle femmine, ma è risultato evidente anche per il cancro. In particolare, nei maschi vi è stata una diminuzione della mortalità per cancro dal 196,2 per 100.000 nel 1987 al 160,2 per 100.000 nel 2000 (-18,3%), mentre nelle femmine vi è stato un plateau intorno a 100 per 100.000 nel periodo fra il 1956 ed il 1989 con una diminuzione fino all'87,1 per 100.000 nel 2000 (-12,9%).

Per gli ultimi anni abbiamo disponibili i dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza dell'AIRTUM e AIOM relativi al 2016 [5] e i dati di mortalità dell'ISTAT relativi al 2013. La rete dei Registri Tumori copre il 57% della popolazione italiana, per cui i valori riportati sono stime riferite a tutta la popolazione. Per quanto riguarda l'*incidenza*, in Italia vi sono stati nel 2016 365.800 nuovi casi di tumore, di cui 189.600 (54%) negli uomini e 176.200 (46%) nelle donne. I tumori a maggior incidenza sono stati quelli del colon-retto (circa 52.000 casi diagnosticati), mammella (50.000), polmone (41.000), prostata (35.000) e vescica (26.600). Ai fini della valutazione dei risultati ottenuti dalla prevenzione primaria, è importante la circostanza che nel periodo 2008-2016 vi sia stata una diminuzione del 2,5% annuo di tutti i tumori nella popolazione maschile. Questo declino dell'*incidenza* è legato soprattutto al calo della mortalità per tumori del polmone e della prostata e, da oltre 50 anni, del tumore dello stomaco. Nelle femmine vi è ancora un piccolo incremento (da 168.900 nuovi casi nel 2015 a 176.200 nel 2016), dovuto per la maggior parte all'invecchiamento della popolazione.

Circa la *prevalenza*, i dati dell'AIRTUM indicano che vi è un costante aumento (circa il 3% annuo) delle persone vive dopo una diagnosi di cancro, cosicché questa schiera di persone è cresciuta da 2.244.000 nel 2006 a più di 3 milioni nel 2016, in 2/3 dei quali era stato diagnosticato un tumore da più di 5 anni. Quindi circa 1 persona su 20 nella popolazione italiana (4,7% maschi e 5,3% femmine) è ancora viva dopo una diagnosi di tumore. Ad esempio, nel 2015 vi erano in Italia circa 693.000 donne in vita che avevano sofferto di un cancro alla mammella, 427.000 (225.000 maschi e 202.000 femmine) di un cancro al colon-retto e 399.000 maschi di un cancro alla prostata [5].

Poiché, come detto in precedenza, l'*incidenza* dei tumori in Italia non è aumentata ed anzi è diminuita nella popolazione maschile, l'aumento della prevalenza è legato soprattutto all'aumento della *sopravvivenza* che, escludendo i tumori cutanei non-melanoma, è ora del 55% per i maschi e del 63% delle femmine [5]. Questi dati si riferiscono alla sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi. È evidente che questi dati risentono del fatto che si ponga la diagnosi più precocemente e che vi sia stato un miglioramento delle terapie per il cancro negli ultimi anni. Peraltro va tenuto conto che,

come succede per diverse altre malattie cronico-degenerative, la terapia del cancro sovente non porta alla guarigione totale ma si propone di cronicizzare la malattia e di guadagnare anni alla vita. Pertanto l'indice di sopravvivenza non può essere considerato un indice di guarigione definitiva.

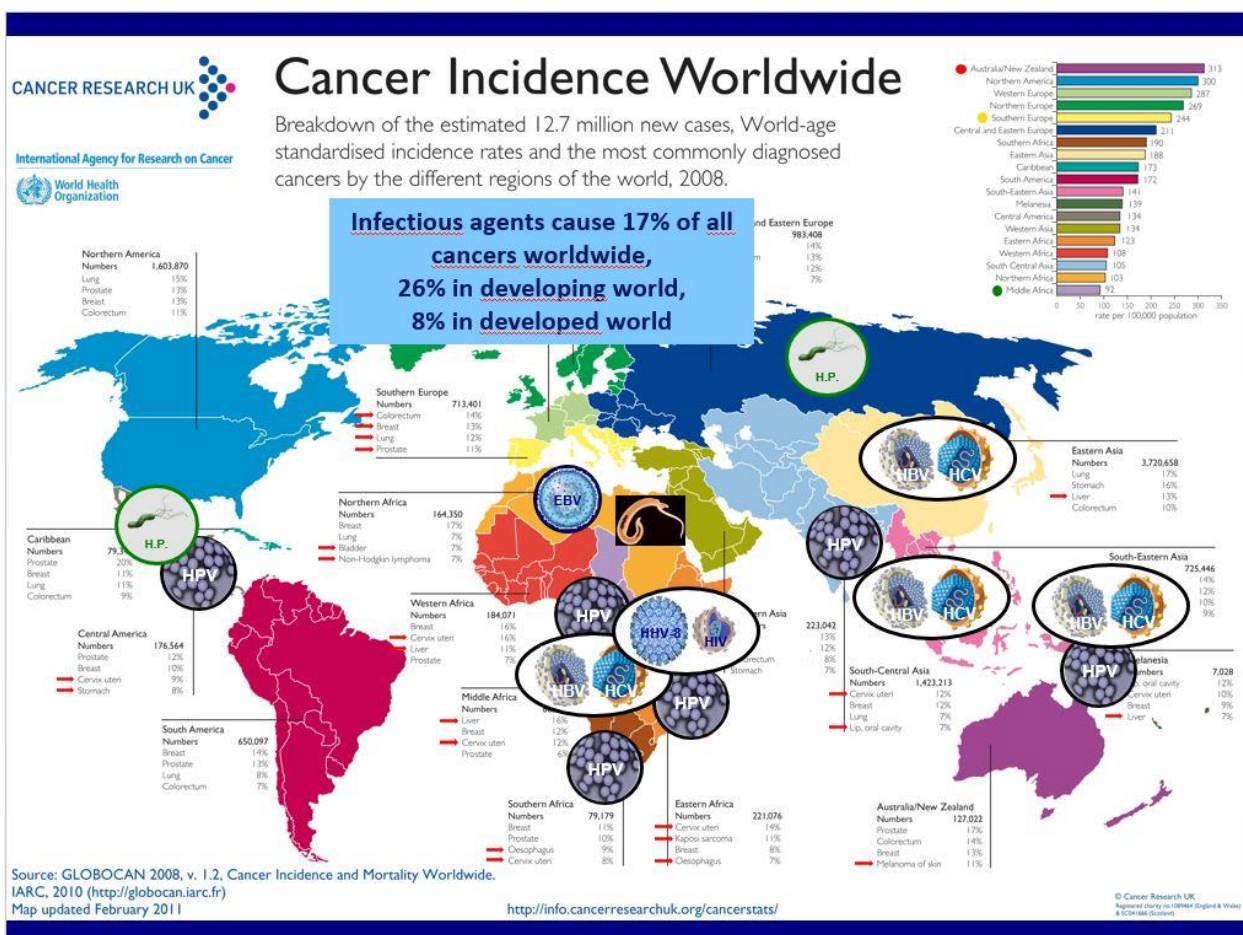
E' importante comunque la constatazione che, secondo la stessa tendenza osservata fino al 2000 [2], anche nel periodo 2008-2016 vi è stata una diminuzione della *mortalità* per tutti i tumori, che è più evidente nei maschi (-1,5% per anno) ma è anche apprezzabile nelle femmine (-0,7% per anno). In particolare, con 176.217 decessi per tumori (98.833 negli uomini e 77.384 nelle donne), nel 2013 vi sono stati 1.000 morti in meno rispetto al 2012. I tumori che causano il maggior numero di morti sono quelli del polmone (33.483), colon-retto (18.756), mammella (12.072), pancreas (11.201), stomaco (9.595) e prostata (7.203) [5].

La prevenzione del cancro è complicata dal fatto che, sotto un'unica denominazione, viene raggruppata una miriade di patologie eterogenee che possono differire per fattori di rischio, fattori protettivi, localizzazione, tipo istologico, aspetti clinici, grado di malignità, sensibilità ai farmaci, andamento epidemiologico, ecc. La 10^a revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) elenca 132 categorie e 720 sottocategorie di "neoplasie maligne". Le strategie di prevenzione sono modellate sulla storia naturale dei tumori, a partire dallo stato di salute (inteso come assenza di questo tipo di malattia) all'esposizione ad agenti cancerogeni ed al periodo di latenza caratterizzato dai lunghi e complessi eventi che sono coinvolti nel processo di cancerogenesi, allo sviluppo di un tumore benigno, reversibile anche spontaneamente, e infine all'acquisizione di caratteristiche di malignità che, oltre alla crescita abnorme *in situ* resa possibile dai fenomeni di angiogenesi, porta all'invasione del torrente ematico e linfatico da parte delle cellule maligne e la loro metastatizzazione e colonizzazione a distanza.

La *prevenzione primaria* è rivolta alla popolazione sana ed è pertanto il tipo di intervento prioritario per evitare che un individuo sano si ammali, diminuendo così, su scala di popolazione o in gruppi di popolazione, l'incidenza della malattia. L'approccio più ovvio di prevenzione primaria consiste nel diminuire la dose espositiva a fattori di rischio cancerogeno riconosciuti che, senza andare in dettagli in questa sede, sono legati sia a fattori genetici che a fattori ambientali. Questi ultimi sono soprattutto quelli legati agli stili di vita ed ai comportamenti individuali, come il fumo di tabacco, l'eccessivo consumo di alcool, l'obesità, l'inattività fisica, l'inquinamento indoor e outdoor, ecc. Nella pratica, la prevenzione primaria del cancro è affidata sia a disposizioni di tipo legislativo per il controllo dei fattori di rischio cancerogeno che derivano dall'ambiente di vita e di lavoro che all'educazione sanitaria per il controllo dei fattori di rischio cancerogeno che derivano da scorretti stili di vita. Oltre agli agenti fisici e chimici, sono molto importanti i fattori biologici ed in

particolare le infezioni ed infestazioni croniche, che spiegano in parte le disparità geografiche nell'incidenza del cancro. Per un impatto visivo di questo fenomeno, nella Figura 3 ho localizzato l'immagine di vari agenti patogeni su di una mappa disponibile nel documento Globocan dell'IARC (<http://globocan.iarc.fr>). In ogni area geografica sono riportati i 4 tipi di tumore a maggior incidenza nel 2008, che in Italia e nella maggior parte del mondo sono i tumori del colon-retto, mammella, polmone e prostata. Vi sono due eccezioni a questa regola che riguardano l'India e l'Asia meridionale, dove uno dei 4 tumori è il cancro delle labbra e della cavità orale, legato soprattutto alla masticazione del "betel quid", e l'Australia/Nuova Zelanda, dove uno dei 4 tumori è il melanoma maligno, legato all'intensa esposizione alle radiazioni solari in una popolazione a fototipo sensibile. Tutte le altre eccezioni sono imputabili a tipi di cancro associati con infezioni e infestazioni croniche, come il carcinoma gastrico (HP, *Helicobacter pylori*), il carcinoma della cervice uterina (HPV), il carcinoma epatocellulare primitivo (HBV/HCV), il sarcoma di Kaposi (HIV/HHV8 o KSHV), i linfomi (EBV) e il carcinoma vescicale (*Schistosoma haematobium*). Si osserva che il mondo è spaccato in due dalla diversa incidenza di forme di cancro di origine

Figura 3



infettiva, tanto che è stato stimato che questo tipo di tumore rappresenti globalmente il 17% di tutti i tumori, con un'importante differenza fra paesi in via di sviluppo (26%) e quelli sviluppati (8%) [6]. In collaborazione con l'AIRTUM, il GdL SItI "Prevenzione Tumori/Screening" ha stimato che, nel 2014, 6 agenti patogeni sono stati responsabili in Italia di 31.000 casi di cancro, il 42,0% dei quali è attribuibile a *H. pylori*, il 34,7% a HBV e HCV, il 19,8% ad HPV, il 2,9% a KSHV e lo 0,2% ad EBV. Complessivamente, si tratta dell'8,5% dei casi incidenti di tumore in Italia nello stesso anno [7]. Pertanto, dei 1.000 nuovi casi di cancro che vengono diagnosticati ogni giorno in Italia, 85 appaiono essere di origine infettiva. E' evidente che la prevenzione di questo tipo di tumori consiste nella prevenzione della malattia infettiva associata (ad esempio, i vaccini anti-HBV e anti-HPV) ma anche nella terapia mirata ad impedirne la cronicizzazione (ad esempio, gli antivirali anti-HCV ed i farmaci per eradicare l'infezione da *H. pylori*).

Accanto ai fattori di rischio, viene posto sempre più l'accento sul ruolo dei fattori protettivi e sulla loro carenza quale meccanismo per lo sviluppo dei tumori. Il ruolo della nutrizione nella prevenzione dei tumori è ben noto ed è stato oggetto di trattazione anche nel recente seminario di

Figura 4

MECHANISMS OF CANCER CHEMOPREVENTIVE AGENTS

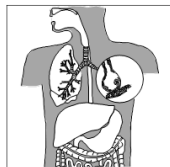
S. De Flora and C. Ramel, *Mutat. Res.*, 202, 285–306, 1988

S. De Flora and L.R. Ferguson, *Mutat. Res.*, 591, 8–15, 2005

PRIMARY PREVENTION

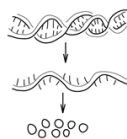
1. Inhibition of mutation and cancer initiation in the extracellular environment or in nontarget cells

- 1.1. Inhibition of uptake of mutagens/carcinogens
 - 1.1.1. Inhibition of penetration
 - 1.1.2. Removal from the organism
- 1.2. Inhibition of the endogenous formation of mutagens and carcinogens
 - 1.2.1. Inhibition of the nitrosation reaction
 - 1.2.2. Modification of the intestinal microbial flora
- 1.3. Complexation, dilution and/or deactivation of mutagens/carcinogens outside cells
 - 1.3.1. By physical or mechanical means
 - 1.3.2. By chemical reaction
 - 1.3.3. By enzyme-catalyzed reaction
- 1.4. Favoring absorption of protective agents
- 1.5. Stimulation of trapping and detoxification in nontarget cells



2. Inhibition of mutation and cancer initiation in target cells

- 2.1. Modification of transmembrane transport
 - 2.1.1. Inhibition of cellular uptake
 - 2.1.2. Stimulation of extrusion outside cells
- 2.2. Modulation of metabolism
 - 2.2.1. Inhibition of activation of promutagens/procarcinogens by Phase I enzymes
 - 2.2.2. Induction of Phase I detoxification and Phase II conjugation pathways, or acceleration of decomposition of reactive metabolites
 - 2.2.3. Stimulation of activation, coordinated with detoxification and blocking of reactive metabolites
- 2.3. Blocking or competition
 - 2.3.1. Trapping of electrophiles by either chemical reaction or enzyme-catalyzed conjugation
 - 2.3.2. Antioxidant activity and scavenging of reactive species
 - 2.3.3. Protection of DNA nucleophilic sites
- 2.4. Inhibition of cell replication
- 2.5. Maintenance of DNA structure and modulation of DNA metabolism and repair
 - 2.5.1. Increase of fidelity of DNA replication and repair
 - 2.5.2. Stimulation of repair and/or reversion of DNA damage
 - 2.5.3. Inhibition of error-prone repair pathways
 - 2.5.4. Correction of hypomethylation
 - 2.5.5. Inhibition of histone deacetylation
 - 2.5.6. Blocking of telomerases or inhibition of their activity
- 2.6. Control of gene expression
 - 2.6.1. Targeted inactivation of oncogenes
 - 2.6.2. Inhibition of oncogene expression
 - 2.6.3. Inhibition of oncogene sequences or activity
 - 2.6.3.1. Inhibition of translation targeted to oncogene mRNA
 - 2.6.3.2. Inhibition of transcription of specific DNA sequences
 - 2.6.3.3. Blocking of target genes
 - 2.6.3.4. Farnesyltransferase inhibition
 - 2.6.4. Neutralization or post-translational modification of oncogene products
 - 2.6.5. Replacement of deleted tumor suppressor genes
 - 2.6.6. Mimicking the DNA binding of tumor suppressor genes by antidiabetic antibodies
 - 2.6.7. Killing of cells lacking tumor suppressor genes



3. Inhibition of tumor promotion

- 3.1. Inhibition of genotoxic effects (see 1 and 2)
- 3.2. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 3.3. Antiinflammatory activity
 - 3.3.1. Cyclooxygenase inhibition
 - 3.3.2. Lipooxygenase inhibition
 - 3.3.3. Inhibition of inducible nitric oxide synthase
 - 3.3.4. Leukotriene receptor antagonism
- 3.4. Inhibition of proteases
- 3.5. Inhibition of cell proliferation
 - 3.5.1. Inhibition of ornithine decarboxylase
 - 3.5.2. Promoting proteasomal degradation of cyclins
 - 3.5.3. Interference with multiple signaling pathways
- 3.6. Induction of cell differentiation
- 3.7. Modulation of cell apoptosis
- 3.8. Signal transduction modulation
- 3.9. Protection of intercellular communications



SECONDARY PREVENTION

4. Inhibition of tumor progression

- 4.1. Inhibition of genotoxic effects (see 1 and 2)
- 4.2. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 4.3. Inhibition of proteases
- 4.4. Signal transduction modulation
- 4.5. Effects on the hormonal status
 - 4.5.1. Selective estrogen receptor modulation
 - 4.5.2. Aromatase inhibition
 - 4.5.3. Selective blocking of prostaglandin E2 receptors
 - 4.5.4. Decrease in ovarian hormones by dietary isoflavones
 - 4.5.5. Inhibiting the pituitary secretion of luteinizing hormone
 - 4.5.6. Preventing conversion of testosterone into dehydrotestosterone by 5α-reductase
 - 4.5.7. Selective androgen receptor antagonism
- 4.6. Effects on the immune system
- 4.7. Inhibition of angiogenesis
- 4.8. Antineoplastic activity by either mechanical, physical, chemical, or biological means



TERTIARY PREVENTION

5. Inhibition of invasion and metastasis

- 5.1. Antioxidant activity and scavenging of free radicals
- 5.2. Signal transduction modulation
- 5.3. Inhibition of cell proliferation (see 3.4)
- 5.4. Modulation of cell apoptosis
- 5.5. Induction of cell differentiation
- 5.6. Inhibition of angiogenesis
- 5.7. Effect on cell-adhesion molecules
- 5.8. Inhibition of proteases involved in basement membrane degradation and modulation of the interaction with the extracellular matrix
- 5.9. Activation of antimetastasis genes



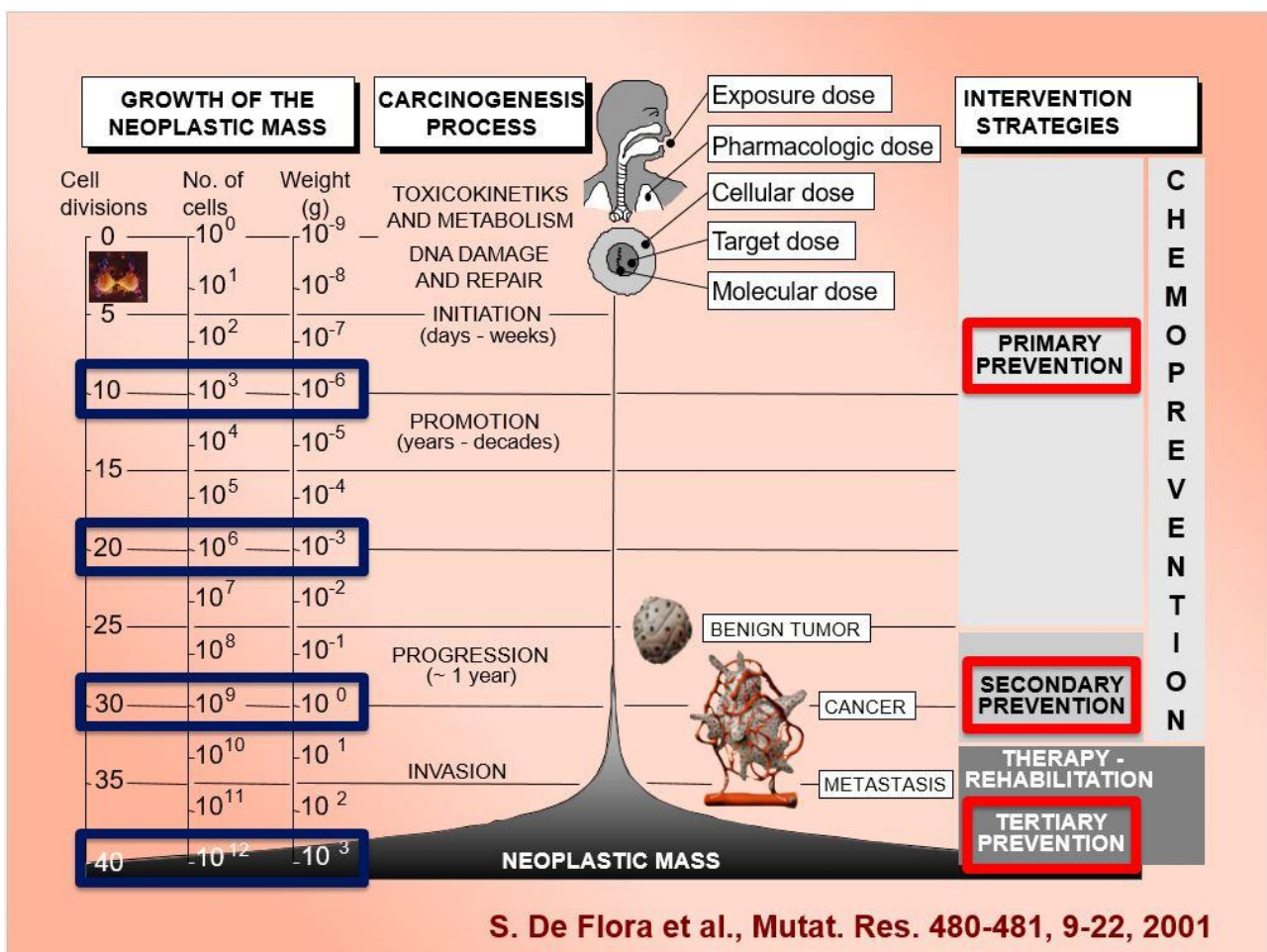
Foggia. Più complesso è dimostrare come l'assunzione dei farmaci, alcuni dei quali di larghissimo uso, può influenzare l'incidenza dei tumori causati da agenti cancerogeni noti. Recentemente abbiamo passato in rassegna i nostri studi sperimentali e gli studi epidemiologici che dimostrano come agenti dietetici e farmacologici possano modulare lo sviluppo dei tumori indotti dal fumo di sigaretta [8]. La strategia di bloccare gli agenti cancerogeni e di rallentare il processo di cancerogenesi viene denominata chemioprevenzione. Molti principi dietetici e farmaci sono in grado di ostacolare lo sviluppo del tumore in sistemi sperimentali, ma vi sono difficoltà a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di agenti chemiopreventivi nell'uomo attraverso trial clinici. Per questo motivo, è importante avere una buona comprensione dei meccanismi che possono essere sfruttati per bloccare la cancerogenesi. La Figura 4 mostra un tentativo di classificazione di tali meccanismi.

Purtroppo la prevenzione primaria non sempre ha successo, perché non tutte le forme di cancro sono prevenibili, perché queste malattie sono di origine multifattoriale e perché le strategie di prevenzione disponibili non possono raggiungere tutte le popolazioni. La conseguenza è che le cellule "iniziate" da agenti cancerogeni cominciano a replicare fino a formare una massa neoplastica, prima nutrendosi a spese del tessuto in cui la massa cresce e poi diventando autonoma per il processo di angiogenesi e acquistando le caratteristiche di malignità. Durante questo periodo si può intervenire con la *prevenzione secondaria*, che ha lo scopo di individuare e di bloccare il corso della malattia in fase precoce, possibilmente in fase preclinica. Vi è confusione nella letteratura, anche in quella in lingua inglese, circa la definizione di prevenzione secondaria. Secondo Last [9], questo tipo di prevenzione "significa diagnosi e intervento precoci, preferibilmente prima che la malattia diventi clinicamente apparente, ed ha lo scopo di bloccare o almeno di ritardare la progressione di una malattia". E' proprio su questo argomento che è focalizzato il recente documento WHO. In particolare, viene fatta una distinzione fra diagnosi precoce (che è il titolo del documento) e screening oncologici. Gli screening oncologici hanno l'obiettivo di individuare forme asintomatiche di cancro o lesioni precancerose, in assenza di sintomi, in una popolazione bersaglio, mentre la diagnosi precoce si propone di identificare casi sintomatici di cancro in uno stadio il più precoce possibile. Sia gli screening oncologici che la diagnosi precoce hanno un ruolo molto importante nella prevenzione del cancro, ma sono interventi fondamentalmente differenti per quanto riguarda le richieste di risorse e infrastrutture, l'impatto ed i costi. Infatti un programma di screening abbraccia il processo dall'invito della popolazione bersaglio fino al trattamento di eventuali lesioni individuate, richiedendo un'adeguata pianificazione, coordinamento, monitoraggio e valutazione. La diagnosi precoce implica un'accurata diagnosi clinica e l'impiego di adeguati strumenti di diagnosi e stadiazione, garantendo

quindi una maggior probabilità di trattamento efficace, a costi più bassi e con interventi meno complessi.

La Figura 5 mostra uno schema delle possibili strategie di prevenzione del cancro in rapporto alle modalità di accrescimento della massa neoplastica e degli stadi implicati nel processo di cancerogenesi. Si osserva come, dopo la terapia di un tumore, nell'ambito del management oncologico, si possa procedere alla riabilitazione ed alla *prevenzione terziaria*, che ha l'obiettivo di impedire la ricrescita *in situ* del tumore e la sua disseminazione a distanza attraverso l'invasione dei vasi sanguigni e linfatici e la formazione di metastasi in altri distretti dell'organismo. Questa strategia, oltre che dei farmaci tradizionali citotossici, si può avvalere di farmaci che hanno bersagli molecolari selettivi, come gli inibitori dell'angiogenesi e gli inibitori degli enzimi che permettono alle cellule maligne di attraversare la membrana basale dei vasi.

Figura 5



“We can. I can” è lo slogan che circola in questi giorni riguardo la possibilità di prevenire il cancro. Questo slogan può sembrare piuttosto velleitario, se si considera che anche in Italia, al giorno d’oggi, pressapoco un uomo su 2 e una donna su 3 si ammalano di cancro nel corso della loro vita, sempre più lunga, e che attualmente quasi il 30% degli italiani muore per questo tipo di malattia. Il cancro e le cure che sono necessarie per fronteggiarlo comportano enormi sofferenze agli individui, alle loro famiglie ed alla società, anche con un notevolissimo impegno economico. Tuttavia, contrariamente a quanto si ritiene comunemente, i dati che ho riportato in precedenza dimostrano che effettivamente negli ultimi anni in Italia vi è stata non solo una diminuzione della mortalità, che è attribuibile ai progressi della prevenzione secondaria, della terapia e del management del paziente oncologico, ma anche una certa riduzione dell’incidenza, che è attribuibile al successo di alcune misure di prevenzione primaria. Quindi i dati epidemiologici in Italia e in altri paesi sviluppati dimostrano che, senza falsi ottimismo, vi è la possibilità perlomeno di attenuare l’impatto epidemiologico dei tumori.

Diverso è il discorso per le popolazioni che vivono in aree geografiche più povere, che non hanno a disposizione le risorse per fronteggiare il cancro né sul piano della prevenzione né su quello della terapia. Le previsioni che in poco più di una dozzina d’anni (da ora al 2030) il numero di nuovi casi di cancro nel mondo aumenterà del 50%, e cioè da 14 a 21 milioni, sono piuttosto pessimistiche. Probabilmente si basano su modelli matematici che tengono conto anche dei casi di malattia che si svilupperanno in conseguenza di aumentate esposizioni a importanti fattori di rischio, come certe infezioni croniche, il cattivo stato di nutrizione e l’aumento delle abitudini al fumo di tabacco. Ad esempio, la WHO ha stimato che nel mondo vi siano 1.100 milioni di fumatori, di cui 800 milioni in LMIC (300 milioni nella sola Cina). Poiché il periodo di latenza dei tumori è dell’ordine di diversi anni e il più delle volte di alcuni decenni, le previsioni della WHO significano che nel mondo vi sono 21 milioni di persone che già oggi hanno una forma di cancro in fase di sviluppo, che sarà diagnosticato nel 2030. Se a queste si aggiungono le persone in cui il cancro verrà diagnosticato prima del 2030 e negli anni immediatamente successivi, compatibilmente con il periodo di latenza, significa che nel mondo vi sono attualmente molte centinaia di milioni di persone nel cui organismo è in atto un processo di cancerogenesi che porterà alla diagnosi della malattia nei prossimi anni. Se, attraverso gli screening oncologici e la diagnosi precoce, si riuscisse a individuare una quota rilevante di questi soggetti, si potrebbe ridurre drasticamente l’impatto del cancro nelle popolazioni. Nell’ambito degli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 e dei Piani Regionali della Prevenzione, queste considerazioni mettono in evidenza l’enorme importanza della prevenzione secondaria nella lotta contro il cancro.

Bibliografia citata

1. Omran AR (1971) The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Quarterly* 49: 509–538.
2. De Flora S, Quaglia A, Bennicelli C, Vercelli M (2005) The epidemiological revolution of the 20th century. *FASEB J* 19: 892–897.
3. Metzger MJ, Villalba A, Carballal MJ, Iglesias D, Sherry J, Reinisch C, Muttray AF, Baldwin SA, Goff SP (2016) Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. *Nature* 534(7609):705-9.
4. Vercelli M, Lillini R, Quaglia A, Micale RT, La Maestra S, De Flora S (2014) Age-related mortality trends in Italy from 1901 to 2008. *PLoS One* 9:e114027.
5. AIRTUM/AIOM. I numeri del cancro in Italia nel 2016. [www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I numeri del cancro 2016.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf)
6. Parkin DM (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 118:3030-44.
7. 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 (SIItI) (2015) Incidence of infection-associated cancers in Italy and prevention strategies. *Epidemiol Prev.*39 (4 Suppl 1):14-20.
8. De Flora S, Ganchev G, Iltcheva M, La Maestra S, Micale RT, Steele VE, Balansky R (2016) Pharmacological modulation of lung carcinogenesis in smokers: Preclinical and clinical evidence. *Trends Pharmacol Sci.*37:120-42.
9. Last JM (1986) Scope and methods of prevention, in: J.M. Last, J. Chin, J.E. Fielding, A.L. Frank, J.C. Lashof, R.B. Wallace (Eds.), *Maxcy–Rosenau, Public Health and Preventive Medicine*, Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, pp. 3–7.
10. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM, Noonan D, Albini A (2001) Multiple points of intervention in the prevention of cancer and other mutation-related diseases. *Mutat Res.* 480-481:9-22.

ALLEGATO 2

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 evidenziavano 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 ereditario 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 essere 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 cancro 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 cancro 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, Scocciati 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;184(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).
- 11 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/mono906.pdf> \n <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 CERVICCE 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 cancerscreening?. 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