

Nell'ambito del Piano Nazionale Screening

RASSEGNA DELLE MIGLIORI LINEE GUIDA SUGLI SCREENING ONCOLOGICI

Progetto realizzato per il Ministero della Salute
da Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio.

Il progetto “Rassegna delle migliori linee guida sugli screening oncologici” è stato finanziato dalla Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute. Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, tramite un gruppo di lavoro multidisciplinare, ha definito un protocollo di ricerca che è stato sottoposto alla peer-review di esperti esterni. Laziosanità si è inoltre avvalsa dell’Osservatorio Nazionale Screening per la fase di consultazione delle società scientifiche del settore.

Gruppo di lavoro

Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, ha costituito al suo interno un gruppo di lavoro che si è dedicato alla realizzazione del presente progetto:

Piero Borgia, Direttore Scientifico, epidemiologo

Paolo Giorgi Rossi, responsabile Servizio Health Technology Assessment, epidemiologo

Laura Camilloni, statistico

Eliana Ferroni, medico epidemiologo

Pamela Pantano, medico ginecologo

Alessandra Barca, responsabile UO Screening, biologo

Sabrina Valle, medico igienista

Enrico Materia, medico epidemiologo

Gabriella Guasticchi, Direttore Generale

Carla Cogo, Registro Tumori del Veneto, Osservatorio Nazionale Screening.

Revisori Esterni

(per obiettivi, scoping, tabelle di estrazione, e metodologia AGREE)

Stefano Ciatto, già Istituto Studio Prevenzione Oncologica Toscana, Firenze

Manuel Zorzi, Registro Tumori del Veneto

Damiano Abeni, Istituto Dermatologico dell’Immacolata IRCCS, Roma

Marica Ferri, European Centre for Monitoring of Drug and Drug Addiction, Lisbona

31 Agosto 2012

Indice

Prefazione.....	4
Riassunto.....	7
Introduzione.....	10
Metodologia del progetto.....	12
Ricerca delle linee guida sui programmi di screening di popolazione per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto.....	12
Le basi di dati di linee guida:.....	13
La selezione dei documenti.....	14
La valutazione con AGREE.....	15
L'estrazione delle informazioni dalle linee guida e la presentazione sintetica.....	15
La consultazione delle società scientifiche.....	16
Analisi delle linee guida individuate: cervice uterina.....	18
Linee guida individuate.....	18
L'organizzazione.....	18
Il test di primo livello.....	19
Management delle donne con Pap test positivo.....	20
Il secondo livello.....	20
Trattamento e follow-up.....	21
Aggiornamento 2012.....	21
Qualità delle linee guida.....	22
Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati.....	25
Analisi delle linee guida individuate: mammella.....	29
Linee guida individuate.....	29
L'organizzazione.....	30
Il test di primo livello.....	31
Approfondimenti di secondo livello.....	32
Anatomia Patologica.....	33
Familiarità ed alto rischio.....	33
Trattamento.....	33
Qualità delle linee guida.....	34
Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati.....	36
Analisi delle linee guida individuate: colon-retto.....	38
Linee guida individuate.....	39
L'organizzazione.....	40
Endoscopie di secondo livello.....	42
Trattamento.....	42
Qualità delle linee guida.....	43
Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati.....	45
Conclusioni.....	47
Bibliografia generale.....	47
Bibliografia cervice uterina.....	52
Bibliografia mammella.....	54
Bibliografia colon-retto.....	54
Allegato 1. 1° Questionario AGREE	
Allegato 2. 2° Questionario AGREE	
Allegato 3. Risposte 1° Questionario AGREE	
Allegato 4. Risposte 2° Questionario AGREE	
Allegato 5. Relazione studio DELPHI	
Allegato 6. Questionario consultazione società scientifiche	
Allegato 7. Tavola sinottica raccomandazioni screening colon-retto	
Allegato 8. Commenti società scientifiche	

Prefazione

Perché affrontare la sfida di una rassegna delle migliori linee guida sugli screening oncologici? Certamente per “fornire uno strumento aggiornato e metodologicamente affidabile attraverso cui orientare operatori, medici e specialisti impegnati nell’organizzazione dei programmi di screening”. Ma quale è il significato strategico di questo sforzo?

L’esigenza di avere linee-guida ha diverse motivazioni. Tra quelle più evidenti c’è la necessità di una sintesi, attraverso metodologie rigorose ed esplicite, dell’enorme mole di lavori scientifici disponibili ormai in ogni campo. Ma le linee guida sugli screening ci portano dentro ad un altro terreno: quello del supporto alla progettazione, attuazione, monitoraggio e sviluppo di interventi di sanità pubblica. In questo nostro caso assume grande rilevanza un’altra motivazione: il supporto alla implementazione di interventi complessi come elemento costitutivo sia della fase di pianificazione/programmazione (propria, nel nostro sistema, delle Regioni) sia della fase di progettazione/erogazione affidata alle ASL. Questa esigenza “di supporto” fa assumere quindi una connotazione particolare e più mandataria alla funzione di “supporto alle decisioni” che di per sé è (o dovrebbe essere) propria anche della decisione clinica affidata ai singoli professionisti.

Queste due esigenze principali possono assumere significati strategici “prevalenti” di differente tipo ed è quindi opportuno ripercorrere brevi considerazioni al riguardo.

È di determinate rilievo che questo progetto sia espressione di una delle azioni centrali del Piano Nazionale Screening 2007-09. Ciò è rilevante perché:

- ci si muove a livello di pianificazione nazionale e di sistema
- fa parte delle azioni che il livello centrale di governo svolge per attuare il proprio ruolo.

Rispetto al primo punto, è opportuno ricordare¹ che la pianificazione speciale sugli screening (Piano Nazionale Screening- PNS) ha risposto all’esigenza di affiancare alla pianificazione dell’erogazione di un servizio (mediante Il Piano Nazionale della Prevenzione 2005-9) quella tesa a supportare le istituzioni responsabili del sistema sanitario (stato e regioni) nel loro ruolo di governo e gestione, affrontando elementi cruciali di “assetto di sistema”. Il PNS (nelle sue due edizioni) ha identificato obiettivi per garantire screening di qualità alla totalità della popolazione destinataria residente in Italia ma ha anche assunto un impianto strategico che esplicitamente prevedeva azioni a livello:

- regionale, prevalentemente per rafforzare il coordinamento intra-regionale dei PS nelle funzioni di “rafforzare il monitoraggio e la valutazione, il controllo di qualità, le capacità organizzative”

¹ Federici A et al Prevenzione secondaria in oncologia per i tumori di seno, cervice uterina, colon retto in Rapporto Prevenzione 2011, 2011 Il Mulino Ed.

- di governo centrale, per garantire le funzioni centrali relative alla produzione di informazioni, ricerca, comunicazione, promozione, formazione. Fra le azioni pertinenti a queste funzioni esattamente si situa questa Rassegna delle migliori linee guida sugli screening oncologici.

Rispetto al secondo punto, quindi, questo lavoro corrisponde ad un'azione (centrale) specificatamente definita in sede di pianificazione. E tuttavia, c'è un ulteriore significato insieme più ampio e più profondo.

Quando si considera il ruolo del livello di governo centrale in un contesto di devoluzione di poteri (riforma del Titolo V della Costituzione) emerge immediata la necessità di avere un modello di governance cui riferirsi che possa, anche in un mutato scenario di rapporti gerarchici, garantire efficacia ed efficienza al governo dei sistemi sanitari nazionali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità² ha proposto una riflessione sulle funzioni di governo dei sistemi sanitari, ed identificato il modello di governance della stewardship come prioritario; esso è stato accettato formalmente dall'Italia nel 2008³ e poi espressamente messo a fondamento della pianificazione nella prevenzione⁴. Tale modello di governance, sempre secondo l'OMS, si concretizza in “sub-funzioni” (vedi tabella) il cui senso generale è di sviluppare azioni di governo sinergiche su vari piani, al fine di ottimizzare e potenziare le prerogative e le capacità del livello di governo centrale, in una “dimensione “ che, stante lo scenario di devoluzione/federalismo, è di fatto basata su rapporti di tipo “orizzontale”.

Sulla base di questa impostazione ogni volta che una qualsivoglia azione pratica (come la stesura/predisposizione di linee guida) viene attribuita ad una determinata sub-funzione, si compie un processo di esplicitazione del significato strategico di tale azione, in un percorso che è innanzitutto di riflessione e trasparenza ma che diventa anche discrezionale proprio in ragione del significato strategico che si sceglie di privilegiare.

Il lavoro qui presentato è un buon esempio di questo processo.

Le linee guida sono innanzitutto espressione e momento della genesi della conoscenza. Infatti sono il modo di sintetizzare le conoscenze prodotte dall'attività di ricerca e di valutazione dei database rendendole disponibili a tutti i livelli del sistema sanitario e a tutti gli attori per svolgere i loro compiti all'interno del sistema.

La conoscenza (intelligenza) ha un significato più ampio e profondo di “informazione” perché implica la capacità di identificare ed interpretare gli elementi essenziali.

² WHO. World Health Report 2000. Geneva: WHO, 2000

³ WHO. WHO European Ministerial Conference on Health Systems. In: Tallinn, Estonia: WHO Regional Office for Europe, 2008. Available from: http://www.euro.who.int/eprise/main/who/progs/hsm/conference/20061004_1. [Accessed February 20, 2009].

⁴ Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2010-2012 – Allegato 2.

La conoscenza contribuisce a prendere decisioni più informate e quindi complessivamente favorisce migliori risultati per il sistema sanitario. Per tale motivo, la genesi della conoscenza è da considerare tra le funzioni principali di governo del sistema.

È questo il terreno di contribuzione principale e prioritaria (anche se non esaustivo) dei professionisti, titolari del sapere scientifico e metodologico. È su questo terreno che si pone il problema della qualità delle linee guida e del rigore metodologico delle attività di sintesi delle informazioni primarie che costituiscono l'oggetto del presente lavoro. In effetti, il risultato qui pubblicato risponde egregiamente a questo scopo di verificare la qualità delle (innumerevoli) linee-guida disponibili sugli screening e di darne un quadro sintetico e intellegibile.

Tuttavia, una linea guida può assumere significati strategici differenti. Può essere infatti recepita in atti di indirizzo normativo (sub-funzione Esercitare influenza sugli interlocutori mediante azioni di indirizzo) diventando caratteristica e cornice "obbligatorie" degli interventi sanitari di cui si occupano. Oppure può essere concepita come strumento (sub-funzione Garantire la realizzazione delle politiche fornendo strumenti per l'attuazione della programmazione). A seconda di quale significato strategico si decida si debba assumere come prioritario, è evidentemente auspicabile cambiare il punto di vista e verosimilmente il linguaggio per farsi carico delle esigenze dell'interlocutore. Ciò che è più importante, però, è che il "prodotto" in questione sia riconoscibile (in particolare dai responsabili istituzionali), cioè messo a punto e reso disponibile nell'ambito di un "tessuto" di ruoli e relazioni basati su un modello condiviso di governance.

È quanto la pianificazione della prevenzione e degli screening⁵ ha di fatto avviato e seguito: questo lavoro si inserisce pienamente in questo contesto ed in particolare ambisce ad esercitare pienamente il significato di strumento a sostegno della programmazione e dell'attuazione dei programmi di screening che il Piano Nazionale Screening gli ha attribuito.

Antonio Federici
Ministero della Salute

Modello di governance della stewardship: sub-funzioni secondo Travis e coll⁶

1. Formulare un quadro strategico
2. Esercitare influenza sugli interlocutori mediante azioni di indirizzo
3. Garantire la realizzazione delle politiche fornendo strumenti per l'attuazione della programmazione
4. Stabilire e mantenere collaborazioni e partnership
5. Garantire la responsabilità (accountability)
6. Gestione basata sulla conoscenza

⁵ Novinsky CM, Federici A. Stewardship and cancer screening programs in Italy. *Ital J Public Health* 2011; 8: 207-11.

⁶ Travis, P. et al. *Towards better stewardship: concepts and critical issues*. Geneva, 2002 World Health Organization

Riassunto

Razionale

I programmi di screening oncologici di cui è dimostrata l'efficacia sono quelli rivolti al tumore della cervice uterina, della mammella e del colon-retto. Gli screening sono raccomandati dalla maggior parte degli organismi governativi e delle società scientifiche nazionali e internazionali; soprattutto in Europa, sono anche sostenuti da norme istituzionali che ne promuovono la diffusione. Per realizzare gli screening, è necessario utilizzare strumenti che orientino le scelte degli operatori e dei decisori: le linee guida, potenzialmente, rappresentano lo strumento adatto a questo scopo, in quanto si propongono di ridurre la variabilità dei comportamenti assistenziali e di promuovere l'appropriatezza clinica ed organizzativa. Tuttavia, le linee guida nazionali e internazionali sugli screening spesso differiscono nella organizzazione e nelle raccomandazioni che esprimono.

Obiettivi

- Il progetto si è proposto di realizzare una ricerca sistematica delle migliori linee guida sugli screening oncologici, di analizzarne la qualità, e di presentare i risultati della valutazione comparata. Per quest'ultima è stato usato AGREE, una checklist per la valutazione qualitativa delle linee guida, prodotta da un progetto finanziato dalla Unione Europea. AGREE analizza i metodi adottati per lo sviluppo delle linee guida, il contenuto delle raccomandazioni e i diversi fattori associati alla loro adozione.
- Un ulteriore obiettivo emerso nel corso del lavoro è stato quello valutare l'applicabilità dello strumento AGREE alle linee guida di tipo preventivo.
- Il progetto si è proposto anche di condividere i metodi e i risultati del lavoro con la comunità scientifica del settore.

Metodi

- Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, ha istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha definito il protocollo di ricerca, e lo ha poi sottoposto alla peer-review di alcuni esperti esterni. Sulla base del protocollo sono state interrogate le principali basi dati in campo sanitario, alcuni siti specifici per le linee guida e le pagine web di alcune società scientifiche. Sono state prese in considerazione le linee guida pubblicate dal 2000 in lingua italiana e inglese. Le linee guida sono poi state sintetizzate in alcune tabelle sinottiche e valutate per la loro qualità con AGREE. Per facilitare la lettura delle tabelle, è stata anche elaborata una sintesi narrativa.

- Per valutare l'applicabilità di AGREE alle linee guida di tipo preventivo è stata condotta una consultazione di professionisti con metodo Delphi.
- Per la consultazione delle società scientifiche, Laziosanità si è avvalsa dell'Osservatorio nazionale screening che ha utilizzato una procedura, mutuata dalla peer-review della letteratura scientifica e dalla consultazione degli stakeholder delle agenzie di Health Technology Assessment (consulting committee).

Risultati

- Per l'analisi sono stati presi in considerazione 30 documenti per lo screening cervicale, 33 per quello mammografico e 19 per quello colo-rettale. Di questi, sono risultati valutabili con AGREE 19, 12 e 14 documenti, rispettivamente per lo screening cervicale, mammografico e colo-rettale. Il settore che ha totalizzato il punteggio maggiore è quello sulla definizione degli obiettivi e dell'inquadramento del problema clinico e della popolazione target, seguito da quello relativo alla chiarezza della presentazione. Gli ambiti in cui si sono ottenuti i punteggi più bassi sono invece quelli relativi all'applicabilità, al coinvolgimento dei pazienti e ai conflitti di interesse.
- Poiché la metodologia AGREE è stata sviluppata nell'ambito delle linee guida cliniche, alcuni item sono risultati poco o per nulla applicabili alle linee guida oggetto dello studio.
- Per la condivisione dei metodi e dei risultati con la comunità scientifica, il lavoro è stato sottoposto a 27 società, 17 delle quali hanno risposto. I loro commenti sono stati inviati agli autori del documento che li hanno accolti o hanno motivato il perché non lo abbiano fatto.

Discussione

- Dal lavoro è emerso che differenti sistemi sanitari hanno prodotto linee guida e documenti differenti. In particolare negli Stati Uniti la maggior parte dei documenti sono elaborati da società scientifiche, mentre in Europa sono prodotti da Agenzie governative. Ciò influenza sia le raccomandazioni emesse sia la qualità dei documenti, così come i vincoli a cui i documenti devono sottostare e i conflitti d'interesse che differenti stakeholders possono portare. L'influenza del sistema sanitario di contesto è particolarmente forte nel caso delle linee guida sullo screening, perché, in quanto interventi di prevenzione, il ruolo del servizio sanitario è diverso se questo, per mandato, deve implementare i programmi di screening che raccomanda, come nel caso di molti paesi europei, o se il servizio sanitario non si fa carico dell'implementazione di programmi di prevenzione organizzati, come negli USA.

- Lo studio ha anche messo in luce come negli screening cervicale e mammografico si sia verificato negli ultimi anni un progressivo avvicinamento tra le posizioni europee e quelle USA per quanto riguarda le fasce di età e gli intervalli.
- Il lavoro ha evidenziato che AGREE può essere utilizzato per analizzare la qualità delle linee sugli screening oncologici. Tuttavia, ha anche sottolineato l'esigenza di una versione di AGREE adattata alle linee guida di prevenzione.

Introduzione

Scopo di questo progetto è la realizzazione di una rassegna delle migliori linee guida sugli screening oncologici, in modo tale da fornire uno strumento aggiornato e metodologicamente affidabile attraverso cui orientare operatori, medici e specialisti impegnati nell'organizzazione dei programmi di screening.

Questo lavoro si propone di:

- mappare gli orientamenti esistenti in campo internazionale e comprendere come le attuali raccomandazioni italiane si pongano in questo panorama
- individuare gli ambiti dove le indicazioni sono più concordi
- individuare gli ambiti dove le indicazioni non sono univoche e vi è maggiore discordanza fra le linee guida
- comprendere le ragioni scientifiche e di contesto che possono determinare le divergenze;
- valutare la qualità delle linee guida esistenti
- individuare i motivi della diversa qualità dei documenti esistenti.

Le informazioni raccolte potranno guidare nella contestualizzazione italiana delle linee guida prodotte dal Consiglio dell'Unione Europea, che costituiscono ovviamente il quadro di riferimento per i programmi di screening italiani. In particolare, esse possono essere utili per prevedere le resistenze e le barriere all'implementazione delle raccomandazioni dettate dalla contestualizzazione delle linee guida europee, individuando i punti rispetto ai quali la comunità dei professionisti segue attualmente indicazioni radicalmente differenti.

I programmi di screening oncologici di cui è dimostrata l'efficacia sono quelli rivolti al tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto (Ministero 2006). Tali programmi rappresentano interventi di sanità pubblica in via di implementazione su tutto il territorio nazionale, sostenuti e regolamentati da decisioni e norme istituzionali che ne raccomandano e favoriscono la diffusione. Per la programmazione e l'attuazione di questi programmi è necessario utilizzare strumenti che orientino le scelte assistenziali degli operatori e dei pianificatori regionali.

Le linee guida consistono in raccomandazioni elaborate in modo sistematico, derivanti dalle prove scientifiche disponibili, con l'obiettivo di assistere medici e pazienti nelle decisioni relative a specifici interventi sanitari (Grimshaw 2004, Liberati 1997). Esse rappresentano un utile strumento per migliorare la qualità e ridurre la variabilità dei comportamenti assistenziali, nonché per promuovere l'appropriatezza clinica ed organizzativa. Le linee guida non vanno intese come regole rigide di comportamento che non prendono in considerazione l'autonomia dei professionisti e ignorano le preferenze dei pazienti, ma piuttosto come uno strumento per rendere esplicite le aree di

incertezza, fornire indicazioni scientificamente valide e condivise dagli operatori, e valutare la qualità delle prestazioni erogate dai servizi.

Gli obiettivi di questo progetto sono principalmente orientati ad una ricerca sistematica delle migliori linee guida pubblicate, all'analisi della qualità delle linee guida identificate in accordo con i criteri di seguito indicati, e alla presentazione dei risultati della valutazione comparata.

Nel dettaglio il progetto ha previsto, le seguenti fasi:

- definizione della strategie di ricerca
- consultazione dei principali siti nazionali ed internazionali, delle principali banche dati di letteratura biomedica e dei siti di agenzie sanitarie
- selezione delle linee guida pubblicate sulla base della pertinenza rispetto all'argomento affrontato
- valutazione con il metodo AGREE (AGREE 2000, 2003)
- produzione di tabelle sinottiche per una comparazione delle linee guida e report finale di presentazione dei risultati
- consultazione delle Società scientifiche sui risultati ottenuti.

Come progetto a latere è stata effettuata una valutazione dello strumento AGREE utilizzato in questo progetto per misurare la qualità delle linee guida identificate. Il rationale, i metodi e i risultati di questo sotto progetto sono presentati in allegato (Allegati 1-4).

Metodologia del progetto

Ricerca delle linee guida sui programmi di screening di popolazione per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto.

Allo scopo di identificare le più recenti linee guida organizzative sugli screening di popolazione per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto si è proceduto ad interrogare le principali basi dati in campo sanitario, alcuni siti specifici per le linee guida e le pagine web di alcune società scientifiche di interesse. Sono state prese in considerazione le linee guida pubblicate dal 2000.

Le ricerche sono state quindi validate dalla verifica incrociata dei riferimenti bibliografici dei documenti recuperati, dalla interrogazione degli esperti partecipanti al gruppo di lavoro e dalla consultazione dei siti delle conferenze di settore.

La strategia di ricerca ha visto una prima fase di identificazione di linee guida sulla base di dati della National Library via *pubmed* con le seguenti *parole chiave* riprodotte dai Gruppi Editoriali della Cochrane Collaboration che si occupano delle materie in esame ed adattate al caso

Per il recupero delle linee guida (Gruppo Cochrane EPOC):

"guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]
AND

"mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "screening cancer"[All Fields]))

Tumore del colon-retto (Gruppo Cochrane Colorectal Cancer)

- colorectal neoplasm*
- colorect* neoplasm*
- colorect* cancer
- colorect* canc*
- colorect* carcinoma
- colorectal carcinom*
- colorect* carcinom*
- rect* neoplasms
- rectal neoplasm*
- rect* neoplasm*
- rectal cancer
- rect* cancer
- rectal canc*
- rect* canc*
- rect* carcinoma
- rectal carcinom*
- rect* carcinom*

OR/

Tumore della mammella (Cochrane breast cancer group)

- breast neoplasms/
- breast/
- breast.tw.
- mammary neoplasms/

OR/

- neoplasm*
- cancer*
- tumour*
- tumor*
- carcinoma*
- adenocarcinoma*
- sarcoma*
- dcis
- ductal
- infiltrating
- intraductal
- lobular
- medullary

OR/

- 1 phase AND 2 phase

Tumore della cervice uterina (Cochrane Gynaecological cancer group)

- cervical carcinoma*
- cervical cancer*
- cervix carcinoma*
- cervix cancer*.

OR/

Le basi di dati di linee guida

Le seguenti basi di dati di linee guida sono state ispezionate analiticamente:

- ACP - American college of physicians clinical practice guidelines (USA)
- AETMIS - Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Quebec, Canada
- AHRQ - Agency for healthcare research and quality , USA
- ANAES - Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en sante, Francia
- CDC - Centers for disease control and prevention, USA
- CRD - Centre for reviews and dissemination), UK
- CTFPHC - Canadian task force on preventive health care
- EC - European commission public health
- GIN - Guidelines international network
- National guideline clearinghouse, USA
- New Zealand guidelines group
- NHMRC - National health and medical research council, Australia
- NICE - National institute for health and clinical excellence, UK
- SIGN - Scottish intercollegiate guidelines network
- STAKES - National research and development centre for welfare and health, Finland
- USPSTF - US Preventive services task force, USA

Siti web degli Enti nazionali Italiani

- AGENAS - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
- CCM - Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie, Ministero della salute
- ISS - Istituto superiore di sanità
- ONS - Osservatorio nazionale screening

Siti web degli enti regionali italiani

- ASP - Laziosanità Agenzia di Sanità Pubblica
- Assessorato politiche per la salute, Regione Emilia Romagna
- CPO - Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte
- IOV - Istituto Oncologico Veneto - IRCCS
- ISPO - Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica
- ITT - Istituto Toscano Tumori
- Regione Friuli Venezia Giulia
- Regione Lombardia

Società scientifiche italiane

- AIOM - Associazione italiana oncologia medica
- FISMED - Federazione italiana delle società delle malattie apparato digerente: AIGO - Associazione italiana gastroenterologi & endoscopisti ospedalieri, SIED - Società italiana endoscopia digestiva, SIGE - Società italiana di gastroenterologia
- GISCI - Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma
- GISCOR - Gruppo italiano screening coloretale
- GISMA - Gruppo italiano screening mammografico
- SIAPEC - Società italiana di anatomia patologica e citopatologia
- SICI - Società italiana di citologia
- SICPVC - Società italiana di colposcopia e patologia cervico vaginale
- SIGO - Società italiana di ginecologia e ostetricia
- SIV - Società italiana di virologia
- SLOG - Società lombarda di ostetricia e ginecologia

Siti internazionali specifici per gli screening oncologici

- ACS - American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer
- IARC - International agency for research on cancer
- National Cervical Screening Programme, New Zealand
- NHS Cancer screening programmes, UK
- NIHR Health technology assessment programme, UK
- WHO - World health organization, sezioni Cancer, Women's Health

La selezione dei documenti

Una prima selezione dei documenti ha riguardato i titoli e le date di pubblicazione con l'esclusione delle pubblicazioni antecedenti il 2000 e delle linee guida sulla chirurgia ed il trattamento dei tumori. Inoltre alcune linee guida sul trattamento sono state incluse perché nei capitoli introduttivi riportavano indicazioni o raccomandazioni sulla prevenzione.

I rimanenti documenti identificati sono stati raccolti in formato PDF e quindi valutati per pertinenza dai partecipanti al gruppo di lavoro.

La valutazione con AGREE

Le linee guida sono state lette in doppio con l'ausilio dello strumento sviluppato da Agree Collaboration. AGREE è una checklist per la valutazione qualitativa delle linee guida finanziata dalla Unione Europea (*BIOMED-2 Programme of the European Union. Project: PL96-3669*) e sviluppato dai seguenti paesi: Belgio, Olanda, Svizzera, Regno Unito, Irlanda, Francia, Norvegia, Italia, Grecia, Spagna, Danimarca, Finlandia, Germania, Scozia, Svezia, Portogallo (AGREE 2000, AGREE 2003).

Secondo AGREE la qualità delle linee guida è appresentata dall'affidabilità della validità interna o esterna nonché dall'applicabilità pratica delle raccomandazioni. Il processo comporta la valutazione dei benefici, rischi e costi derivanti dall'applicazione delle raccomandazioni, nonché delle questioni pratiche da esse derivanti. Pertanto il processo di analisi riguarda la valutazione dei metodi adottati per lo sviluppo delle linee guida, il contenuto delle raccomandazioni e i diversi fattori associati alla loro adozione.

Poiché la metodologia AGREE è stata sviluppata nell'ambito delle linee guida cliniche, alcuni item non sono risultati applicabili alle linee guida oggetto dello studio. Per tale ragione nella sintesi finale non vengono riportati gli score totali della valutazione AGREE ma piuttosto una indicazione di tipo narrativo.

Proprio a partire da alcune considerazioni sull'applicabilità dello strumento AGREE alle linee guida di prevenzione, nate durante la conduzione di questa ricerca, è stata condotta una consultazione di professionisti con metodo Delphi per verificare l'opportunità di una versione dello strumento adattata a questo tipo di linee guida (Allegati 1-4). I risultati di questa consultazione sono riportati nell'Allegato 5.

L'estrazione delle informazioni dalle linee guida e la presentazione sintetica

Per ciascun argomento identificato, un gruppo ristretto di esperti ha identificato gli ambiti di interesse da estrarre come informazione dai documenti per una presentazione in formato tabellare.

Le "griglie" così identificate sono quindi state condivise all'interno del gruppo di lavoro allargato e sottoposte a valutazione esterna da parte di alcuni esperti.

Successivamente si è passati alla lettura di ciascun documento, e le informazioni rilevanti sono state estratte in doppio, raccogliendole in modo completo e schematico allo stesso tempo. Una sintesi

narrativa è stata altresì predisposta per facilitare la lettura delle tabelle. All'interno di queste, in una sezione a parte, è stata anche riportata la valutazione AGREE.

La consultazione delle società scientifiche

Per la condivisione dei metodi e dei risultati con la comunità scientifica è stato coinvolto l'Osservatorio nazionale screening (ONS). È stata definita una procedura, mutuata dalla peer-review della letteratura scientifica e dalla consultazione degli stakeholder (consulting committee) delle agenzie di Health Technology Assessment (HTA). L'ONS, in quanto ente terzo, ha sottoposto il risultato del lavoro e ha chiesto commenti pertinenti agli obiettivi del progetto, ha raccolto i commenti e li ha inviati agli autori del documento che li hanno accolti o hanno motivato il perché non abbiano potuto accoglierli. L'ONS ha definito una griglia di valutazione (Allegato 6) che si articola sulla:

- completezza della raccolta
- pertinenza dei documenti inclusi
- completezza delle informazioni estratte
- pertinenza delle informazioni estratte
- accuratezza delle informazioni estratte.

Nella prima fase del lavoro l'ONS ha identificato una lista di esperti e rappresentanti delle società scientifiche da contattare.

- Mammella: radiologi, anatomico patologi, epidemiologi, ginecologi, chirurghi, fisici sanitari, tecnici di radiologia, medici di sanità pubblica; le società scientifiche: GISMA - Gruppo italiano screening mammografico, SIRM - Società italiana di radiologia medica, FONCAM - Forza operativa nazionale sul carcinoma mammario, SICO - Società italiana di chirurgia oncologica, SIC - Società italiana di chirurgia segreteria
- Cervice uterina: anatomico patologi/citologi, epidemiologi, ginecologi, chirurghi, virologi, medici di sanità pubblica; le società scientifiche: GISCI - Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma, SICI - Società italiana di citologia, SICPCV - Società italiana di colposcopia e patologia cervico vaginale, SIGO - Società italiana di ginecologia e ostetricia, AOGOI - Associazione ostetrici ginecologi ospedalieri italiani, AGITE - Associazione ginecologi territoriali
- Colon-retto: gastroenterologi/endoscopisti, anatomico patologi, epidemiologi, chirurghi, medici di sanità pubblica; le società scientifiche: GISCOR – Gruppo italiano screening coloretale, SIED - Società italiana endoscopia digestiva, SIGE - Società italiana di gastroenterologia, AIGO - Associazione italiana gastroenterologi & endoscopisti ospedalieri, SICCR - Società italiana di chirurgia colo rettale, SICE - Società italiana chirurgia endoscopica e nuove

tecnologie, SIBioC - Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica,

ACOI - Associazione chirurghi ospedalieri italiani

- Società trasversali a tutti e tre gli screening: SIAPEC- Società italiana di anatomia patologica e citopatologia, SITI - Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica, AIE - Associazione italiana di epidemiologia, AIRTUM – Associazione italiana registri tumori, AIOM - Associazione italiana oncologia medica, SIMMG - Società italiana di medicina generale, CSERMEG - Centro studi e ricerche in medicina generale, SIMM - Società italiana di medicina delle migrazioni

Successivamente, l'ONS ha costruito un indirizzario delle società, ha formulato il testo della mail utilizzata per contattarle, ha definito la tempistica e le modalità dei solleciti. In totale sono state contattate 27 società, 17 delle quali hanno risposto. Tutte le società sono state contattate almeno due volte via mail, ma la maggior parte sono state sollecitate più volte anche tramite telefonate e contatti personali. In più casi per favorire la risposta si è ricorso al contributo di professionisti iscritti o vicini alle società.

Analisi delle linee guida individuate: cervice uterina

Linee guida individuate

Sono stati identificati oltre 50 documenti che possono essere classificati come linee guida o raccomandazioni. La prima osservazione che emerge è che l'argomento appare suddivisibile in due macro aree: la prevenzione del cervicocarcinoma, che include tutti gli ambiti tradizionalmente inclusi nelle attività dello screening fino al trattamento delle lesioni pre-invasive, e il trattamento delle lesioni invasive. Solo alcuni documenti trattano tutti gli ambiti rilevanti per lo screening (dall'organizzazione alle indicazioni al trattamento delle lesioni pre-invasive); molti si concentrano o sull'organizzazione, o sul test di primo livello o sulla colposcopia. Pochi infine i documenti che prendono in considerazione sia aspetti del trattamento chirurgico e oncologico delle lesioni invasive che le modalità di diagnosi precoce.

Tra i limiti che hanno influenzato la selezione dei documenti vi è stata la restrizione della lingua (Inglese e Italiano). Sono stati individuati infatti 16 documenti italiani, mentre tra i documenti internazionali mancano all'appello alcune linee guida sicuramente influenti in ambito europeo come quelle olandesi e finlandesi.

L'organizzazione

Proprio su questo argomento il limite della lingua ha escluso alcune delle raccomandazioni più influenti in ambito europeo, in quanto molti dei documenti prodotti sono di natura legislativa o di regolamento, e dunque rigorosamente nella lingua del paese dove trovano la loro applicazione. Per supplire a ciò si riporta una tavola sinottica recente che riassume tutte le raccomandazioni vigenti attualmente nei vari programmi di screening europei (Tabella 1).

Entrando nel dettaglio dei documenti analizzati, possiamo notare come per l'età d'inizio dello screening vi sia una sostanziale differenza fra le indicazioni degli Stati Uniti (USA), <21 anni e legate all'inizio dell'attività sessuale, e quelle europee, generalmente 25 anni. Anche per l'età di interruzione si riscontra una differenza fra USA ed Europa: negli USA la decisione viene quasi sempre demandata a un rapporto fra medico e assistito e comunque sempre oltre i 70 anni, in Europa le indicazioni sono indicate a priori e generalmente intorno ai 65 anni. Tra quelle considerate, non è stata trovata nessuna raccomandazione che contemplasse la possibilità di interrompere lo screening a 50 anni dopo tre Pap negativi, come suggerito da alcuni autori in letteratura.

Stesse differenze si riscontrano per l'intervallo: in molti documenti USA viene indicato 1 anno di intervallo per poi passare a 2 anni, nei documenti europei l'intervallo è sempre ≥ 3 anni.

Queste differenze sono in gran parte ascrivibili anche alla differente modalità organizzativa dello screening: molti dei documenti europei raccomandano l'invito attivo della popolazione, e dunque le indicazioni sono coerenti con questa strategia. La maggior parte dei documenti USA, invece, prevedono che sia il singolo medico a gestire la prevenzione delle proprie assistite, e dunque si incoraggia uno screening opportunistico. A conferma di ciò il fatto che il documento della US Preventive Services Task Force (USPSTF 2003), che in qualche modo sollecita le organizzazioni a fare inviti attivi della popolazione, sia quello con raccomandazioni più simili a quelle europee. In questo panorama deve essere sottolineato il cambiamento radicale di posizione di una delle più influenti società scientifiche USA del settore, l'American college of obstetricians and gynaecologists. A dicembre del 2009 essa ha modificato le proprie raccomandazioni innalzando l'età di inizio a non prima dei 3 anni dall'avvio dei rapporti sessuali e comunque mai prima dei 21 anni, allungando l'intervallo a 2 anni prima dei 30 anni di età e a 3 anni oltre i 30 anni, e precisando per la prima volta un'età a cui è consigliato interrompere, 65-70 anni (ACOG 2009). Le prime due raccomandazioni sono motivate da un'attenta revisione della letteratura sugli effetti negativi della sovradiagnosi e dei conseguenti trattamenti sugli esiti del parto.

Molti documenti affrontano il problema di come aumentare la copertura del test e degli aspetti organizzativi dello screening.

Altro aspetto trattato dai documenti europei è quello del monitoraggio della qualità e della performance, ambito nel quale si registrano svariate raccomandazioni per gli indicatori da adottare, ma poche indicazioni su come raccogliere i dati.

Il test di primo livello

Unanime l'uso del Pap-test per il primo livello. Nei documenti più recenti viene sempre citato il test HPV-DNA, in quasi tutti i casi come opzione nel futuro recente o in progetti pilota (eccezione per le indicazioni della Società italiana di virologia, che però sono di fatto indicazioni sul test HPV più che sullo screening (SIV 2008). Viene sempre ipotizzato un triage citologico. Solo l'American Cancer Society (e alcuni altri documenti USA da essa derivati) ha preso in considerazione l'uso dei due test in parallelo (ACS 2012).

Per quanto riguarda il tipo di Pap-test, fase liquida o striscio convenzionale, tutti i documenti che hanno preso in considerazione la fase liquida lasciano una sostanziale libertà di scelta, con l'eccezione del NICE che ne raccomanda l'uso per tutto il sistema sanitario inglese. Simile l'atteggiamento per la lettura automatica: una sostanziale equiparazione delle due tecniche e si demanda a criteri di cost-effectiveness da valutare localmente.

Per quanto riguarda la classificazione diagnostica, tutti i documenti sufficientemente recenti indicano l'utilizzo del Sistema Bethesda 2001 con l'eccezione dei documenti relativi allo screening del Regno Unito (UK) che continuano ad adottare la classificazione delle *dyskariosis*.

Per quanto riguarda l'assenza di cellule endocervicali, i documenti che prendono in considerazione l'argomento hanno atteggiamenti differenti: per alcuni tale assenza è motivo di inadeguatezza (in Italia il GISCI fino al 2009), per altri è motivo di re-inviare a una scadenza al massimo di un anno (gran parte dei documenti USA). Per la maggior parte dei documenti europei l'assenza di cellule endocervicali non influenza la negatività né la raccomandazione conclusiva.

Sul fronte dell'HPV come test primario si deve registrare la pubblicazione delle linee guida della Società italiana di virologia, che ne raccomandano l'uso come alternativa plausibile al Pap test (SIV 2008), e del documento GISCI sull'utilizzo dell'HPV nei progetti pilota (GISCI 2010). Questo documento non raccomanda l'uso o meno del test virale, ma fornisce l'algoritmo di gestione delle donne positive all'HPV e una serie di indicatori per il monitoraggio e la valutazione da adottare in quei programmi che partecipano a progetti pilota che prevedono l'HPV come test primario.

Management delle donne con Pap test positivo

Per quanto riguarda il management delle donne positive, nonostante apparentemente vi siano molte differenti raccomandazioni, queste possono essere riassunte in poche indicazioni: per H-SIL, ASC-H e AGC tutti raccomandano l'invio immediato in colposcopia, per L-SIL la maggior parte dei documenti indica pure l'invio all'esame colposcopio, ma si affiancano alcune raccomandazioni alla ripetizione del Pap test, per l'ASC-US, invece, la maggior parte delle raccomandazioni non prevede l'invio diretto in colposcopia bensì la ripetizione del test o il triage con HPV.

Proprio l'inserimento del test HPV come triage è il principale cambiamento intervenuto negli ultimi anni: a partire dal 2001 infatti, molti documenti hanno inserito il test HPV come test di triage per le ASC-US. Per le L-SIL pochissimi documenti prevedono o raccomandano il test HPV per il triage, i pochi che lo indicano comunque distinguono per età e per opportunità locale.

Alcuni documenti affrontano in modo molto specifico il management delle donne con anomalie ghiandolari, per le quali prevedono accertamenti endocervicali.

Il secondo livello

Le linee guida che affrontano la colposcopia sono in gran parte diverse da quelle che affrontano l'organizzazione e il management delle donne positive. Infatti le indicazioni riguardanti aspetti specifici per il ginecologo, come la classificazione diagnostica o le modalità di effettuazione, sono presenti solo nei documenti che si occupano specificatamente di colposcopia e non vengono in genere trattati dai documenti sullo screening.

Un punto di contatto maggiore si ha per il management del follow-up post colposcopia negativa. Questo dipende sempre dal motivo d'invio in colposcopia e si può riassumere a grandi linee con le seguenti indicazioni: per ASC-US e L-SIL, nei casi con biopsia negativa o colposcopia negativa viene in genere raccomandata la ripetizione della sola citologia a 6 o 12 mesi; spesso si raccomanda di mantenere un intervallo ravvicinato per due o tre ripetizioni (da notare in alcune linee guida USA la possibilità di effettuare un test HPV per accorciare il follow-up). Per H-SIL, nei casi con colposcopia o biopsia negativa tutti raccomandano accertamenti sul canale endocervicale, e se questi sono negativi, di ripetere la colposcopia in tempi molto stretti (3 o 6 mesi); si raccomandano inoltre altri accertamenti aggiuntivi e alcuni documenti raccomandano un trattamento diagnostico. Le indicazioni al trattamento sono abbastanza univoche: per il CIN2 e il CIN3 tutte le linee guida indicano trattamento immediato. Mentre per il CIN1 tutte le indicazioni di documenti recenti scoraggiano in qualche misura il trattamento e raccomandano il follow-up. Le eccezioni sono: per tutti la persistenza (oltre 18-36 mesi dalla prima diagnosi), la non visibilità della zona di transizione, e per molti la discordanza cito istologica, cioè se la citologica era di alto grado.

Trattamento e follow-up

Tutti i documenti che affrontano la tipologia di trattamento non prendono posizione fra trattamenti distruttivi e escissionali; essi stabiliscono, tuttavia, alcune condizioni di non applicabilità del trattamento distruttivo, in particolare la giunzione non visibile e la mancanza di una biopsia diagnostica. Altro argomento su cui i documenti differiscono è l'uso del LEEP diagnostico o di un *see and treat* vero e proprio: mentre il secondo è previsto in pochissimi documenti, rimane come possibilità, in particolare nei casi di discordanza cito colposcopica (cito H-SIL), una procedura diagnostica che di fatto è spesso già il trattamento stesso.

Per il follow-up post trattamento si registrano le maggiori discrepanze fra i documenti e anche, all'interno dei documenti stessi, evidenti elementi di vaghezza e discrezionalità nelle raccomandazioni.

Tralasciando le raccomandazioni per follow up post-trattamento del CIN1, raramente indicate, il tempo di follow-up post lesioni CIN2-3 prima di riproporre la periodicità adottata nel primo livello di screening varia da 1 a 10 anni. Ciò dipende anche dal fatto che un intervallo a 1 anno è un intervallo ravvicinato, appropriato solo per il follow-up in alcuni documenti, mentre rappresenta l'intervallo standard per altri, dunque in questi ultimi casi è difficile distinguere il rientro a normale intervallo di screening da una sorveglianza intensificata. Emerge quindi come le raccomandazioni USA consiglino follow-up di durata più breve rispetto a quelle europee.

L'uso del test HPV è raccomandato in molti dei documenti più recenti, ma in pochi casi viene fornito un algoritmo modificato sulla base dell'alto valore predittivo negativo del test, il cui impiego, d'altro canto, viene quasi sempre citato come razionale.

Aggiornamento 2012

Nel 2012, dunque dopo la revisione adottata per questo studio, sono usciti due importanti documenti negli USA: l'aggiornamento delle raccomandazioni sullo screening cervicale dell'American cancer society e di altre società (ACS-ASCCP-ASCP 2012) e quello della US Preventive Services Task Force (USPSTF 2012). Si riportano qui brevemente le raccomandazioni contenute nei due documenti.

L'età d'inizio è stata alzata a 21 anni, e viene stabilita un'età di stop a 65 se l'ultimo screening è negativo. Fra i 21 e i 29 anni viene raccomandato il Pap test triennale, con invio in colposcopia di L-SIL+ e di ASC-US con HPV positivo (trriage); l'HPV non deve essere usato come test di screening in questo gruppo di età. Fra i 30 e i 65 anni sono possibili due strategie: Pap test ogni 3 anni o HPV e Pap test ogni 5 anni. L'ACS specifica il management delle donne positive: per le donne HPV positive e citologia negativa è previsto l'invio a ripetere HPV e Pap test a un anno, oppure una tipizzazione e invio in colposcopia immediato per HPV 16 e 18. Le donne ASC-US HPV negative devono essere inviate a 5 anni, mentre non è specificato il percorso delle donne L-SIL+ HPV negative. Le due strategie sono equivalenti per USPSTF, mentre l'ACS afferma chiaramente che quella con HPV è preferibile.

Queste nuove indicazioni delle due più influenti organizzazioni, una governativa e una espressione di una cordata di società scientifiche, portano le raccomandazioni USA a sovrapporsi quasi completamente con l'orientamento che si sta avendo ora in Europa, con la sola eccezione della raccomandazione ad effettuare il Pap test in contemporanea con l'HPV (co-testing) e non sequenziale (trriage) (Ronco et al 2012).

Qualità delle linee guida

I documenti identificati sono stati analizzati da due valutatori indipendenti sulla base dello strumento AGREE.

Nel complesso sono stati presi in considerazione 30 documenti. Per 11 di questi si è deciso di non effettuare una valutazione qualitativa in quanto strumenti legislativi o documenti che non affrontavano un numero sufficiente di ambiti da renderli interessanti. Sono così stati valutati 19 documenti.

I due valutatori, in modo indipendente, hanno ritenuto non applicabile l'item relativo alla sperimentazione delle linee guida in un pilota di fattibilità. Infatti seppure l'organizzazione degli screening sia meritevole di sperimentazione, tramite programmi pilota, la responsabilità di effettuare un tale programma va quasi sempre oltre le possibilità di chi promuove o redige le linee guida. Solo il documento australiano (Australia 2005) e quello inglese (NICE 2003) riportano un precedente pilota. Si è deciso comunque di basare la valutazione sui restanti item, escludendo questo da denominatore e numeratore per tutti.

In generale le valutazioni sono state concordanti fra i due valutatori: la differenza tra i punteggi, compresi in una scala tra 1 e 4, nel 58% dei casi è risultata nulla (valutazioni identiche), nel 32% è stata di 1 punto e nel restante 10% è stata rilevata una differenza di valutazioni di 2 o 3 punti.

In linea di massima le linee guida hanno ottenuto punteggi fra il 55% e l'85% del massimo ottenibile con una media del 69% (le medie dei due valutatori sono state 68,6 e 69,9). Il documento che ha ottenuto il punteggio maggiore è stato quello australiano (rank 1 per entrambi i valutatori). Mentre il documento con punteggio inferiore, sorprendentemente, è stato quello della SICPCV del 2006, un documento molto autorevole che ha ispirato, per il secondo livello, tutti i documenti italiani successivi. Ciò è dovuto alla minore multidisciplinarietà del gruppo degli autori rispetto ad altri documenti e in parte alla minore attenzione che la comunità scientifica italiana ha dato ad alcuni aspetti della presentazione delle linee guida molto valorizzati da AGREE (esplicitazione dei conflitti d'interesse, prevedere le date di aggiornamento), ma anche alla mancata esplicitazione dei criteri di ricerca e selezione delle evidenze. Risultati poco plausibili come questo, insieme ad altre considerazioni sulla peculiarità delle linee guida di prevenzione, hanno suggerito di effettuare una valutazione dell'applicabilità dello strumento AGREE al questo tipo di linee guida.

Generalmente i documenti italiani hanno ottenuto punteggi inferiori rispetto a quelli internazionali (66,9 vs 76,4), ma occorre sottolineare che alcuni tra i documenti italiani analizzati non sono dichiaratamente linee guida ma piuttosto indicazioni o allegati tecnici di delibere regionali.

Il settore che ha totalizzato il punteggio maggiore è quello sulla definizione degli obiettivi e dell'inquadramento del problema clinico e della popolazione target. In questo ha giocato un ruolo facilitante il criterio con cui sono state selezionate le linee guida da valutare, cioè quelle sullo screening del cancro della cervice uterina, un ambito che di per sé delimita chiaramente la problematica clinica e la popolazione target.

Il coinvolgimento degli stakeholder rappresenta invece uno degli ambiti dove si sono ottenuti i punteggi più bassi; in particolare in quasi nessun documento sono stati coinvolti i pazienti, mentre un coinvolgimento di professionisti di varie discipline è stato osservato in molte linee guida. Anche in questo settore, quindi, emerge come tali caratteristiche rispecchino l'ambito di applicazione delle

linee guida ovvero un percorso diagnostico-terapeutico di prevenzione secondaria, per il quale non è possibile identificare una categoria di pazienti, ma piuttosto una popolazione sana destinataria e l'intervento è per definizione multidisciplinare.

Nel gruppo del rigore dello sviluppo gli item relativi alla revisione sistematica, ai criteri d'inclusione e metodi per le raccomandazioni hanno ottenuto punteggi poco superiori al 2 (su una scala da 1 a 4); questo testimonia come molte raccomandazioni siano ormai date per scontate dalle linee guida, le quali riportano genericamente dati di ampi studi ecologici e serie storiche. Questi item hanno influenzato negativamente il punteggio finale, anche se nello specifico dello screening della cervice uterina il fatto che le evidenze siano date per scontate potrebbe non essere un criterio che ne inficia la qualità. L'item sui benefici e limiti ha invece ottenuto un punteggio alto: quasi tutti i documenti sottolineano i rischi di sovratrattamento. La revisione esterna e l'aggiornamento soffrono invece del fatto che molti documenti sono prodotti da organismi governativi che non sempre riescono a tenere fede a ciò che viene indicato come procedura di aggiornamento, e che non sempre possono affrontare una procedura di peer review.

I punteggi sulla chiarezza sono piuttosto omogenei e alti; in generale i documenti italiani hanno ottenuto punteggi peggiori per questi item.

Per quanto riguarda l'applicabilità i punteggi sono stati molto eterogenei: alcune linee guida forniscono strumenti per monitorare l'implementazione, e anzi fanno di questi strumenti il nodo centrale, mentre altri non li prendono neppure in considerazione. In generale, i documenti che provengono da sistemi sanitari che propongono uno screening organizzato hanno punteggi migliori per quanto riguarda audit e monitoraggio rispetto ai documenti USA.

Relativamente all'indipendenza dell'editore è necessario fare una premessa. I due valutatori hanno convenuto inizialmente che la tipologia di conflitti d'interesse che maggiormente agisce in questo ambito non è quella tipica dovuta alla spinta economica dell'industria, ma quella dei gruppi di professionisti e del terzo pagante, cioè il servizio sanitario o l'assicurazione che dovranno poi garantire l'erogazione gratuita di quanto raccomandato. Dunque il massimo di indipendenza si ha quando non è predominante nessuna categoria di professionisti, non vi sono spinte da parte di industrie produttrici di device e il terzo pagante non influenza direttamente il prodotto finale; se uno o più di questi elementi viene a mancare il grado di indipendenza diminuisce. Il risultato è che pochi documenti europei non sono direttamente influenzati dal terzo pagante, mentre i documenti USA sono spesso influenzati da categorie di professionisti che hanno chiaramente interessi nell'erogazione di più o meno prestazioni.

Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati

In totale sono state contattate 14 società, 8 delle quali hanno risposto (Allegato 6):

- GISCI - Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma
- SICPCV - Società italiana di colposcopia e patologia cervico vaginale
- SIGO - Società italiana di ginecologia e ostetricia
- SIAPEC- Società italiana di anatomia patologica e citopatologia
- SITI - Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica
- AIRTUM – Associazione italiana registri tumori
- CSERMEG - Centro studi e ricerche in medicina generale
- SIMM - Società italiana di medicina delle migrazioni.

Per quanto riguarda il primo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le linee guida / raccomandazioni / protocolli prodotti in Italia, 6 società hanno risposto affermativamente, 2 hanno indicato documenti aggiuntivi:

- D.G.R. del Veneto 2605 del 7/08/2011 “Sviluppo e promozione della qualità degli screening oncologici” pubblicata nel B.U.R. della Regione Veneta n. 84 del 25/09/2007
http://www.registrotumoriveneto.it/screening/documentazione_regionale.asp (SITI)
- Modelli sperimentali per combattere le disuguaglianze nell’accesso ai servizi sanitari (a cura di: Mario Affronti, Daniela Carrillo, Giovanna Dallari. Medical Books, Palermo, 2005.
Risultato del progetto: “Sperimentazione interregionale per combattere le disuguaglianze nell’accesso ai servizi sanitari” Ministero della Salute. Direzione Generale della Ricerca. “Programmi Speciali”. Art. 12 bis, c. 6, D.L. 229/99 (1. Ministero della Salute, 2. Regione siciliana, Ass. per la Sanità, 3. AOUP “P. Giaccone – Servizio di Medicina delle Migrazioni, 4. Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna) (SIMM).

Per quanto riguarda il secondo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore rilevanza, 5 società hanno risposto affermativamente, 3 hanno indicato aree aggiuntive:

- l’esistenza di uno screening spontaneo; quale è il reale comportamento di una paziente che riceve un referto positivo; gli aspetti medico medico/legali delle linee guida; il controllo di qualità (SICPVC)
- l’analisi sulle modalità di gestione della centrale organizzativa degli screening (SITI)
- le donne migranti in situazione di regolarità giuridica e non (SIMM).

Per quanto riguarda il terzo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore divergenza, 7 società hanno risposto affermativamente.

- La SICPVC ha indicato come aree aggiuntive: un corretto impiego del test HPV; i tipi di trattamento e come e quando trattare; il follow-up post-trattamento
- Il GISCI ha osservato che, per le aree più cliniche come il 2° livello, le schede di estrazione delle fonti non consentono un'analisi dettagliata e l'individuazione di specifiche divergenze

Per quanto riguarda il quarto quesito, cioè quali siano le cause della divergenza, esse sono state così motivate:

- una evoluzione nelle tecnologie, in particolare l'introduzione del test HPV (GISCI, SICPVC, SIGO)
- una reale controversia per SICPVC e GISCI, quest'ultimo specifica che nel caso del management delle donne con Pap test positivo la controversia è da registrarsi soprattutto sulla gestione delle lesioni citologiche meno gravi
- una differenza di sistema per 4 società. In particolare questa differenza di sistema viene riferita all'organizzazione (fascia di età, periodicità, utilizzo HPV) e annoverabile a possibili interessi privati/di categorie professionali; all'intensità del follow up, e alle modalità del trattamento (escissionale vs distruttivo) (GISCI); alla consuetudine di effettuare il test nel sistema privato (SIGO).

Il [resoconto dettagliato](#) (pdf 94 kb) dei riscontri ottenuti dalle società scientifiche è visibile online sul sito Ons.

Tabella 1. Cervical cancer screening policy and programme features in the 27 European Union member states.

Country ¹	Type	Status	Eligible age in years ¹		Screening interval in years	Estimates number of tests in lifetime
			from	to		
Austria	Non-population-based	Nationwide	18+	Not specified	1	50+
Belgium	Non-population-based	Nationwide	25	64	3	14
Bulgaria	Non-population-based ¹	Nationwide	31	65	2	21
Cyprus	No programme	No programme	No data	No data	No data	No data
Czech Republic	Non-population-based	Nationwide	25	69	1	45
Denmark	Population-based	Nationwide	23	65 ²	3 in age 23-50; then 5 ⁴	Approx. 13
Estonia	Population-based	Nationwide	30	59	5	6
Finland	Population-based	Nationwide	(25) 30	60 (65)	5	7 -9
France	Non-population-based	Nationwide	(20) 25	65	3	14
	Population-based	Local/Regional pilot	(20) 25 (50)	65 (74)	3	14 (9)
Germany	Non-population-based	Nationwide	20	Not specified	1	50+
Greece	Non-population-based	Natiowide	20	Not specified	1	50+
Hungary	Population-based	Nationwide	25	65	3	14
Ireland	Population-based	Regional; nationwide planning	25	60	3 in age 25-44; then 5	10
Italy	Population-based	Nationwide, rollout ongoing	25	64	3	14
Latvia	Non-population-based	Nationwide	20	70	3	17
Lithuania	Non-population-based	Nationwide	30	60	3	11
Luxembourg	Non-population-based	Nationwide	15	Not specified	1	50+
Malta	No programme	No programme	No data	Not specified	No data	Not specified
Netherlands	Population-based	Nationwide	30	60	5	7

Poland	Non-population-based	Nationwide	25	59	3	12
	Population-based	Local	25	59	3	12
Portugal	Population-based	Nationwide, planning	25	64	3	14
	Population-based	Regional, rollout ongoing	25	64	3	14
Romania	Population-based	Nationwide, piloting	25	65	5	9
Slovak Republic	Non-population-based	Nationwide	18	Not specified	1	50+
Slovenia	Population-based	Nationwide	20	64	3	15
Spain	Non-population-based	Regional	(18)30(35)	59(65)	3 or 5 ⁵	5-15
	Population-based	Regional	(25) 30	(50) 65	3	9-15
Sweden	Population-based	Nationwide	23	60	3 in age 23 to 50; then 5	12
UK	Population-based	Nationwide	(20) 25	(60) 64	3 and 5 ⁶	12

¹ Multiple entries for some countries due to dual implementation status. ² Regional variation within parenthesis. Neither including age range of optional attendance after regular invitation ceases, not age range of women specially invited or tested in some programmes because recent history of normal test results is lacking. ³ Prophylactic activity on-going mainly among certain risk groups ⁴ From new national guidelines (31 December 2007); former guideline recommended screening every 3 year up to age of 59 years. ⁵ Regional variation also in the interval. ⁶ Targeted age and screening interval vary by region: England 3-yearly screening in age 25-49 and 5-yearly in age 50-64; Northern Ireland 5-yearly in age 20-64; Scotland 3-yearly in age 20-60; Wales 3-yearly in age 20-64 years.

Source: European Commission (DG SANCO); IARC (EUNICE and ECN projects); and Karsa et al. 2008.

Analisi delle linee guida individuate: mammella

Linee guida individuate

Sono stati identificati 39 documenti che possono essere classificati come linee guida o raccomandazioni. Di questi, 6 sono stati esclusi dall'analisi: 3 perché rappresentavano materiale divulgativo, uno perché relativo ai criteri di accreditamento strutturale per i centri di senologia, uno perché una meta-analisi dei fattori di rischio della mammella, e uno perché esplicitamente diretto al percorso diagnostico-terapeutico della paziente sintomatica.

Gli ambiti di raccomandazioni considerati inizialmente sono stati:

- organizzazione e valutazione
- test primo livello
- approfondimenti secondo livello
- anatomia patologica
- familiarità e alto rischio
- trattamento chirurgico
- trattamento oncologico.

Tale divisione in ambiti e le singole variabili da raccogliere, ad eccezione della familiarità e dell'alto rischio, sono emersi dalla consultazione di esperti/revisori esterni, come descritto nella metodologia. Per questo motivo tali ambiti sono stati mantenuti anche nella versione finale della raccolta dati, sebbene, fin dalle prime linee guida analizzate, sia emerso chiaramente come gli ambiti Anatomia patologica, Trattamento Chirurgico e Trattamento oncologico fossero difficilmente riconducibili alle variabili individuate.

Si possono inoltre individuare due ambiti d'interesse distinti con comunità scientifiche di riferimento differenti fra chi si occupa di diagnosi e in particolar modo di diagnosi precoce e chi si occupa di trattamento, in particolare di terapia medica. Ciò si riflette in una divisione delle linee guida individuate in due gruppi, quelle che si occupano di trattamento e quelle che si occupano di diagnosi e di screening.

Ciononostante, la maggior parte delle linee guida presenta una forte impostazione multidisciplinare e la quasi totalità delle linee guida più recenti pone al centro della fase di assessment e trattamento la "breast unit" proprio nella sua dimensione di equipe multidisciplinare.

Al di là di quelle italiane, la maggior parte delle linee guida provengono dagli Stati Uniti (USA) e dal Regno Unito (UK), con solo tre documenti canadesi, due francesi, uno proveniente dall'Australia e uno dall'Irlanda. Due linee guida sono prodotte da organismi internazionali: l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e la Commissione Europea (EC). Aver limitato la ricerca ai soli documenti di lingua inglese o italiana ha escluso alcune linee guida o

raccomandazioni provenienti da paesi europei non anglofoni, la cui scuola senologica e di screening si può considerare influente anche in Italia, in particolare la Svezia, la Norvegia e i Paesi Bassi.

L'organizzazione

Prima della pubblicazione delle nuove raccomandazioni della US preventive services task force (USPSTF 2009), si potevano riconoscere distintamente due scuole di pensiero sullo screening mammografico a livello mondiale: una europea, principalmente nata nei paesi scandinavi e in UK, ma fortemente radicata anche in Italia, e una statunitense. Le principali differenze erano nel modello organizzativo per l'erogazione della mammografia, differenze che, a cascata si irradiavano anche sulle raccomandazioni più tecniche come l'età di inizio, l'intervallo e l'età di stop. In particolare l'età di inizio è fissata a 50 anni per la maggior parte dei documenti di agenzie governative di paesi europei, mentre è 40 anni per molte società scientifiche USA e per molte società scientifiche italiane. Per l'agenzia governativa USA a fine 2009 si è registrato un cambiamento con l'innalzamento da 40 a 50 anni rispetto al precedente documento del 1999. È da sottolineare il fatto che, per questo documento della USPSTF, il cambiamento delle raccomandazioni non sia dipeso dalla pubblicazione di nuove evidenze a sostegno o contro lo screening nelle donne in età premenopausale, bensì da una diversa valutazione delle evidenze già disponibili per la prima raccomandazione. Sono infatti stati presi in considerazione in maniera diversa i possibili effetti collaterali dello screening e sono stati contrapposti ai possibili benefici, lasciando la scelta alla donna ma senza esprimere una raccomandazione a favore delle mammografie annuali. Da notare l'apertura per le fasce 45-50 in alcune regioni italiane e da parte del documento del Gruppo italiano screening mammografico (GISMA 2007): con questo nuovo orientamento di alcuni programmi europei (in verità per la Svezia l'orientamento non è nuovo), si verifica una inversione fra Europa e USA, in cui per la prima volta i protocolli europei coprono una fascia di età più giovane di quelli USA.

Per l'età di stop la principale differenza che si osserva è fra chi ne propone una e chi lascia aperto alla decisione individuale. La prima opzione è presente in tutte le linee guida prodotte dalle agenzie governative, nelle quali l'età di stop varia fra 69 e 74 anni, con le raccomandazioni più recenti che più spesso raccomandano i 74 anni e quelle meno recenti i 69 anni. Le società scientifiche sia USA, sia italiane sono al contrario maggiormente orientate a lasciare l'età di stop con raccomandazioni aperte del tipo "fino a che sia in buona salute".

L'intervallo raccomandato varia da 1 a 3 anni per la fascia 50-74 (o 69). Anche in questo caso si può individuare una tendenza europea a intervalli più lunghi (2-3 anni), mentre al contrario le raccomandazioni USA e quelle delle principali società scientifiche suggeriscono l'intervallo annuale. Discorso a parte spetta alle donne in pre-menopausa: infatti, i documenti che affrontano la questione delle donne in pre-menopausa raccomandano quasi tutti un intervallo annuale, anche quando per le donne al di sopra dei 50 raccomandano intervalli più lunghi, con l'eccezione delle linee guida UK in cui l'intervallo è triennale anche se l'età di inizio è stata estesa recentemente a 47 anni.

Molti documenti definiscono in modo specifico le modalità più efficaci di invito per aumentare la partecipazione delle donne. In particolare il *call recall* è raccomandato da molti documenti europei, ma anche dai Centers for Disease Control and Prevention statunitensi (CDC 2006).

Alcuni documenti formulano raccomandazioni sulle caratteristiche che dovrebbe avere il sistema informativo e gestionale, con l'individuazione delle informazioni che è fondamentale raccogliere e dei sistemi di controllo per la verifica del corretto indirizzo delle donne nel percorso diagnostico-terapeutico.

Il sistema di indicatori per la valutazione è molto ben definito in diversi documenti, in particolare nelle linee guida europee per il quality assurance (EC 2006), nel documento dello screening inglese (NHS BSP) e nel documento del Gisma del 2006. Gli indicatori proposti mostrano un buon livello di armonizzazione e condivisione, cosa che ha permesso diversi confronti di performance internazionali.

Il test di primo livello

Sedici documenti forniscono informazioni dettagliate sulle modalità di esecuzione del test di primo livello. Per definizione tale test è rappresentato dalla mammografia bilaterale. Non è stata raccolta l'informazione sul numero di proiezioni raccomandate. È stata invece raccolta sistematicamente l'informazione sulla modalità di lettura. Dieci documenti affrontano il tema della doppia lettura, tre la lasciano opzionale (incluse le linee guida europee), tre non la raccomandano e quattro la prevedono come standard.

La lettura computer assistita viene citata in sei documenti, di questi quattro ne considerano l'uso e due la definiscono una tecnica in fase sperimentale. La differenza non sembra dovuta al periodo in cui le linee guida sono state prodotte.

Dodici documenti affrontano la questione della mammografia digitale. Tutti i documenti ne autorizzano l'uso in alternativa all'analogica. Un documento francese (ANAES 2000) e uno italiano

(SIRM 2003) sono dedicati solo a questo argomento. Quasi tutti concludono sulla non inferiorità della mammografia digitale e discutono i possibili vantaggi. Fanno eccezione il documento della USPSTF, che conclude che non sono stati dimostrati vantaggi in termini di efficacia rispetto all'analogica e non la raccomanda, e il documento dell'American Cancer Society (ACS 2003) che pure conclude sull'assenza di sufficienti evidenze per l'uso nello screening. Altri documenti considerano invece sufficienti le evidenze a favore di una maggiore sensibilità della digitale nei seni densi.

È stato inoltre analizzato se fossero previsti altri test aggiuntivi da effettuare su tutta la popolazione di screening o su ampie parti di essa, e che dunque potessero essere considerati di primo livello. I due test che sono citati in alcuni documenti sono l'ecografia e l'esame clinico. Nelle linee guida europee prodotte da agenzie governative e in quelle della USPSTF e australiane (Australia 2008), gli esami aggiuntivi non vengono raccomandati, se non nelle donne con seno denso in età premenopausa. Al contrario, nelle linee guida delle società scientifiche i test aggiuntivi sono spesso previsti.

La classificazione dei referti mammografici è affrontata da pochi documenti, fra questi l'unica classificazione a cui si fa riferimento è quella BiRads e in un caso anche quella Re.Co.R.M. Conseguentemente i limiti per il richiamo sono spesso espressi solo in termini di dubbio o positività e non fanno riferimento a classificazioni internazionali; laddove presenti, si indica sempre il BiRads ≥ 3 come soglia per gli approfondimenti.

Alcuni documenti forniscono soglie desiderabili e/o accettabili per i richiami per approfondimenti, per i richiami ravvicinati e per gli inadeguati. Con l'eccezione delle linee guida FONCAM (2005) e del GISMA (2006), solo le agenzie governative forniscono standard per questi indicatori.

Approfondimenti di secondo livello

Nove documenti entrano nel dettaglio degli approfondimenti di secondo livello. Oltre agli esami non invasivi, approfondimento mammografico ed ecografia, raccomandati in tutti i documenti, sono state raccolte sistematicamente le indicazioni sugli accertamenti raccomandati per citologia e istologia.

Tutti i documenti che affrontano la questione raccomandano sia l'uso dell'ago aspirato per la citologia sia quello della core biopsy, in alternativa o in sequenza se la citologia non è risolutiva. Solo le linee guida inglesi (NHS BSP) danno una preferenza per la core biopsy. Meno unanime la raccomandazione sull'uso della biopsia *vacuum assisted*, su cui la FONCAM non si esprime e di cui le linee guida inglesi limitano l'uso.

Per la biopsia chirurgica tutti i documenti che ne trattano la pongono come estrema ratio, e in alcuni casi mettono dei limiti, con standard definiti (linee guida europee, GISMA e alcune agenzie governative) o non definiti, ma con l'obiettivo di minimizzare il numero di biopsie con esito benigno.

Anatomia patologica

Inizialmente era stato previsto un ambito a parte per le classificazioni patologiche e per l'utilizzo dei biomarcatori, ma poi si è preferito accorpare queste variabili al secondo livello. L'argomento è affrontato in modo marginale dai documenti esaminati. I biomarcatori sono presi in considerazione nelle sezioni riguardanti il trattamento e non come argomento a sé stante. Bisogna considerare che nessuno dei documenti selezionati è stato prodotto da gruppi di patologi o esperti bio-molecolari. Sono invece spesso menzionate le classificazioni da adottare per la citologia e l'istologia: in tutti i casi si fa riferimento alla classificazione C1/C5 per la prima e B1/B5 per la seconda.

Familiarità ed alto rischio

Questo ambito è stato aggiunto dopo che la scheda di revisione era già stata sottoposta ai revisori esterni e ha visto un ulteriore giro di consultazioni specifico. I criteri di inclusione delle linee guida non prevedevano documenti dedicati specificamente alla sorveglianza delle donne ad alto rischio, dunque la rassegna di indicazioni qui riportate non può essere considerata esaustiva, ma rappresenta solo ciò che è stato trovato in documenti che trattano anche di screening delle donne con rischio generico. In alcuni casi sono stati prodotti documenti specifici su questo argomento (NICE 2004/2006, Piemonte 2007, in parte FONCAM 2005). Solo il documento NICE è stato inserito nella rassegna; gli altri trattano questo tema solo marginalmente o lo escludono esplicitamente.

I criteri per la definizione del rischio sono molto ben dettagliati e sono piuttosto coerenti nella definizione di rischio genetico. Meno concordi le definizioni di rischio intermedio per familiarità. Le linee guida piemontesi sono le uniche che definiscono esplicitamente i criteri di accesso al test genetico per BRCA1 e 2, mentre quelle del NICE non affrontano la questione.

Le indicazioni sulla sorveglianza si concentrano sulle età fuori screening, in quanto rappresentano quelle più problematiche vista la scarsa sensibilità e specificità della mammografia. Entrambe le linee guida includono l'uso della risonanza magnetica come test di screening nelle donne ad alto rischio genetico.

Trattamento

Per questo ambito non è stato possibile sintetizzare le raccomandazioni di ogni singolo documento relativamente alle questioni aperte individuate. Si è solo estratta l'informazione se il documento

affrontasse o meno la questione. Come già evidenziato, le linee guida che si occupano di trattamento non sono le stesse che trattano l'organizzazione e il primo livello dello screening. In particolar modo tale separazione appare netta per quanto riguarda il trattamento medico. Esiste una certa attenzione agli esiti del trattamento nei documenti che si occupano di organizzazione e di quality assurance (Australia 2008, EC 2006, GISMA 2006, NHS BSP), attenzione che si formalizza in indicatori e standard di processo per l'appropriatezza del trattamento.

Qualità delle linee guida

I documenti identificati sono stati valutati da due valutatori indipendenti sulla base dello strumento AGREE. Solo 12 documenti sono risultati valutabili, gli altri sono stati esclusi dalla valutazione o perché non avevano alcuna descrizione dei metodi con cui erano state prodotte le raccomandazioni o perché erano strumenti legislativi o documenti che non affrontavano un numero sufficiente di ambiti da renderli rilevanti.

Per le ragioni analoghe evidenziate in precedenza per le linee guida per lo screening della cervice uterina, anche nel caso delle linee guida dello screening della mammella l'item relativo alla sperimentazione in un pilota di fattibilità in molti casi era risultato inapplicabile. Si è deciso comunque di basare la valutazione sui restanti item escludendo questo da denominatore e numeratore per tutti.

La concordanza fra valutatori è stata nettamente più bassa rispetto a quella osservata nel caso della cervice uterina: analizzando i singoli item, nel 40% dei casi è risultata nulla (valutazioni identiche), nel 36% è stata di 1 punto e nel 17% è stata di 2 punti e nell'8% è stata rilevata una differenza di valutazioni di 3 punti.

In generale le linee guida hanno ottenuto punteggi fra il 76% e il 34% del massimo ottenibile con una media del 61%. Il documento con il punteggio più alto è stato quello della Regione Toscana (Toscana 2010) (rank 1 per entrambi i valutatori), quello con punteggio più basso quello dell'American College of Radiologists (ACR 2008).

Anche nel caso dello screening mammografico l'ambito dove si sono registrati i punteggi mediamente più alti è quello dello scopo che comprende gli item relativi alla definizione degli obiettivi, inquadramento del problema clinico e definizione della popolazione target. Ciò è la logica conseguenza dell'attenzione che la comunità scientifica dedica alla definizione della popolazione target e alla misurabilità degli obiettivi di salute raggiungibili.

Per il coinvolgimento degli stakeholder possiamo vedere come sia più facile ottenere quello dei professionisti che quello dei pazienti. Di nuovo, queste caratteristiche rispecchiano l'ambito di applicazione delle linee guida, ovvero un percorso diagnostico-terapeutico di prevenzione secondaria, dove non è possibile identificare una categoria di pazienti ma piuttosto una popolazione sana destinataria. L'estrema multidisciplinarietà del percorso diagnostico-terapeutico rende comunque difficile anche che linee guida di società scientifiche ottengano punteggi alti per il coinvolgimento di tutte le professionalità e degli utilizzatori.

Nel gruppo del rigore dello sviluppo, gli item relativi alla revisione sistematica, ai criteri d'inclusione e ai metodi per le raccomandazioni hanno realizzato punteggi leggermente più bassi di quelli ottenuti per la cervice uterina, nonostante in questo campo siano disponibili diversi trial e metanalisi dei loro risultati, e i risultati principali sull'efficacia dello screening in termini di riduzione della mortalità causa specifica siano piuttosto coerenti fra le diverse revisioni. Ciò potrebbe essere la conseguenza delle differenti interpretazioni dei risultati seguita alla pubblicazione della prima revisione Cochrane nel 2001 da parte di Goetzche e Olsen (Olsen 2001), o a una valutazione più indulgente da parte dei due valutatori nel caso della cervice uterina, in cui le evidenze di base per lo screening con Pap test sono così storiche che la loro sintesi in caso di nuove linee guida è giudicata superflua.

La comunità scientifica internazionale ha discusso molto sulla presenza di rischi nello screening mammografico, rischi dovuti a diversi fattori, in particolare i falsi positivi e la sovradiagnosi. Il punteggio mediamente alto ottenuto per l'item sui benefici e limiti rispecchia la ricchezza di questo dibattito scientifico.

La revisione esterna e l'aggiornamento hanno invece realizzato punteggi piuttosto bassi.

Concorrono a ciò sia la natura legislativa di alcuni documenti, che poco si adatta alla peer-review e all'aggiornamento periodico, sia la durata del follow-up dei trial, che al momento della produzione di alcuni documenti non lasciava prevedere l'acquisizione di nuove evidenze nel breve periodo.

Per quanto riguarda la chiarezza, i documenti hanno ottenuto punteggi piuttosto alti, con la evidente eccezione delle linee guida dell'American college of radiology (ACR 2008).

Applicabilità e implicazioni economiche sono gli item con i punteggi medi più bassi. Sebbene alcune linee guida forniscano strumenti per monitorare il livello di implementazione e la qualità dei programmi di screening (più che delle linee guida stesse), le linee guida prodotte da società scientifiche, in particolar modo quelle USA, non considerano affatto quali possono essere le barriere all'implementazione. Come nello screening della cervice, anche in quello mammografico i documenti provenienti da sistemi sanitari che propongono uno screening organizzato hanno punteggi migliori per quanto riguarda audit e monitoraggio rispetto ai documenti USA.

Per l'indipendenza dell'editore bisogna fare una premessa. I due valutatori hanno convenuto inizialmente che la tipologia di conflitti d'interesse che maggiormente agisce in questo ambito non è quella tipica dovuta alla spinta economica dell'industria, ma quelle dei gruppi di professionisti e del terzo pagante, cioè il servizio sanitario o l'assicurazione che dovranno poi garantire l'erogazione gratuita di quanto raccomandato. Dunque il massimo di indipendenza si ha quando non è predominante nessuna categoria di professionisti, non vi sono spinte da parte di industrie produttrici di device e il terzo pagante non influenza direttamente il prodotto finale. Se uno o più di questi elementi viene a mancare, il grado di indipendenza diminuisce.

Il risultato è che pochi documenti europei non sono direttamente influenzati dal terzo pagante, mentre i documenti USA sono spesso influenzati da categorie di professionisti che hanno chiaramente interessi nell'erogazione di più o meno determinate prestazioni.

Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati

In totale sono state contattate 13 società, 9 delle quali hanno risposto (Allegato 6):

- GISMA - Gruppo italiano screening mammografico
- SIRM - Società italiana di radiologia medica
- FONCAM - Forza operativa nazionale sul carcinoma mammario
- SICO - Società italiana di chirurgia oncologica
- AIE - Associazione italiana di epidemiologia
- SITI - Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica
- AIRTUM - Associazione italiana registri tumori
- CSERMEG - Centro studi e ricerche in medicina generale
- SIMM - Società italiana di medicina delle migrazioni.

Per quanto riguarda il primo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le linee guida / raccomandazioni / protocolli prodotti in Italia, 6 società hanno risposto affermativamente, 3 hanno indicato documenti aggiuntivi:

- Consenso Attualità in Senologia, Firenze 2007; FONCAM 2008, Aggiornamento su Attualità in Senologia: Rischio ereditario; Documento Gisma SIRM su CAD, ONS, IV rapporto, 2008; Screening European Guidelines 2006: classificazione radiologica R1-R5 anziché BIRADS (documento Gisma SIRM in produzione); American Cancer Society 2007 (SIRM)
- D.G.R. del Veneto 2605 del 7/08/2011 "Svilupo e promozione della qualità degli screening oncologici" pubblicata nel B.U.R. della Regione Veneta n. 84 del 25/09/2007
http://www.registrotumoriveneto.it/screening/documentazione_regionale.asp (SITI)

- Modelli sperimentali per combattere le disuguaglianze nell'accesso ai servizi sanitari (a cura di: Mario Affronti, Daniela Carrillo, Giovanna Dallari. Medical Books, Palermo, 2005. Risultato del progetto: "Sperimentazione interregionale per combattere le disuguaglianze nell'accesso ai servizi sanitari" Ministero della Salute. Direzione Generale della Ricerca. "Programmi Speciali". Art. 12 bis, c. 6, D.L. 229/99 (1. Ministero della Salute, 2. Regione siciliana, Ass. per la Sanità, 3. AOUP "P. Giaccone – Servizio di Medicina delle Migrazioni, Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna) (SIMM).

Per quanto riguarda il secondo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore rilevanza, 4 società hanno risposto affermativamente, 1 non ha risposto, 4 hanno indicato aree aggiuntive:

- l'ambito della valutazione, separato dall'organizzazione in quanto il sistema di indicatori / valutazione merita un approfondimento specifico ed un confronto tra documenti; l'ambito comunicazione, che non viene evidenziato in nessuna parte e potrebbe essere una sotto-sezione dell'ambito organizzazione, così come il tema riguardante gruppi particolari della popolazione (fasce deboli, immigrate, anziane ecc ecc.) (GISMA)
- l'area della comunicazione dei benefici e dei rischi dello screening; in parte, l'area dell'organizzazione dello screening (si ha l'impressione che la ricerca si sia allargata eccessivamente ad aree per le quali non è stato poi possibile essere sistematici ed esaurienti, come il trattamento o anche il secondo livello, indistinguibili dal trattamento o dall'approfondimento diagnostico in donne sintomatiche, e che come tali avrebbero probabilmente potuto più utilmente essere esplicitamente esclusi dall'ambito di indagine) (AIE)
- analisi sulle modalità di gestione della centrale organizzativa degli screening (SITI)
- donne migranti in situazione di regolarità giuridica e non (SIMM).

Per quanto riguarda il terzo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore divergenza, 6 società hanno risposto affermativamente, 1 non ha risposto, 2 hanno indicato aree aggiuntive:

- GISMA ha osservato come le divergenze riguardino solo alcuni ambiti, ad esempio classe di età della popolazione target e intervallo tra test, mentre non ci siano controversie sul tipo di test proposto (nella relazione si afferma "per definizione il test di primo livello è rappresentato dalla mammografia bilaterale"). Pone il quesito se nessuna linea guida, neanche quelle statunitensi, citino altri test

- SIRM riassume le divergenze: mammografia 40-49enni, utilizzo ecografia, mammografia digitale, personalizzazione sulla base della densità mammaria, della storia personale e familiare.

Per quanto riguarda il quarto quesito, cioè quali siano le cause della divergenza, esse sono state così motivate:

- una reale controversia, derivante dalla difficoltà di conciliare la medicina sociale con quella individuale, controversia già emersa nel trattamento e che cerca di emergere nella diagnosi precoce /prevenzione secondaria con la differenziazione del rischio (SIRM)
- una differenza di sistema, riguardante la classe di età della popolazione target e l'intervallo tra test (GISMA); o riguardante la valutazione costo-beneficio dei programmi di screening più che l'efficacia clinica (SICO).

Il [resoconto dettagliato](#) (pdf 111 kb) dei riscontri ottenuti dalle società scientifiche è visibile on line sul sito Ons.

Analisi delle linee guida individuate: Colon-retto

Linee guida individuate

Sono stati identificati 71 documenti rilevanti. Di questi alcuni sono stati accorpati in quanto facenti parte di un corpus di raccomandazioni emesse da un unico ente, anche se suddivise in più pubblicazioni, o perché aggiornamenti che prendevano in considerazione solo alcuni punti specifici delle linee guida. Diversi altri documenti sono stati tralasciati perché superati da successive pubblicazioni a cui l'ente stesso fa riferimento. Questo fenomeno è particolarmente interessante in quanto in più occasioni ha portato alla riduzione del numero di linee guida. Questo è avvenuto tramite la formulazione di raccomandazioni *multi-society* (ACS 2008), oppure tramite un riferimento a linee guida nazionali come nel caso dell'AIGO, che rimanda alle linee guida dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR 2002), o al rimando di diverse società scientifiche o agenzie alle raccomandazioni della US preventive services task force (USPSTF 2008) o della Canadian task force on preventive health care (CTFPHC 2001). In altri casi i documenti recuperati erano solo annunci di successive raccomandazioni o di istituzione di gruppi di lavoro per la loro formulazione. Nel 2011 sono state pubblicate le linee guida europee sulla garanzia della qualità nello screening dei tumori del colon-retto (EC 2011), con l'obiettivo di promuovere la sicurezza, l'equità, e la convenienza a vantaggio dei partecipanti. Tali linee guida forniscono i principi guida e le raccomandazioni evidence-based che dovrebbero essere seguite nell'attuare gli screening da parte degli stati membri.

In totale sono stati inclusi nella revisione 28 documenti, schematizzati in 19 schede di estrazione. Tuttavia, per dare un quadro più completo della situazione internazionale, e analogamente a quanto fatto per la cervice uterina, si è ritenuto opportuno riportare in sommario le raccomandazioni riguardanti il tipo di test, la popolazione target e l'intervallo per un numero più ampio di istituzioni, anche quando non fossero presenti dei documenti classificabili come linee guida, o le istituzioni avessero poi aderito a nuove linee guida di altri enti.

Gli ambiti valutati sono stati: organizzazione, test di primo livello, endoscopia di secondo livello, anatomia patologica, trattamento endoscopico e trattamento chirurgico.

Anche nel caso del colon-retto, aver limitato la ricerca ai documenti di lingua inglese o italiana, ha escluso alcune linee guida o raccomandazioni provenienti da paesi europei non anglofoni, la cui tradizione di screening si può considerare influente anche in Italia, in particolare la Svezia, la Norvegia e i Paesi Bassi.

La tabella di estrazione di raccomandazioni per le linee guida del colon-retto ha dei punti di discontinuità rispetto a quella utilizzata per la cervice uterina e la mammella: infatti, per molte delle informazioni considerate nel secondo livello e nel trattamento, è stato solo annotato se l'argomento fosse stato trattato o meno nel documento, anziché tentare una sintesi delle raccomandazioni emesse. Questa diversa impostazione, già in parte adottata per il trattamento della mammella, è emersa durante la fase di consultazione con gli esperti esterni. Nel caso del colon-retto tale impostazione ha una motivazione diversa da quella della mammella, dove si era constatata un'enorme complessità dell'argomento e una sua scarsa rilevanza per i programmi di screening; qui si è al contrario messo a fuoco il problema di una minore maturità dello screening del colon-retto nella sua definizione paradigmatica e dunque di un dibattito più aperto su quali siano le questioni più urgenti su cui emettere raccomandazioni.

L'organizzazione

Le opzioni sul tipo di test

Fra i tre screening analizzati, quello del colon-retto è l'unico che presenti una reale opzione sul tipo di test di primo livello. Una situazione simile è probabile che si verificherà nei prossimi anni anche per la cervice uterina, dove il Pap-test verrà affiancato o sostituito dal test HPV. Tuttavia, al momento in cui è stato effettuato questo studio, tale opzione non era contemplata in nessun documento. Al contrario, per il cancro del colon-retto tutti i documenti prendono in considerazione almeno tre tipi di test di primo livello: il sangue occulto fecale (SOF), la retto-sigmoidoscopia (FS) e la colonscopia (CS). A queste indagini, nei documenti più datati si aggiungono l'esame radiologico del clisma opaco con pasto di bario a doppio contrasto (DCBE), nel caso non sia possibile effettuare una colonscopia completa, e, nei documenti più recenti, la colonscopia virtuale e l'esame molecolare del DNA fecale.

Tutti i documenti raccomandano l'uso del SOF con intervallo annuale o biennale. Alcuni offrono anche l'opzione per i test endoscopici, principalmente la FS (con intervallo quinquennale o da definire), in minor misura la CS con intervallo in genere decennale, in qualche caso non definito. Nessun documento raccomanda esplicitamente la FS o la CS *once in a lifetime*, come invece testato nel trial UK sull'uso della FS recentemente pubblicato (Atkin 2010).

Tutti i documenti dopo il 2005 prendono in considerazione anche il test del DNA fecale, ma nessuno ne raccomanda esplicitamente l'uso come test primario. In generale, i documenti che non sono direttamente collegati all'implementazione di un programma di screening organizzato basato su invito attivo della popolazione, lasciano aperte le opzioni almeno per quanto riguarda SOF e FS. Fanno eccezione il documento Australiano (Australia 2005) e quello scozzese (SIGN 2003), che raccomandano solo il SOF anche se non nel contesto di un programma di screening ma di un

progetto pilota. Al contrario, i documenti prodotti per l'implementazione di un programma di screening organizzato in genere non offrono opzioni. Dopo aver esaminato le differenti possibilità, essi scelgono il SOF escludendo FS e CS o su considerazioni a priori (per il fatto che non soddisfano la condizione di test non invasivo e largamente accettabile prevista dall'OMS), o sulla base dell'assenza di evidenze dirette da trial. Fanno eccezione le raccomandazioni italiane del Ministero della Salute (Ministero 2006) e il programma di screening della regione Piemonte (Piemonte 2001), che offrono la doppia opzione SOF e FS.

Le fasce di età target.

L'età di inizio screening è fissata unanimemente a 50 anni per tutti i documenti e per tutti i test proposti. Fanno parzialmente eccezione il programma inglese (NHS BCSP 2010) e quello della regione Piemonte, dove però le scelte differenti (60 anni per il SOF in UK e 58 anni per la FS in Piemonte) sono motivate per priorità d'intervento e non per inappropriatezza dello screening nella popolazione 50-59 anni.

Per l'età di fine screening è emersa una grande variabilità nei documenti analizzati: quelli europei pongono quasi tutti un'età limite fra i 69 ed i 75 anni, mentre i documenti USA lasciano sempre aperta la scelta.

Il test di primo livello

Relativamente al SOF, molti documenti entrano nel merito di quale tipo sia da utilizzare fra quello al Guaiaco, semplice o reidratato, e quello immunochimico (FIT).

Tutti i documenti che affrontano la questione riconoscono una superiorità in termini di accuratezza diagnostica del FIT o del FIT e dei Guaiaco ad alta sensibilità (USPSTF 2008), ma la valutazione cambia per considerazioni di ordine economico: in alcuni casi la maggior accuratezza del FIT viene considerata non sufficiente a compensare il costo. Le valutazioni in questo campo sono estremamente eterogenee nei risultati ottenuti, e l'eterogeneità è in larga parte dovuta al costo del FIT considerato nella modellizzazione economica, con differenze che vanno da poco più di un euro a oltre 20 euro per determinazione.

La questione dei controlli di qualità per il SOF è affrontata solo da documenti espressamente nati per la gestione dei programmi di screening organizzati (NHS BCSP 2010, GISCOR 2009). Nessun documento, con la parziale eccezione di quello sugli indicatori del GISCOR (GISCOR 2007), tratta dei controlli di qualità per la FS quando usata come test di primo livello.

Le soglie di positività dei test di primo livello vengono discusse in pochissimi documenti, e anche in questo caso le eccezioni sono i documenti che hanno accompagnato l'implementazione di un programma organizzato. NHS BCSP, in particolare, motiva con criteri di fattibilità la scelta di una

soglia decisamente sub-ottimale per il SOF, privilegiando un carico di lavoro sostenibile per le endoscopie rispetto alla sensibilità.

Endoscopie di secondo livello

Almeno 15 dei gruppi di documenti analizzati entrano nel dettaglio degli approfondimenti di secondo livello.

Come già detto nella parte generale di questi risultati, non si è ritenuto ragionevole, e forse non sarebbe stato neanche possibile, estrarre una sintesi delle raccomandazioni date per ogni area del secondo livello. Quello che si è fatto, invece, è stato di cercare di capire quali argomenti, fra quelli maggiormente rilevanti per un programma di screening, fossero trattati dai singoli documenti. Contrariamente a quanto visto per i test di primo livello, i criteri di qualità dell'endoscopia sono presi in considerazione dalla maggior parte dei documenti, in molti casi con indicazioni sugli indicatori da utilizzare per il monitoraggio. A queste raccomandazioni non seguono in genere indicazioni riguardo alla formazione che l'endoscopista deve avere.

Anche altri aspetti clinici sono molto curati in diversi documenti: la sedazione, la gestione dei polipi e le raccomandazioni sulla polipectomia contestuale. Possono rientrare in queste raccomandazioni di ambito più clinico anche quelle sull'informazione al paziente e il consenso, presenti in documenti sia europei che statunitensi, e diretti sia a programmi organizzati che a singoli professionisti. Fra le indicazioni cliniche, quelle meno affrontate sono le indicazioni per la preparazione alla colonscopia. Pochi documenti si occupano delle informazioni che devono essere raccolte e registrate durante l'esame (referto, informazioni per il patologo, indicazioni per la chirurgia). Da notare come queste raccomandazioni, che sarebbero indispensabili soprattutto in uno screening basato sul rapporto medico paziente, sono date in realtà solo dai documenti prodotti per i programmi organizzati, cioè in un ambito in cui tali raccomandazioni diventano meno cruciali, a causa della stretta connessione fra diversi livelli del percorso diagnostico-terapeutico.

Trattamento

Anche per questo ambito non è stato possibile sintetizzare le raccomandazioni di ogni singolo documento relativamente alle questioni aperte individuate. Si è solo cercato di evidenziare se il documento affrontasse o meno la questione.

Come già evidenziato nella parte introduttiva, le linee guida che si occupano di trattamento chirurgico non sono le stesse che sviluppano l'organizzazione e il primo livello dello screening, mentre il trattamento endoscopico è trattato da entrambe le tipologie di linee guida.

Nell'estrazione delle informazioni dai documenti si è data molta attenzione alle strategie di follow-up per pazienti che hanno avuto una colonscopia positiva ma non sono rientrati in un percorso di trattamento di tipo oncologico (pazienti con adenomi). Questo perché il follow-up di questi pazienti è, per molti modelli organizzativi, di pertinenza dei programmi di screening, e ricade pesantemente sulle loro modalità organizzative e sui carichi di lavoro. Solo tre documenti trattano questo argomento, con indicazioni in larga parte sovrapponibili (Australia 2005, RER 2005, Toscana 2010).

Per quanto riguarda la classificazione patologica da adottare, molti documenti si rifanno in modo generico al TNM, mentre alcuni offrono strumenti per la transcodifica e entrano con buon dettaglio nelle peculiarità e difficoltà della classificazione istologica, in particolar modo degli adenomi e adenomi cancerizzati.

Anche in questo settore i contenuti informativi del referto e la comunicazione fra le diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico curata sono presenti solo nei documenti dei programmi organizzati di screening.

Qualità delle linee guida

I documenti identificati sono stati valutati sulla base dello strumento AGREE da due valutatori indipendenti.

Solo 14 documenti (anche alcuni di quelli analizzati sono costituiti da più documenti differenti) sono risultati valutabili, gli altri sono stati esclusi o perché non avevano alcuna descrizione dei metodi con cui erano state prodotte le raccomandazioni, o perché strumenti legislativi, o perché non affrontavano un numero sufficiente di ambiti da renderli interessanti.

Come per gli altri due screening, anche per le linee guida dello screening del colon-retto l'item relativo alla sperimentazione in un pilota di fattibilità in molti casi era inapplicabile, ed è stato escluso dalla valutazione.

La concordanza fra valutatori è stata intermedia fra quella osservata per la valutazione della cervice uterina e quella per la mammella: per i singoli item, nel 43% dei casi i valutatori erano in perfetto accordo, nel 36% è stata di 1 punto, nel 19% è stata di 2 punti e nel 4% è stata rilevata una differenza di 3 punti.

In generale, le linee guida hanno ottenuto punteggi fra il 58% e l'82% del massimo ottenibile, con una media del 70%. Un quadro simile a quello della cervice uterina, ma sensibilmente migliore di quello osservato per la mammella.

Il documento con il punteggio più alto sono le linee guida europee (EC 2011), quello con punteggio più basso il documento dell'ASP 2001.

Gli ambiti dove si sono registrati i punteggi mediamente più alti sono quelli dello scopo, che comprende gli item relativi alla definizione degli obiettivi, all'inquadramento del problema clinico e alla definizione della popolazione target, e l'item della chiarezza della presentazione.

Mentre per il primo ambito questa è la logica conseguenza dell'attenzione che la comunità scientifica che si occupa di screening oncologici da sempre dedica alla definizione della popolazione target e alla misurabilità degli obiettivi di salute raggiungibili, per la chiarezza della presentazione si deve al ricorso che molte linee guida fanno a tavole sinottiche o a diagrammi di flusso per inquadrare la delicata questione delle opzioni multiple per il test di primo livello.

In maniera più netta che per la mammella e la cervice, il coinvolgimento dei professionisti è risultato più costante di quello dei pazienti e degli utilizzatori delle linee guida.

Nell'ambito del rigore dello sviluppo, gli item relativi alla revisione sistematica, ai criteri d'inclusione e ai metodi per le raccomandazioni hanno realizzato punteggi in linea con gli altri screening. Da notare come l'item sulla valutazione dei potenziali rischi sia quello che ha un punteggio medio più alto, rispecchiando l'attenzione al non nuocere che la comunità scientifica degli screening ha sempre avuto. Questo punto è cruciale in particolare per quelle linee guida che propongono test endoscopici come primo livello,

La revisione esterna e l'aggiornamento hanno invece realizzato punteggi decisamente più alti rispetto a quelli di mammella e cervice, seppure non altissimi. Infatti i documenti di natura legislativa sono meno frequenti nel caso del colon-retto, svincolando anche le raccomandazioni di enti governativi dalle procedure di approvazione dei testi normativi che spesso impediscono la peer-review e l'aggiornamento periodico. Infatti molti documenti governativi sono comunque in una fase precedente all'implementazione dei programmi organizzati e dunque possono avere un ruolo ancora più di indirizzo che normativo.

Per quanto riguarda l'individuazione delle barriere, come nel caso della cervice uterina, il punteggio medio si alza grazie a quei documenti che hanno affrontato il problema della partecipazione allo screening. Altro problema preso in considerazione da alcuni documenti è la disponibilità di risorse endoscopiche sufficienti per far fronte alle esigenze di copertura della popolazione.

Per l'indipendenza dell'editore vale la stessa premessa fatta per la mammella e la cervice. I due valutatori hanno convenuto inizialmente che la tipologia di conflitti d'interesse che maggiormente

agisce in questo ambito non è quella tipica dovuta alla spinta economica dell'industria, ma quella dei gruppi di professionisti e del terzo pagante, cioè del Servizio Sanitario Nazionale o delle assicurazioni che devono poi garantire l'erogazione gratuita di ciò che viene raccomandato. Dunque il massimo di indipendenza si ha quando non è predominante nessuna categoria di professionisti, non vi sono spinte da parte di industrie produttrici di device e il terzo pagante non influenza direttamente il prodotto finale; se uno o più di questi elementi viene a mancare, il grado di indipendenza diminuisce.

Diversamente dalla mammella e dalla cervice, alcuni documenti governativi meno recenti (in genere europei o canadesi) non sono direttamente influenzati dal terzo pagante, in quanto commissionati da enti governativi ad enti terzi in una fase ancora distante dall'implementazione eventuale di un programma di screening. Contrariamente, i documenti delle società scientifiche (più numerosi quelli USA) sono spesso influenzati da categorie di professionisti che hanno chiaramente interessi nell'erogazione di determinate prestazioni.

Nei documenti più recenti, l'implementazione dei programmi organizzati di screening ha portato le agenzie governative dei servizi sanitari universalistici a un maggior controllo delle raccomandazioni presenti nei documenti di indirizzo.

Condivisione con la comunità scientifica dei criteri e risultati

In totale sono state contattate 16 società, 9 delle quali hanno risposto (Allegato 6):

1. GISCOR – Gruppo italiano screening coloretale
2. SIED - Società italiana endoscopia digestiva
3. SICCR - Società italiana di chirurgia colo rettale
4. AIGO - Associazione italiana gastroenterologi & endoscopisti ospedalieri
5. SITI - Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica
6. AIE - Associazione italiana di epidemiologia
7. SIMM - Società italiana di medicina delle migrazioni
8. AIRTUM – Associazione italiana registri tumori
9. CSERMEG - Centro studi e ricerche in medicina generale.

Per quanto riguarda il primo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le linee guida / raccomandazioni / protocolli prodotti in Italia, 6 società hanno risposto affermativamente, 1 non ha risposto, 2 hanno indicato documenti aggiuntivi:

- Protocollo diagnostico terapeutico Regione Emilia-Romagna 2009 (GISCOR).

- D.G.R. del Veneto 2605 del 7/08/2011 “Sviluppo e promozione della qualità degli screening oncologici” pubblicata nel B.U.R. della Regione Veneta n. 84 del 25/09/2007
http://www.registrotumoriveneto.it/screening/documentazione_regionale.asp (SITI)

Per quanto riguarda il secondo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore rilevanza, 7 società hanno risposto affermativamente, 2 hanno indicato aree aggiuntive:

- analisi sulle modalità di gestione della centrale organizzativa degli screening (SITI)
- migranti in situazione di regolarità giuridica e non (SIMM).

Per quanto riguarda il terzo quesito, cioè se la revisione sia riuscita a identificare tutte le aree di maggiore divergenza, 7 società hanno risposto affermativamente, 1 non ha risposto, 1 ha osservato che non sono identificate tutte le aree a maggiore divergenza perché, come riportato nella relazione: “per molte delle informazioni del 2° livello e del trattamento, è stato solo annotato se l’argomento fosse stato trattato o meno nel documento, anziché tentare una sintesi delle raccomandazioni emesse” (GISCOR)

Per quanto riguarda il quarto quesito, cioè quali siano le cause della divergenza, esse sono state motivate come segue.

- Una evoluzione nelle tecnologie: l’abbassamento dei costi del SOF e della catena endoscopia/istologia potrà fare abbassare la taratura di positività; l’evoluzione sul DNA fecale o della ricerca sui prioni ematici potrà rendere un servizio allo screening (SICCR).
- Una reale controversia: differente valutazione sul grado di raccomandazione per la colonscopia di screening (SIED); divergenza nella interpretazione della stessa letteratura sul tipo di test di I° livello e sul follow-up post-polipectomia (AIGO); il tipo di test da utilizzare: FIT versus test SOF con metodo guaiaco e test endoscopici. Mentre la prima divergenza è ormai sostanzialmente risolta con le raccomandazioni delle linee guida europee, che indicano il FIT come il test di scelta, resta aperta la discussione sulla scelta tra i test endoscopici (sigmoidoscopia versus colonscopia) e tra test endoscopici e test per la ricerca del sangue occulto fecale. Le resistenze all’utilizzo della sigmoidoscopia riflettono resistenze culturali dei professionisti e diversi contesti di implementazione dello screening (organizzato versus opportunistico) (AIE)
- Una differenza di sistema pubblico/privato, che esisterà finché un accordo tra le assicurazioni private non giungerà alla conclusione che lo screening può essere vantaggioso dal punto di vista economico; peraltro ci sarà una fascia di popolazione che sarà priva di assicurazione

privata. Inoltre nel sistema pubblico esistono forti differenze tra paesi, e per quanto riguarda l'Italia ci sono regioni non pronte ad effettuare lo screening (SICCR).

Alcune società hanno aggiunto dei commenti supplementari.

- GISCOR osserva che nelle aree trattate, come riportato nella relazione, non vi sono grosse divergenze. Per quanto riguarda i test proposti, i documenti prendono in considerazione 3 tipi di test di primo livello, SOF sempre proposto annuale o biennale, FS a 5 anni e CS a 10 per lo più. Per quanto riguarda le scarse divergenze sulla fascia età: la differenza nel limitare l'età superiore a 74-75 o no è probabilmente determinata dal fatto che le linee guida siano riferite a uno screening organizzato oppure basato sul rapporto medico/paziente, in quest'ultimo caso con valutazione sul singolo paziente sull'opportunità o meno di proseguire i controlli di screening. La divergenza su costo del FIT è interessante e sarebbe da approfondire, probabilmente dovuta alla complessità della valutazione e a una differenza del sistema;
- SITI osserva che in Italia l'implementazione e i risultati dei programmi di screening appaiono molto disomogenei. Ritiene che almeno in parte ciò sia attribuibile alla mancata precisione nella definizione dei ruoli e delle responsabilità riguardanti la fase organizzativa dei programmi. Reputa che questa debba essere affidata ai dipartimenti di prevenzione, che vedono ad essi assegnati dal "sistema LEA" le competenze sottese al capitolo "Assistenza collettiva". SITI ricorda la competenza e il successo dei dipartimenti di prevenzione nella gestione di programmi complessi di chiamata attiva di grandi numeri di soggetti "sani", come i programmi vaccinali.

Il [resoconto dettagliato](#) (pdf 94 kb) dei riscontri ottenuti dalle società scientifiche è visibile on line sul sito Ons.

Conclusioni

- Dal lavoro è emerso che differenti sistemi sanitari hanno prodotto linee guida e documenti differenti. In particolare negli Stati Uniti la maggior parte dei documenti sono prodotti da società scientifiche, mentre in Europa sono prodotti da Agenzie governative. Ciò influenza sia le raccomandazioni emesse sia la qualità dei documenti, così come i vincoli a cui i documenti devono sottostare e i conflitti d'interesse che differenti stakeholders possono portare. L'influenza del sistema sanitario di contesto è particolarmente forte nel caso delle linee guida sullo screening, perché, in quanto interventi di prevenzione, il ruolo del servizio

sanitario è diverso se questo, per mandato, deve implementare i programmi di screening che raccomanda, come nel caso di molti paesi europei, o se il servizio sanitario non si fa carico dell'implementazione di programmi di prevenzione organizzati, come negli USA.

- Lo studio ha anche messo in luce come negli screening cervicale e mammografico si sia verificato negli ultimi anni un progressivo avvicinamento tra le posizioni europee e quelle USA per quanto riguarda le fasce di età e gli intervalli.
- Il lavoro ha evidenziato che AGREE può essere utilizzato per analizzare la qualità delle linee sugli screening oncologici. Tuttavia, ha anche sottolineato l'esigenza di una versione di AGREE adattata alle linee guida di prevenzione.

Bibliografia generale

(AGREE) The AGREE Collaboration. Writing Group: Thomason M, Cluzeau F, Littlejohns P. et al. Guideline development in Europe: an international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;**16**:1036-1046

AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;**12**:18-23.

AIRTUM Working Group. Italian Cancer Figures, Report 2009: Cancer trend (1998-2005). *Epidemiol Prev.* 2009;**33**(4-5 Suppl 1):1-168.

Auerbach AD, Landefeld CS, Shojania KG. The tension between needing to improve care and knowing how to do it. *N Engl J Med* 2007;**357**:608-613

Bankhead CR, Brett J, Bukach C, Webster P, et al. The impact of screening on future health-promoting behaviours and health beliefs: a systematic review *Health Technology Assessment* 2003;**7**(42)

Banta HD. Embracing or rejecting innovations: clinical diffusion of health care technology . In: Reiser SJ, Anbar M, eds. *The Machine at the Bedside* . New York, NY: Cambridge University Press; 1984:65-92.

Berti E, Grilli R. Linee-guida e governo clinico: come riconciliare il mezzo con il fine? *Politiche Sanitarie* 2002;**2**:204-211.

Berti E and Grilli R. Practice guidelines and clinical governance: do the means match with the end? A quality appraisal of local practice guidelines. *Clinical Governance: An International Journal* 2003;**8**:312-317.

Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, et al. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. *Cochrane Database Syst Rev* 200;(1):CD002943.

Bulliard JL, Ducros C, Jemelin C, et al. Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Ann Oncol.* 2009;**20**:1199-202. Epub 2009 Mar 12.

Burgers J. *Quality of Clinical Practice Guidelines* [dissertation]. Nijmegen (the Netherlands), Nijmegen University, [2002]

Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, et al. Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002;**25**:1933-1939.

Burgers JS, Grol R, Klazinga NS et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003;**15**:31-45.

- Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, et al. Characteristics of high quality guidelines: evaluation of 86 clinical guidelines developed in ten European countries and Canada. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;**19**:148-157.
- Burke W, Beeker C, Kraft JM, et al. Engaging women's interest in colorectal cancer screening: a public health strategy. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;**9**:363-71.
- Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews. *CRD's guidance for undertaking reviews in Health Care*. CRD, University of York, 2008
- (Cochrane) Forbes CA, Jepson RG, Martin-Hirsch PPL. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002834.
- Dopson S, Fitzgerald L, eds. *Knowledge to action? Evidence based health care in context*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- European Commission. *European Code against Cancer*. Third version. 2003
- Federici A ed. *Screening*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2007.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**(4)**: CD001877.
- Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;**8**(6).
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**(1)**:CD001216.
- Irani S, Rashidian A, Yousefi-Nooraie R, et al. Evaluating clinical practice guidelines developed for the management of thyroid nodules and thyroid cancers and assessing the reliability and validity of the AGREE instrument. *J Eval Clin Pract*. 2011;**17**:729-36.
- Jepson R, Clegg A, Forbes C, et al. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;**4**(14).
- Kim JJ, Leung GM, Woo P, et al. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health* 2004;**26**:130-137.
- Liberati A, Sheldon TA, Banta HD. EUR-ASSESS Project Subgroup report on methodology. Methodological guidance for the conduct of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;**13**:186-219.
- MacDermid JC, Brooks D, Solway S, et al. Reliability and validity of the AGREE instrument used by physical therapists in assessment of clinical practice guidelines. *BMC Health Serv Res* 2005;**5**:18.
- Miles A, Cockburn J, Smith RA, et al. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;**101**(5 Suppl):1201-13

Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Ministero della Salute, Roma 2006.

National Institute for Clinical Excellence. *Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Guidance on Cancer Services*. Manual Update:2004

National Institute for Clinical Excellence. *Referral guidelines for suspected cancer*. Clinical Guideline 27. London: NICE; 2005.

(ONS) The National Centre for Screening Monitoring. Eight Report. *Epidemiol Prev* 2010;**34**(suppl 4).

(PNLG) Istituto Superiore di Sanità. *Diagnosi oncologica precoce, 2000*. Programma Nazionale per le linee guida]. www.pnlg.it/lgn_diagnosi_oncologica_precoce_indicatori (accesso del 31/12/2010)

Sarría-Santamera A, Matchar DB, Westermann-Clark EV, et al. Evidence-based practice center network and health technology assessment in the United States: bridging the cultural gap. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;**22**:33-38.

Sewitch MJ, Fournier C, Ciampi A, et al. Adherence to colorectal cancer screening guidelines in Canada *BMC Gastroenterol* 2007;**7**:39

(Toscana) Regione Toscana. *Linee guida di prevenzione oncologica. Percorsi diagnostico terapeutici*. SNLG-Regioni; 2010

(USPSTF) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *AHRQ Publication 08-05124-EF-3*, October 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

Velasco M, Perleth M, Drummond M, et al. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;**18**:361-422.

Vernon SW, Briss PA, Tiro JA, et al. Some methodologic lessons learned from cancer screening research. *Cancer* 2004;**101**(5 suppl):1131-45.

Wallace RB. *Secondary Prevention*. Encyclopedia of Public Health. Encyclopedia.com. www.encyclopedia.com (accesso del 28/12/2009).

World Gastroenterology Organization/ International Digestive Cancer Alliance. *Colorectal Cancer Screening Practice Guidelines 2007*

Zadvinskis IM, Grudell BA. Clinical practice guideline appraisal using the AGREE instrument: renal screening. *Clin Nurse Spec* 2010;**24**:209-14.

Bibliografia cervice uterina

Accetta G, Angelon C, Arbyn M, et al. 2012 HTA report. Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;**36**(3).

(ACOG) American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin number 109. *Obstet Gynecol.* 2009;**114**:1409–1420.

(ACS) Saslow D; Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;**52**:342-362.

(ACS) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. 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. *CA Cancer J Clin.* 2012;**62**:147-72.

(ACS-ASCCP-ASCPS) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA.* 2002;**287**:2120-9.

(ASP) Laziosanità - Agenzia di sanità pubblica della regione Lazio. *Implementazione del sistema di refertazione Bethesda 2001 nei programmi di screening della Regione Lazio. Circolare.* ASP, Roma 2008

(ANAES) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Management of a patient with an abnormal cervical smear.* 2002 update.

(ASCCP) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;**197**:346-55.

(Australia) Australian Government. *Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities.* NHMRC; 2005

(Cochrane) Forbes CA, Jepson RG, Martin-Hirsch PPL. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**(3)**: CD002834.

(CTFPHC) Morrison BJ. Screening for cervical cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.* Ottawa: Health Canada, 1994; 870-881.

(EC) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Commission. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition.* Luxembourg: European Communities; 2008.

(FIGO) Benedet JL, Bender, Jones H3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;**70**:207-312.

(FVG) Regione autonoma Friuli Venezia Giulia. *Screening Oncologici* in: Piano regionale della prevenzione. Novembre 2005

- (GISCI) Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. *Documento operativo GISCI per l'applicazione nei programmi di screening del sistema Bethesda 2001*. 2006
- (GISCI) Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. *Criteri GISCI per l'applicazione di nuove tecnologie nei programmi di screening della cervice uterina*. 2007
- (GISCI) Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. *Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test*. 2010
- (IARC) International Agency for Research on Cancer. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press; 2005.
- ICSI Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline: cervical cancer screening. 11th Edition*; June 2005
- ICSI Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline: initial management of abnormal cervical cytology (Pap Smear) and HPV testing. 9th Edition*; October 2008
- (ITT) Istituto Toscano Tumori. *Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici*. Luglio 2005
- (Lombardia) Regione Lombardia. *Linee guida generali per l'organizzazione di programmi di screening oncologico e per lo screening del carcinoma della cervice uterina*. Decreto della DG Sanità n. H/26954, 2 novembre 2000
- Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Ministero della Salute, Roma 2006.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Cervical Cancer Screening. V.2.2006*. 2006
- (NHSCSP) NHS Cervical Screening Programme. *Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme (1st edition)*. NHSCSP Publication No 20: April 2004
- (NICE) National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening*. Technology Appraisal 69. London: NICE; October 2003
- (PNLG) Istituto Superiore di Sanità. *Diagnosi oncologica precoce, 2000*. Programma Nazionale per le linee guida]. www.pnlg.it/lgn_diagnosi_oncologica_precoce_indicatori (accesso del 31/12/2010).
- (RER) Regione Emilia Romagna. *Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero nella Regione Emilia-Romagna. Terza edizione anno 2008*
- Ronco G, Accetta G, Angeloni C, et al. Ricerca del DNA di papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;**36** (3-4).
- (SICPCV) Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. *Gestione della paziente con pap test anormale*. Linee Guida Edizione 2006

(SIGN) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of cervical cancer. A national clinical guideline*. 2008

(SIV) Barzon L, Giorgi C, Buonaguro FM, et al. Guidelines of the Italian Society for Virology on HPV testing and vaccination for cervical cancer prevention. *Infect Agent Cancer* 2008;**3**:14.

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;**54**:41-52.

(Toscana) Consiglio Regionale Regione Toscana. *Prevenzione dei tumori: percorsi diagnostico terapeutici*. Firenze, 2002

(USPSTF) U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for cervical cancer*. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2003

(USPSTF) Moyer VA; on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 14.

(WHO) World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. World Health Organization 2006

Bibliografia mammella

(ACP) Qaseem A, Snow V, Sherif K et al. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;**146**:511-515.

(ACR) American College of Radiology. *Practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography*. 2008.

(ACS) Smith RA, Saslow D, Andrews Sawyer K, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;**53**:141-169

(ACS) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;**54**:41-52.

(AETMIS) Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). *Screening Mammography: a reassessment*. Montréal: AETMIS, 2006, xii-77 p.

(AIOM) Associazione Italiana Oncologia Medica. Linee guida AIOM 2008. *Neoplasie della mammella*. AIOM, dicembre 2008

(ANAES) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Étude d'évaluation technologique*. Paris:ANAES;1999

(ANAES) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Clinical evaluation of digital mammography in breast cancer diagnosis and screening*. Paris:ANAES;2000

(Australia) Australian Institute of Health and Welfare 2008. *Breast Screen Australia monitoring report 2004–2005*. Cancer series no. 42. Cat. no. CAN 37. Canberra: AIHW.

(CCS) Canadian Cancer Society. *Breast cancer: How to reduce your risk*. 2007

(CDC) U.S. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. *Mammograms & breast health. An information guide for women*. Publication No. CDC – 99-8476, March 2006

(CTFPHC) Ringash J; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40–49 years at average risk of breast cancer *CMAJ* 2001;**164**:469-76.

(EC) Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth Edition. Luxembourg: European Communities; 2006

(FONCAM) Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. *Linee guida FONCAM*. 2005

(GISMA) Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. Manuale operativo. *Epidemiol Prev* 2006;**30**(2 Suppl 1):5-9, 11-47.

(GISMA) Distante V, Ciatto S, Frigerio A, et al. Sull'opportunità di estendere lo screening mammografico organizzato alle donne di 40-49 e 70-74 anni di età. Raccomandazioni di una conferenza di consenso italiana. *Epidemiol Prev* 2007;**31**:15-22

(ICSI) ICSI Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline: Diagnosis of Breast Disease, 12th Edition*; February 2008

(ITT) Istituto Toscano Tumori (ITT). *Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici*. Luglio 2005

(Lombardia) Regione Lombardia. Sanità. Screening del carcinoma mammario. In: *Organizzazione dei programmi di screening oncologici in Regione Lombardia. Raccomandazioni per la qualità*. Giugno 2007.

Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto*. Ministero della Salute, Roma 2006.

(NHS BSP) *NHS Breast Screening Programme publications*.
www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/publication-topics.html (accesso del 09/07/2012)

(NICE) McIntosh A, Shaw C, Evans G, et al. (2004) *Clinical guidelines and evidence review for the classification and care of women at risk of familial breast cancer*. London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield. Clinical Guideline 14. NICE, 2004

- (NICE) National Institute for Clinical Excellence (update). *Familial Breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of NICE clinical guideline 14)*. Clinical Guideline 41. London: NICE; 2006
- (NICE) National Institute for Clinical Excellence. *Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment Clinical guideline 80*. London: NICE; 2009.
- Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;**358**:1340-2.
- (Piemonte) Regione Piemonte. Assessorato Sanità. COR Commissione Oncologica Regionale. CPO Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. *Tumore della mammella. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte*. Visual Data s.a.s. – Torino. Luglio 2002.
- (Piemonte) Regione Piemonte. *Documento di indirizzo sulla diagnostica genetica e la gestione clinica del carcinoma familiare della mammella-ovaio*. Regione Piemonte, 2007
- (PNLG) Istituto Superiore di Sanità. *Diagnosi oncologica precoce, 2000*. Programma Nazionale per le linee guida]. www.pnlg.it/lgn_diagnosi_oncologica_precoce_indicatori date (accesso del 31/12/2010).
- (RCI) Walsh TN, O'Higgins N. *Breast Cancer Management Clinical Guidelines*. Dublin: Royal College of Surgeons in Ireland, 2000.
- (RER) Regione Emilia-Romagna. Assessorato politiche per la salute. *Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella della Regione Emilia-Romagna*. 3a edizione - anno 2008
- (SIRM) Società Italiana di Radiologia Medica. *Stato dell'arte della mammografia digitale*. 2003
- (SIRM) Società Italiana di Radiologia Medica. *Charta senologica 2004*. Approccio diagnostico alla patologia mammaria. Documenti SIRM 2004. Supplemento de "Il Radiologo" 1/2004
- (Toscana) Regione Toscana. *Linee guida di prevenzione oncologica. Percorsi diagnostico terapeutici*. SNLG-Regioni; 2010
- (Trento) Provincia autonoma di Trento. *Il programma di diagnosi precoce del tumore della mammella: una azione di sanità pubblica a protezione dell'individuo e della comunità*. 2009.
- (USPSTF) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009;**151**:716-726.
- WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. *Guidelines for management of breast cancer*. EMRO Technical Publications Series 31. World Health Organization; 2006

Bibliografia Colon-retto

(ACG) Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:739-50

(ACS) Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;**58**:130-160.

(ASP) Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio. *Lo screening del cancro coloretale nel Lazio. Prima sperimentazione*. Roma: ASP; 2001.

(ASSR) Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. *Linee guida su: Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto*. Programma nazionale per le linee guida (PNLG); 2002

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1624-33.

(Australia) Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee. *Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer*. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005.

(CTFPHC) McLeod RS, Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol* 2001;**15**:647-60.

(EC) Advisory Committee on Cancer Prevention. *Recommendations on cancer screening in the European Union*. 1999

(EC) Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). European Commission. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2011

(GISCOR) Gruppo italiano screening coloretale. *Diagnosi anatomo-patologica negli screening del carcinoma colo-rettale: indicazioni GISCOR 2006*. www.giscor.it (accesso del 31/12/2011)

(GISCOR) Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, et al. Gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. *Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori coloretali. Manuale operativo*. *EpidemiolPrev* 2007; **31**(Suppl 1):1-56

(GISCOR) Gruppo di lavoro del 1° livello – Area di laboratorio del GISCoR. *Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale. Metodo immunologico. Manuale operativo*. *EpidemiolPrev* 2009;**33**(suppl 3):1-16

(HAS) Haute Autorité de Santé. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique*. Cancer coloretale. Février 2008

Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione. *Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della*

mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute, Roma 2006.

(NCCN) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Colorectal Cancer Screening. NCCN Guidelines version 2.2011*.

NHS Bowel Cancer Screening Programme: GP Pack (Information for Primary Care). 2010

(NCI) National Cancer Institute. FactSheet - Colorectal Cancer Screening. 2008

<https://cissecure.nci.nih.gov/ncipubs/detail.aspx?prodid=N011> (accesso del 31/12/2010)

(NHS BCSP) *NHS Bowel Cancer Screening Programme: GP Pack (Information for Primary Care)*. 2010

(Piemonte) Regione Piemonte. *Tumori del colon-retto. Linee guida clinico organizzative della Regione Piemonte*. Settembre 2001. Torino: CPO-Piemonte; 2001

(RER) Regione Emilia Romagna. *Linee di indirizzo per la promozione della qualità nel II livello diagnostico-terapeutico del programma di screening dei tumori del colon-retto in Regione Emilia-Romagna*. 2005

(RER) Regione Emilia-Romagna. Programma di screening regionale per la diagnosi precoce e la prevenzione dei tumori del colon-retto. *Documento di consenso per la diagnosi istopatologica delle lesioni tumorali e pre-tumorali del colon-retto*. 2006

(SIGN) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of colorectal cancer. A national clinical guideline*. Edinburgh: SIGN; 2003. (SIGN publication no. 67).

(Toscana) CSPO. *I programmi di screening della Regione Toscana. Sesto rapporto annuale*. 2005

(Toscana) Regione Toscana. *Linee guida di prevenzione oncologica. Percorsi diagnostico terapeutici*. SNLG-Regioni; 2010.

(USPSTF) U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. AHRQ Publication 08-05124-EF-3, October 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.