

Screening oncologici: il nuovo approccio basato sul *value*

Antonino Cartabellotta^{1*}

¹Medico, Fondazione GIMBE

I tumori rappresentano un rilevante problema di salute pubblica: nel 2011 in Italia sono la prima causa di morte tra gli uomini (34%) e la seconda fra le donne (25%)¹. Anche se morbilità e mortalità dei tumori possono essere ridotti da alcuni screening oncologici, occorre essere consapevoli che anche un'ottimale implementazione di efficaci programmi di screening non permette comunque di azzerare la mortalità per cancro.

Le strategie di screening variano nella loro intensità²: quelle ad elevata intensità si applicano a popolazioni più ampie (es. persone a basso rischio, più giovani o più anziane), con intervalli più brevi (es. cadenza annuale vs biennale) o con test diagnostici più sensibili [es. risonanza magnetica (RM) vs mammografia]. L'obiettivo delle strategie di screening ad elevata intensità è quello di identificare il maggior numero di casi possibili, con la speranza che la diagnosi precoce coincida sempre con una riduzione della morbilità e della mortalità tumore-specifica.

Le strategie di screening variano anche in relazione al loro *value* che, secondo la definizione dell'*American College of Physicians (ACP)*³⁻⁵, è determinato dai benefici in termini di salute rispetto ai rischi e ai costi che comporta: strategie ad *high value* producono grandi benefici rispetto a rischi e costi associati, mentre quelle dal *low value* restituiscono benefici enormemente più piccoli rispetto a rischi e costi^{4,6,7}. Questa definizione è in linea con quella originale di Michael Porter, secondo cui il *value* è il rapporto tra outcome di salute e costi⁸.

Anche se le strategie di screening ad elevata intensità hanno l'obiettivo di massimizzare l'identificazione dei tumori, il *value* si ottimizza identificando il livello di intensità che garantisce il miglior profilo benefici/rischi e costi correlati². Di conseguenza, un programma di screening è considerato dal *low value* in due situazioni:

- *underuse*: i soggetti per i quali i benefici superano chiaramente rischi e costi non vengono sottoposti a screening in maniera sufficientemente intensiva^{9,10};
- *overuse*: i soggetti sono sottoposti a screening in maniera troppo intensiva³.

Numerosi studi documentano che gli screening troppo intensivi e dal *low value* sono comuni: ad esempio, al 20% delle donne di età compresa tra 30 e 39 anni viene raccomandata una mammografia e il 23-35% la esegue¹¹. La maggior parte delle donne che si sottopongono a mammografia lo fanno ogni anno (invece che ogni

due). Un terzo dei medici di medicina generale prescrive screening con ecografia e RM, oltre alla mammografia, in donne senza un rischio aumentato di carcinoma della mammella¹². Tra le donne di età ≥ 80 anni lo screening per tumore cervicale e mammario viene effettuato rispettivamente nel 38% e nel 50% dei casi¹³. Lo screening per tumore della cervice viene effettuato più precocemente e più frequentemente di quanto raccomandato¹⁴. Nel 2002 circa il 70% delle donne senza cervice uterina ha effettuato un Pap test per lo screening del tumore alla cervice uterina¹⁵. Negli USA circa 1.2 milioni di donne effettuano lo screening per il tumore dell'ovaio¹⁶. Oltre il 40% degli internisti e quasi tutti i ginecologi intervistati in una survey dichiarano di avere effettuato l'esame pelvico annuale per lo screening del carcinoma ovarico o di altre neoplasie ginecologiche¹⁷. Anche nello screening per il tumore del colon-retto le strategie *low value* sono comuni: il 60% degli adulti ha effettuato colonscopie più frequentemente di quanto raccomandato dalle linee guida e lo screening spesso viene eseguito in soggetti con aspettativa di vita ≤ 5 anni^{18,19,20}. Tra le persone che hanno effettuato uno screening con il sangue occulto nelle feci, l'8% aveva avuto un risultato negativo meno di 1 anno prima²¹. In relazione al controverso screening per il carcinoma della prostata, un terzo degli uomini effettua ogni anno il test con il PSA e il 50% degli uomini di età compresa tra 75 e 79 anni è stato recentemente sottoposto a screening²². In generale, oltre il 50% di uomini e donne di età >75 anni dichiarano che i loro medici continuano a raccomandare lo screening²³.

Citazione. Cartabellotta A. Screening oncologici: un approccio basato sul *value*. Evidence 2015;7(12): e1000127.

Publicato 9 dicembre 2015

Copyright. 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti di interesse. AC è il Presidente della Fondazione GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

La notevole diffusione di screening troppo intensivi consegue al fatto che esistono forti sollecitazioni verso l'approccio della "massima probabilità di identificare il cancro", piuttosto che verso quello basato sul *value*. L'importanza relativa di questi driver (box 1)^{6,19,24-33} nel condizionare l'uso eccessivo di screening intensivi dal *low value* è poco studiata e rimane ampiamente sconosciuta. Tuttavia, molti fattori sembrano incoraggiare questo approccio, creando quella che è stata definita la "tempesta perfetta" dell'*overuse*²⁶. Negli ultimi anni numerose evidenze hanno ben documentato che il risvolto della medaglia degli screening intensivi si concretizza in rischi maggiori e costi più elevati^{4,6,7}. Questa progressiva consapevolezza ha portato a sviluppare una visione alternativa del profilo rischi-benefici-costi delle diverse strategie alla luce del loro *value*.

Box 1. Driver che alimentano l'utilizzo di strategie di screening dal *low-value*

Conoscenze, attitudini e convinzioni delle persone

- Convinzione che "è sempre meglio identificare prima la lesione"
- Sovrastima dei benefici degli screening e limitata conoscenza dei rischi associati
- Consuetudine
- Paura del cancro
- Convinzione che sottoporsi a screening sia responsabilità di tutti
- Tam tam mediatico sui vantaggi indiscussi di tutte le strategie di diagnosi precoce
- Storie di "sopravvissuti"

Conoscenze, attitudini e convinzioni dei medici

- Scarsa conoscenza dei principi dello screening e dei rischi associati
- Evidenze limitate sulle prestazioni dall'*high value* vs *low value*
- Incertezze sul *value*
- Consuetudine
- Convinzione che pazienti e colleghi, rispettivamente, prescrivano e preferiscano screening intensivi
- Formazione
- Convinzione che agire sia meglio di non agire
- Scarsa tolleranza dell'incertezza

Sollecitazioni organizzative, legali, politiche e commerciali

- Indicatori di performance
- Timori medico-legali
- Influenze della politica sull'assistenza sanitaria
- Promozione degli screening da parte dell'industria al fine di ampliare il bacino di pazienti da trattare

1. L'intensità degli screening oncologici

Il modo di concepire gli screening oncologici è importante per decidere l'intensità ottimale da raccomandare alle popolazioni a rischio. L'approccio corrente, generalmente guidato dall'obiettivo di massimizzare l'identificazione dei tumori, dovrebbe essere sostituito dall'approccio basato sul *value*, mirato a bilanciare i benefici dello screening con relativi rischi e costi, identificando la strategia che ottimizza questi trade off (figura 1). Gli screening dal *low value* a bassa intensità coincidono con strategie di screening efficaci sotto-utilizzate. All'aumentare dell'intensità, che offre screening efficaci a persone che hanno minore accesso ai servizi, i benefici aumentano rapidamente, incrementando il *value*. Tuttavia, quando l'intensità dello screening cresce oltre il livello ottimale, l'aumento dei benefici rallenta mentre rischi e costi crescono rapidamente con conseguente riduzione del *value*.

Numerose evidenze supportano l'approccio basato sul *value*. Innanzitutto, trial rigorosi hanno dimostrato che gli screening per il carcinoma della mammella, del colon-retto e della cervice uterina riducono la mortalità tumore-specifica a un livello tale da giustificare rischi e

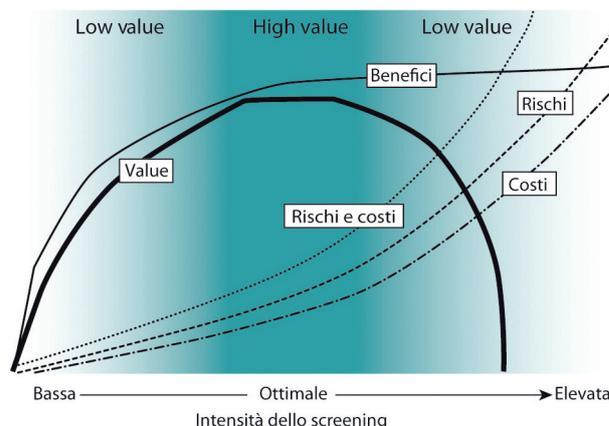


Figura 1. Screening oncologici: l'approccio basato sul *value*. Il *value* degli screening oncologici è correlato alla loro intensità (popolazione target, frequenza, sensibilità dei test di screening) ed è condizionato dal profilo tra benefici (es. riduzione della mortalità tumore-specifica), effetti avversi (es. ansia da risultato falso positivo, rischi legati alle procedure diagnostiche, effetto "etichetta", *overdiagnosis* e conseguente *overtreatment*) e costi. Il *low value* consegue a benefici limitati e/o a rischi e/o costi elevati. Strategie di screening a bassa intensità hanno un *low value* per gli scarsi benefici (sinistra). Aumentando l'intensità dello screening i benefici crescono rapidamente e si associano a livelli accettabili di rischi e costi, con conseguente incremento del *value*. Gli screening raggiungono il *value* più elevato quando l'equilibrio tra benefici, rischi e costi è ottimale (centro). La sommità della curva del *value* è piatta perché i singoli soggetti possono optare per intensità di screening diverse in relazione alle proprie preferenze. Un ulteriore aumento nell'intensità degli screening oltre il livello ottimale incrementa di poco i benefici sino ad appiattire la curva, mentre determina un aumento esponenziale di rischi e costi. Di conseguenza il *value* crolla vertiginosamente e gli screening a intensità più elevata diventano di *low value* (destra).

costi correlati³⁴⁻³⁶: tuttavia, non ci informano sull'intensità ottimale degli screening. Altri studi hanno dimostrato che aumentando l'intensità degli screening aumentano i falsi positivi, l'utilizzo di ulteriori test diagnostici, l'*overdiagnosis* e i costi che la maggior parte delle persone – se adeguatamente informate – riterrebbero non giustificati dall'aumento incrementale dei benefici³⁷⁻⁴⁰. Inoltre, diversi studi di modellizzazione hanno dimostrato che aumentando l'intensità degli screening oncologici diminuiscono i benefici e aumentano rischi e costi in conseguenza di ulteriori test diagnostici⁴¹⁻⁴⁴. Infine, anche ragionamenti teorici portano ad affermare che screening più intensivi, oltre ad essere più costosi, identificano inevitabilmente un numero maggiore di lesioni asintomatiche non evolutive, con conseguente aumento dei rischi⁴⁵⁻⁴⁷.

2. L'approccio agli screening oncologici basato sul *value*. Cinque sono i principi chiave su cui si fonda questo nuovo approccio.

Key-point 1. Lo screening si configura come una cascata di eventi. Considerato che gli screening innescano una cascata di eventi in grado di condizionare benefici e rischi, il loro *value* è correlato a una ponderata valutazione di benefici vs rischi e costi dell'intera cascata e non del singolo test. I benefici interessano solo un sottogruppo di soggetti con risultati positivi (figura 2). All'intensità ottimale, gli screening identificano la maggior parte dei casi di tumore responsivi a un trattamento precoce, con una bassa percentuale di falsi negativi (mai pari a zero). Aumentando l'intensità con l'obiettivo di identificare questi casi residui, cresce vertiginosamente il numero di test di screening e successivi approfondimenti diagnostici con

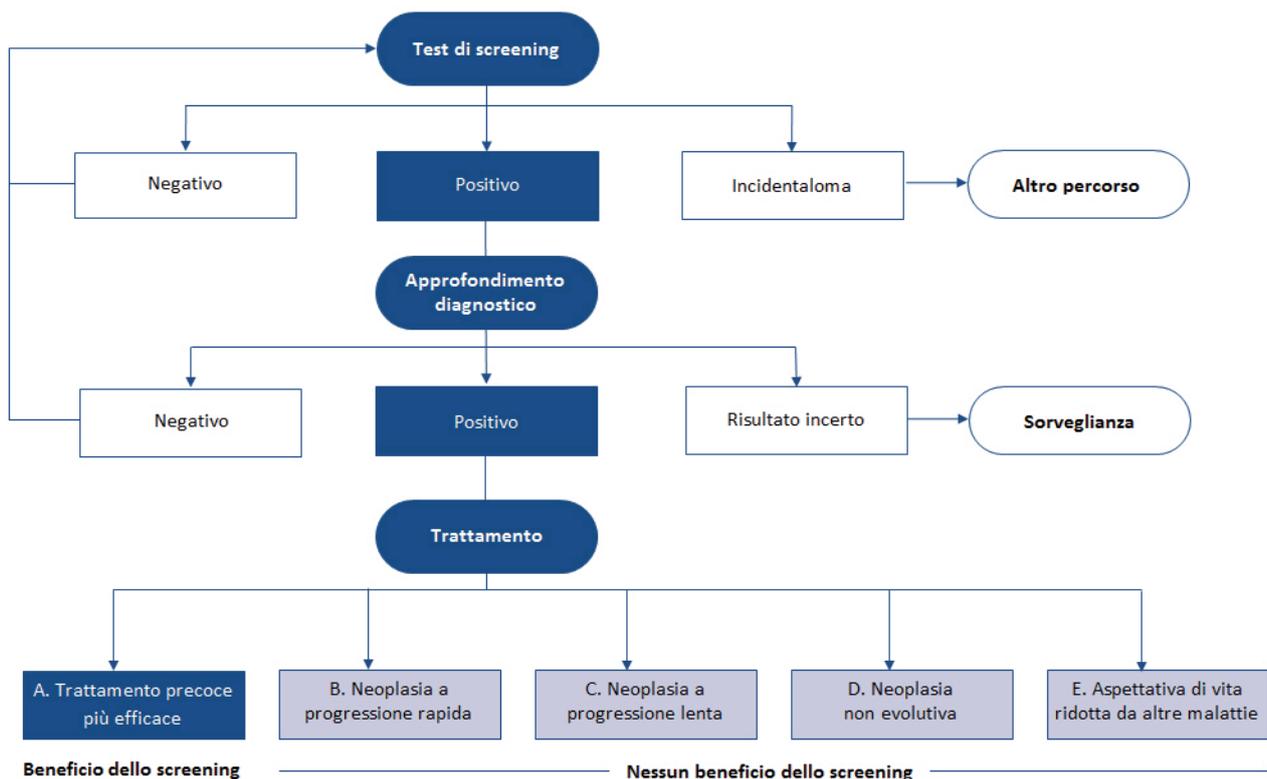


Figura 2. La cascata dello screening (modificata da Harris et al.⁴⁹) Lo screening non è un singolo test, ma una cascata di eventi che genera rischi e benefici. Il test di screening può essere positivo, negativo, oppure negativo per la condizione target ma in grado di identificare un'altra anomalia (incidentaloma), indirizzando i pazienti verso altri percorsi diagnostici. I pazienti con risultato positivo per la condizione target vengono sottoposti ad approfondimento diagnostico con test più specifici al fine di giungere ad una diagnosi ragionevolmente certa per essere avviati al trattamento. Tuttavia, non sempre la diagnosi di tumore determina un beneficio, perché in relazione alla necessità di trattamento e alla maggiore efficacia del trattamento precoce (grazie allo screening) rispetto a quello tardivo (diagnosi clinica), possono verificarsi 5 scenari differenti per i pazienti trattati. Accanto ai casi in cui il trattamento precoce comporta un reale beneficio (A), gli altri 4 scenari non generano benefici per ragioni diverse: nel caso B il paziente con tumore a progressione rapida, incurabile, non trae alcun beneficio dal trattamento; nel caso C la neoplasia, a lenta progressione e facilmente trattabile, risponderebbe con successo al trattamento anche al momento della diagnosi clinica; nel caso D, la neoplasia non è evolutiva e non avrebbe generato sintomi rilevanti se non trattata; infine nel caso E l'aspettativa di vita del paziente è ridotta da altre malattie. Peraltro, oltre al fatto che in 4 dei 5 scenari lo screening non determina alcun beneficio, ogni step della cascata comporta potenziali rischi immediati.

conseguente identificazione sia di tumori che non beneficiano dal trattamento precoce, sia di lesioni non evolutive (*overdiagnosis*) con incremento di rischi e costi.

Key-point 2. La progressione dei tumori è eterogenea.

Le strategie di screening di intensità ottimale mirano a rilevare le anomalie che hanno la maggior probabilità di generare problemi di salute e che sono trattabili con successo a uno stadio precoce, asintomatico. In generale, i tumori presentano tre tassi di progressione (figura 3):

- Rapida, con neoplasia spesso difficile da trattare (paziente 1)
- Intermedia, con tumore più responsivo al trattamento se identificato nella fase asintomatica (paziente 2)
- Lenta, dove il trattamento non è necessario in quanto il tumore non causerà mai sintomi (paziente 3). Gli screening identificano frequentemente questi tumori, generando *overdiagnosis*, perché rimangono più a lungo nella zona “identificabile ma non sintomatica”; questo fenomeno aumenta parallelamente all’intensità degli screening (figura 1).

Gli screening oncologici in grado di determinare benefici a livello di popolazione, incrementando il *value* delle strategie di screening, sono quelli che identificano i tumori a progressione intermedia. Chiarisce questo concetto l’esempio di una donna con carcinoma della mammella identificato attraverso un nodulo palpabile all’età di 55 anni, che morirebbe a 65 anni a causa del tumore. Identificando la lesione a 52 anni grazie allo screening, un trattamento efficace permetterebbe alla donna di morire a 80 anni per altre cause. Di conseguenza, i benefici dello screening (15 anni guadagnati dopo i 65) iniziano a manifestarsi 13 anni dopo l’identificazione del tumore. Tuttavia, se questa donna fosse affetta da un severo scompenso cardiaco con riduzione dell’aspettativa di vita a 70 anni, i benefici dello screening si ridurrebbero da 15 a 5 anni. Infine, in caso di comorbidità più numerose e gravi (es. diabete, insufficienza renale, cirrosi epatica) la sua aspettativa di vita sarebbe ulteriormente ridotta e lo screening non comporterebbe alcun beneficio (paziente 4). In questi pazienti l’identificazione del tumore potrebbe generare anche effetti avversi, sia di natura psicologica (ansia) che fisica (riduzione della qualità/durata di vita conseguente al trattamento della neoplasia). Questo è un ulteriore fattore che spiega la diminuzione della

pendenza nella curva dei benefici e l’aumento in quella dei rischi/costi in relazione alla crescente intensità degli screening (figura 1): la popolazione sottoposta a screening viene estesa in maniera eccessiva, includendo un numero sempre maggiore di persone con altre patologie.

Key-point 3. I pazienti oncologici sono eterogenei.

Le strategie di screening di intensità ottimale si concentrano su persone con fattori di rischio di neoplasie potenzialmente mortali e senza gravi comorbidità che possono ridurre l’aspettativa di vita. L’*overdiagnosis*, oltre all’identificazione di tumori che progrediscono lentamente (paziente 3), consegue anche alla diagnosi di neoplasie in pazienti affetti da altre malattie che riducono l’aspettativa di vita a tal punto che il tumore non diverrà mai sintomatico (paziente 4). Chiarisce questo concetto l’esempio di una donna con carcinoma della mammella identificato attraverso un nodulo palpabile all’età di 55 anni, che morirebbe a 65 anni a causa del tumore. Identificando la lesione a 52 anni grazie allo screening, un trattamento efficace permetterebbe alla donna di morire a 80 anni per altre cause. Di conseguenza, i benefici dello screening (15 anni guadagnati dopo i 65) iniziano a manifestarsi 13 anni dopo l’identificazione del tumore. Tuttavia, se questa donna fosse affetta da un severo scompenso cardiaco con riduzione dell’aspettativa di vita a 70 anni, i benefici dello screening si ridurrebbero da 15 a 5 anni. Infine, in caso di comorbidità più numerose e gravi (es. diabete, insufficienza renale, cirrosi epatica) la sua aspettativa di vita sarebbe ulteriormente ridotta e lo screening non comporterebbe alcun beneficio (paziente 4). In questi pazienti l’identificazione del tumore potrebbe generare anche effetti avversi, sia di natura psicologica (ansia) che fisica (riduzione della qualità/durata di vita conseguente al trattamento della neoplasia). Questo è un ulteriore fattore che spiega la diminuzione della

pendenza nella curva dei benefici e l’aumento in quella dei rischi/costi in relazione alla crescente intensità degli screening (figura 1): la popolazione sottoposta a screening viene estesa in maniera eccessiva, includendo un numero sempre maggiore di persone con altre patologie.

Key-point 4. Gli screening determinano benefici rilevanti per alcuni tipi di tumore e per alcuni pazienti, ma possono comportare rischi importanti per molti altri.

Per alcune persone e alcuni tipi di neoplasie gli screening possono generare benefici rilevanti in quanto riducono la mortalità tumore-specifica, nonostante il numero dei pazienti per i quali lo screening riduce la mortalità siano sorprendentemente pochi. Ad esempio, su un campione di 1.000 donne di 50 anni sottoposte a screening mammografico annuale per 10 anni vengono prevenute solo

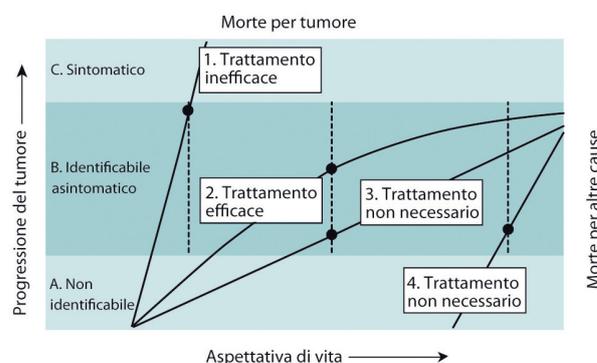


Figura 3. Eterogeneità della progressione del tumore e dei pazienti oncologici. Nell’ambito della stessa neoplasia esiste una certa eterogeneità condizionata dalla storia naturale e dalla risposta al trattamento; inoltre, anche i pazienti sono eterogenei sia nella risposta individuale al trattamento, sia per eventuali comorbidità severe. La figura rappresenta il tasso di progressione del tumore in 4 ipotetici pazienti attraverso 3 aree dove la neoplasia è: non identificabile (A), identificabile asintomatica (B), sintomatica (C). Le linee tratteggiate verticali rappresentano i periodi di screening, mentre i pallini neri indicano l’identificazione della neoplasia.

- Paziente 1. La progressione della malattia è rapida e, generalmente, il tumore non viene identificato per tempo dallo screening in quanto il paziente rimane poco tempo nell’area B.
 - Paziente 2. È affetto da un tumore a progressione intermedia, target ottimale per lo screening perché se il trattamento è più efficace nella fase asintomatica modifica favorevolmente la storia naturale del tumore e il paziente trae beneficio dallo screening.
 - Paziente 3. Ha una neoplasia a lenta progressione che non diverrà mai sintomatica.
 - Paziente 4. È affetto da severe comorbidità che riducono la sua aspettativa di vita, vanificando i benefici che derivano dall’identificazione del tumore attraverso lo screening.
- Considerato che per i pazienti 3 e 4 la neoplasia rimane più a lungo nell’area B è più probabile che sia identificata dallo screening rispetto a quello del paziente 1, ma l’identificazione precoce non apporta benefici in quanto questi pazienti moriranno per un’altra condizione. Di conseguenza, i pazienti 3 e 4 sono soggetti a *overdiagnosis* e generalmente a *overtreatment*, aumentando rischi e costi dello screening.

due morti per carcinoma della mammella⁴⁸. A fronte di questo beneficio esistono rischi reali per un numero molto più elevato di pazienti⁴⁹. Chi attraversa la cascata dello screening (figura 2) può incorrere in diversi rischi: per la salute fisica (es. complicanze legate ai test di screening o ai successivi test diagnostici), psicologica (es. ansia e insonnia nell'attesa dei risultati dello screening o dei successivi accertamenti diagnostici), perdita di opportunità (es. distrazione da altri significativi eventi della vita) ed economici⁴⁹. I rischi principali sono rappresentati da:

- Risultati falsi positivi, piuttosto comuni negli screening. Ogni 1.000 donne di 50 anni sottoposte a screening annuale per carcinoma mammario per 10 anni, circa 600 hanno almeno una mammografia con risultato falso positivo⁴⁸. Anche se l'ansia per questi risultati falsi positivi è per lo più transitoria, specifiche preoccupazioni correlate alla malattia e pensieri intrusivi possono persistere in alcune donne, anche dopo la certezza di non avere un cancro^{50,51}.
- *Overdiagnosis*, genera rischi diversi e più persistenti. Per ogni 1.000 donne di 50 anni sottoposte a screening annuale per carcinoma della mammella per 10 anni, circa 7 vengono sovra-diagnosticate, ovvero ricevono una diagnosi di carcinoma mammario che non progredirà mai in maniera clinicamente rilevante⁴⁸. I rischi dell'*overdiagnosis* sono di natura psicologica (la vita della donna cambia improvvisamente dopo essere stata etichettata come paziente oncologica⁴⁹) e fisica (la donna viene esposta a rischi e effetti collaterali di ulteriori test diagnostici e trattamenti non necessari).

Key-point 5. Determinare il *value* delle strategie di screening è complesso, ma non impossibile. Per deter-

minare il *value* è necessario ponderare benefici, rischi e costi dell'intera cascata di screening, ovvero prendere in considerazione il numero di persone che traggono beneficio (o incorrono in un rischio) e il tipo di beneficio (o rischio). Il numero di soggetti che sperimentano diversi effetti collaterali in seguito a screening è sempre maggiore rispetto alle morti per cancro evitate^{46,49}, ma il peso del beneficio individuale è spesso maggiore del rischio quando il parametro è costituito da morti evitate. Pertanto, il punto di equilibrio spesso si colloca tra molte persone che sperimentano un certo rischio vs poche che ottengono un grande beneficio.

L'ago della bilancia dovrebbe essere la voce dei cittadini informati, ma non ci sono certezze sulle modalità ottimali per includere questo parametro nella valutazione: una posizione estrema prevede che gli esperti esaminino i trade off, determinando a priori quale sarebbe l'opinione dei cittadini informati senza coinvolgerli; l'estremo opposto è che i singoli pazienti informati decidano per sé stessi il *value* di ciascuna strategia. Un ragionevole compromesso consiste nell'affidare agli esperti (con adeguata supervisione) la determinazione del *value* in situazioni ragionevolmente chiare; mentre in quelle borderline, il *value* potrebbe essere determinato dall'input dei singoli soggetti, utilizzando il processo decisionale condiviso per le scelte individuali o i metodi deliberativi⁵² per quelle di politica sanitaria.

Nonostante i costi siano un elemento rilevante per determinare il *value*, trovare l'approccio migliore per includerli nella valutazione dei benefici vs rischi è problematico. Analisi di costo-efficacia (specialmente

Box 2. Metodologia

- La *High Value Care Task Force* dell'ACP è costituita da specialisti in medicina interna e sue sotto-specialità e da metodologi esperti in sintesi delle evidenze; tutti i membri hanno dichiarato i loro conflitti di interesse finanziari e non finanziari.
- Sono stati presi in considerazione gli screening relativi a 5 neoplasie (mammella, cervice uterina, colon-retto, ovaio e prostata) nei soggetti adulti asintomatici a medio rischio, escludendo la sorveglianza di pazienti con precedenti anomalie agli screening e le popolazioni ad alto rischio.
- È stata effettuata una revisione delle linee guida e degli evidence report pubblicati da ACP, *U.S. Preventive Services Task Force*, *American Cancer Society*, *American Academy of Family Physicians*, *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, *American Urological Association* e *American Gastroenterological Association*.
- Considerato che le raccomandazioni di queste società scientifiche solitamente non prendono in considerazione i costi, sono state effettuate ulteriori ricerche bibliografiche utilizzando il sistema del *Physician Data Query* del *National Cancer Institute*, *UpToDate*, gli studi di modellizzazione del *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* del *National Cancer Institute* per reperire ulteriori evidenze da trial controllati randomizzati o modelli di efficacia degli screening, oltre ad analisi dei costi delle diverse strategie di screening per il target definito.
- Sono state effettuate ulteriori ricerche MEDLINE per reperire articoli sui costi e sull'uso di risorse degli screening oncologici pubblicati negli ultimi 5 anni (1 gennaio 2009-30 giugno 2014) nelle seguenti riviste: *Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *JAMA Internal Medicine*, *Journal of General Internal Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *BMJ*, *The Lancet*, *Journal of the National Cancer Institute*, *Obstetrics & Gynecology*, e *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Inoltre, sono state esaminate le citazioni bibliografiche degli articoli pertinenti al fine di identificare ulteriori studi.

quelle che includono tutti i benefici, rischi e costi da una prospettiva sociale) e tabelle di outcome possono fornire informazioni sui trade off. Economisti e cittadini informati attraverso metodi deliberativi dovrebbero essere coinvolti nell'inserimento dei costi nel processo di valutazione del *value*.

3. Il *value* degli screening oncologici

L'ACP negli ultimi anni ha enfatizzato la necessità di un'assistenza sanitaria dall'*high value* e consapevole dei costi^{3-5,53} e, in linea con questi obiettivi, ha recentemente pubblicato due articoli^{2,54} per aiutare i medici a determinare il *value* delle diverse strategie di screening

Tabella 1. Strategie di screening oncologico nei soggetti a medio rischio in assenza di patologie severe non neoplastiche

Carcinoma	Raccomandate (<i>high-value</i>)	Non raccomandate (<i>low-value</i>)
Mammella	<ul style="list-style-type: none"> Donne di età compresa tra 40 e 49 anni: <ul style="list-style-type: none"> discutere benefici e rischi dello screening mammografico con le donne in buona salute prescrivere lo screening mammografico ogni 2 anni se richiesto dalla donna Donne di età compresa tra 50 e 74 anni: incoraggiare lo screening mammografico ogni 2 anni 	<ul style="list-style-type: none"> Donne di età <40 anni o ≥75 anni: qualunque tipo di screening Donne di qualunque età con aspettativa di vita <10 anni: qualunque tipo di screening Donne di qualunque età: <ul style="list-style-type: none"> mammografia ogni anno RM mammografia 3D con tomosintesi autopalpazione di routine
Cervice uterina	<ul style="list-style-type: none"> Donne di età compresa tra 21 e 29 anni: test citologico ogni 3 anni Donne di età compresa tra 30 e 65 anni: test citologico ogni 3 anni, oppure test citologico associato a test per HPV ogni 5 anni 	<ul style="list-style-type: none"> Donne di età <21 anni o >65 anni con precedenti risultati negativi allo screening: qualunque tipo di screening Donne di qualunque età senza cervice uterina: qualunque tipo di screening Donne di età compresa tra 21 e 65 anni: test citologico ripetuto a distanza <3 anni Donne di età <30 anni: test per HPV Donne di qualunque età: esame pelvico
Colon-retto	<ul style="list-style-type: none"> Adulti di età compresa tra 50 e 75 anni: una delle seguenti strategie: <ul style="list-style-type: none"> FIT ogni anno Sigmoidoscopia ogni 5 anni FIT ogni 3 anni, associato a sigmoidoscopia ogni 5 anni Colonscopia ogni 10 anni 	<ul style="list-style-type: none"> Adulti di età <50 anni o >75 anni: qualunque tipo di screening Adulti di qualunque età con aspettativa di vita <10 anni: qualunque tipo di screening Adulti tra 50 e 74 anni con precedenti esiti negativi a colonscopia o sigmoidoscopia: <ul style="list-style-type: none"> colonscopia ad intervallo <10 anni sigmoidoscopia ad intervallo <5 anni Soggetti di qualunque età: <ul style="list-style-type: none"> FIT tra una colonscopia e l'altra in soggetti che effettuano la colonscopia ogni 10 anni FIT a frequenza <2 anni in soggetti che effettuano la sigmoidoscopia ogni 5 anni
Ovaio	<ul style="list-style-type: none"> Nessun tipo di screening 	<ul style="list-style-type: none"> Donne di qualunque età: <ul style="list-style-type: none"> CA-125 ecografia transvaginale esame pelvico
Prostata	<ul style="list-style-type: none"> Uomini di età compresa tra 50 e 69 anni in buona salute con aspettativa di vita >10 anni: <ul style="list-style-type: none"> discutere almeno una volta benefici e rischi dello screening con quelli che chiedono di sottoporsi a screening con PSA prescrivere il PSA ogni 2-4 anni solo se il paziente informato esprime una chiara preferenza per lo screening 	<ul style="list-style-type: none"> Uomini di età compresa tra 50 e 69 anni che non hanno partecipato a una discussione informata, oppure non hanno espresso una chiara preferenza per lo screening dopo tale discussione: PSA Uomini di età <50 anni o >69 anni: qualunque test di screening Uomini di qualunque età con aspettativa di vita <10 anni: qualunque tipo di screening

CA-125= antigene tumorale 125; FIT= test immunochimico fecale; HPV= papillomavirus umano; RM= risonanza magnetica; PSA= antigene prostatico specifico.

oncologici (box 2). La Fondazione GIMBE, nell'ambito della campagna "Salviamo il Nostro SSN", ha sviluppato il framework per il disinvestimento in sanità che prevede di ridurre l'utilizzo di servizi e prestazioni sanitarie dal *low value* per recuperare risorse da reinvestire in quelle ad *high value*. Condividendo principi e metodi dell'ACP,

la Fondazione GIMBE ha adattato al contesto italiano le raccomandazioni per diffondere a livello professionale, manageriale, politico e sociale la consapevolezza di come si modifica il *value* degli screening in relazione alla loro intensità, applicando il framework alla valutazione di cinque screening oncologici. La tabella 1 riporta le stra-

Box 3. 20 suggerimenti ai medici per promuovere screening oncologici ad *high value* nei soggetti asintomatici a medio rischio

Carcinoma della mammella

1. Discutere benefici e rischi dello screening mammografico con le donne di età compresa tra 40 e 49 anni e prescrivere la mammografia solo se la donna informata la richiede.
2. Promuovere lo screening mammografico ogni 2 anni nelle donne di età compresa tra 50 e 74 anni.
3. Non sottoporre a screening mammografico le donne di età <40 anni, di età ≥75 anni e le donne di qualunque età con un'aspettativa di vita <10 anni.
4. Non utilizzare la RM o la mammografia 3D con tomosintesi per lo screening nelle donne di qualsiasi età.

Carcinoma della cervice uterina

5. Non sottoporre a screening per carcinoma della cervice uterina le donne di età <21 anni.
6. Iniziare lo screening per carcinoma della cervice uterina all'età di 21 anni, con Pap test (non associato a test per HPV) ogni 3 anni.
7. Non sottoporre le donne a screening per carcinoma della cervice uterina ad intervalli <3 anni.
8. Utilizzare la combinazione di Pap test e test per HPV ogni 5 anni nelle donne di età ≥30 anni che preferiscono uno screening con frequenza >3 anni.
9. Non eseguire test per HPV nelle donne di età <30 anni.
10. Interrompere lo screening per carcinoma della cervice uterina nelle donne di età >65 anni che hanno avuto 3 risultati citologici negativi consecutivi o 2 risultati citologici e HPV negativi consecutivi negli ultimi 10 anni, con il test più recente eseguito negli ultimi 5 anni.
11. Non sottoporre a screening per carcinoma della cervice uterina le donne isterectomizzate di qualunque età.
12. Non eseguire lo screening per carcinoma della cervice uterina tramite esame pelvico bimanuale.

Carcinoma del colon-retto

13. Promuovere lo screening per il tumore colon-rettale negli adulti di età compresa tra 50 e 75 anni con una delle seguenti strategie: FIT ogni anno; sigmoidoscopia ogni 5 anni; FIT ogni 3 anni più sigmoidoscopia ogni 5 anni; colonscopia ogni 10 anni.
14. Non utilizzare le strategie di screening per il carcinoma del colon-retto con frequenza più ravvicinata rispetto a quanto sopra raccomandato.
15. Non sottoporre i soggetti che effettuano la colonscopia ogni 10 anni ad altri test di screening negli intervalli (sangue occulto, sigmoidoscopia).
16. Non sottoporre a screening per il carcinoma del colon-retto i soggetti di età <50 anni e >75 anni o i soggetti con aspettativa di vita <10 anni.

Carcinoma dell'ovaio

17. Non effettuare lo screening per tumore ovarico.

Carcinoma della prostata

18. Discutere almeno una volta (o più se il paziente lo richiede) con gli uomini di età compresa tra 50 e 69 anni che chiedono di essere sottoposti a screening con PSA, per informarli dei benefici incerti e dei sostanziali rischi di questo screening.
19. Non sottoporre a screening per il carcinoma prostatico con il PSA gli uomini di età compresa tra 50 e 69 anni che non hanno avuto una discussione informata e/o non esprimono una chiara preferenza per lo screening.
20. Non sottoporre a screening per tumore alla prostata con il PSA uomini di età <50 anni o >69 anni o in quelli con aspettativa di vita <10 anni.

ategie di screening raccomandate (*high value*) e quelle non raccomandate (*low value*) che dovrebbero guidare le strategie di politica sanitaria, la pratica professionale e l'informazione ai cittadini. Il box 3, sulla base di tali raccomandazioni, formula suggerimenti pratici per i medici finalizzati ad incrementare il *value* degli screening oncologici, sia riducendo il sovra-utilizzo di test diagnostici dal *low-value*, sia incrementando gli screening ad *high value*, in particolare quelli offerti nell'ambito dei programmi organizzati, spesso sotto-utilizzati.

3.1. Carcinoma della mammella. Sulla base dei trial controllati randomizzati – *randomized controlled trials* (RCT) – e dei relativi studi di modellizzazione, tutte le organizzazioni raccomandano lo screening mammografico o discussioni informate sullo screening, almeno ogni 2 anni per le donne di età compresa tra i 40 e i 74 anni (tabella 1)^{9,55-57}. Per le donne a medio rischio nessuna organizzazione raccomanda test di screening alternativi, quali la regolare e sistematica autopalpazione del seno, la RM o la mammografia 3D con tomosintesi. Non esistono sufficienti evidenze sui benefici dell'autopalpazione rispetto alla sola mammografia⁵⁸. Strategie più intensive (es. screening a cadenza annuale, su gruppi di donne più giovani o più anziane, su soggetti di qualunque età con aspettativa di vita <10 anni, con utilizzo di test più sensibili) non sono raccomandate perché, oltre a un notevole incremento dei costi⁵⁹, genererebbero pochi benefici a fronte di un elevato aumento dei rischi, quali risultati falsi positivi e *overdiagnosis/overreatment* di lesioni non progressive^{13,53,60-62}.

3.2. Carcinoma della cervice uterina. Sulla base di robusti studi osservazionali e di modellizzazione, tutte le organizzazioni raccomandano di iniziare all'età di 21 anni lo screening con la citologia (Pap test) ogni 3 anni, indipendentemente dalla storia sessuale^{56,63-65}. All'età di 30 anni, le donne possono scegliere di continuare lo screening citologico a cadenza triennale oppure optare per una cadenza quinquennale associando al test citologico la ricerca del papillomavirus (HPV). Per le donne con precedenti risultati negativi lo screening può essere interrotto all'età di 65 anni. Le ragioni per non sottoporre a screening donne di età <21 anni o >65 anni e di non effettuarlo più spesso di 3-5 anni conseguono al fatto che screening più intensivi genererebbero minori benefici a fronte di un elevato aumento di rischi (es. complicanze psicologiche e fisiche da colposcopia, follow-up dei risultati falsi positivi dello screening, *overdiagnosis*, *overreatment*) e costi.

3.3. Carcinoma del colon-retto. Sulla base dei risultati di RCT sullo screening con il test immunochimico fecale – *fecal immunochemical test* (FIT) – e la sigmoidoscopia e di consistenti studi osservazionali, tutte le organizzazioni raccomandano lo screening nei soggetti di età compresa tra 50 e 75 anni con una di queste 4 strategie: FIT ogni anno; sigmoidoscopia ogni 5 anni; colonscopia ogni 10 anni^{9,56,66-69}. Per il nuovo esame fecale del DNA,

Cologuard (Exact Sciences), non esistono ancora dati di efficacia comparativa. Strategie di screening più intensive (es. screening nei soggetti di età <50 anni o >75 anni, cadenza più frequente di quella raccomandata, utilizzo di test non ancora raccomandati) riducono il *value* perché i benefici aumenterebbero di poco mentre crescerebbero notevolmente costi e rischi, tra cui le complicanze conseguenti al numero maggiore di colonscopie, *overdiagnosis* e *overreatment*^{68,70-72}.

3.4. Carcinoma dell'ovaio. Sulla base di numerosi RCT, tutte le organizzazioni raccomandano di non eseguire esami pelvici, dosaggio del CA-125 e ecografia transvaginale per lo screening del tumore ovarico^{9,56,73-75}. Nessun test di screening genererebbe benefici, ma incrementerebbe costi e rischi, tra cui le complicanze di ulteriori indagini invasive.

3.5. Carcinoma della prostata. Sulla base dei risultati dei RCT, nessuna organizzazione raccomanda il PSA per lo screening del tumore prostatico in assenza di una discussione informata sui benefici e rischi e di una preferenza esplicita del soggetto per lo screening^{9,56,76-78}. Il gruppo target è costituito da uomini tra 50 e 69 anni. Screening più intensivi (es. test generalizzati in assenza di specifica richiesta da parte di pazienti bene informati o su uomini di età diversa da quella sopra indicata) genererebbero benefici minimi a fronte del notevole incremento di costi e rischi, specialmente da biopsia prostatica, *overdiagnosis* e *overreatment*⁷⁹⁻⁸¹.

4. Conclusioni

Nell'ambito delle strategie di screening oncologico si assiste oggi ad un inaccettabile paradosso. Da un lato il sovra-utilizzo di screening dal *low value* che a fronte di benefici incerti presentano rischi reali e consumano preziose risorse. Dall'altro il sotto-utilizzo di strategie ad *high value*, efficaci nel ridurre la mortalità tumore specifica e offerte all'interno dei programmi organizzati di screening. Ecco perché per incrementare il *value* degli screening oncologici è necessario superare tre grandi sfide:

- implementare gli screening ad *high value* sottoutilizzati;
- ridurre l'uso di screening dal *low value* sovra-utilizzati;
- consolidare evidenze preliminari al fine di ridurre screening troppo intensivi attraverso le seguenti strategie⁵⁴:
 - diminuire la frequenza degli screening
 - interrompere gli screening dopo precedenti risultati negativi
 - interrompere gli screening in soggetti con aspettativa di vita di <15-20 anni invece che < 10 anni
 - iniziare lo screening a una età più avanzata o per sottogruppi a rischio aumentato facilmente identificabili
 - utilizzare test di screening meno sensibili
 - utilizzare soglie più alte per definire i risultati positivi dei test di screening

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia per i preziosi suggerimenti Carlo Naldoni, già responsabile del programma di screening oncologico della Regione Emilia Romagna.

BIBLIOGRAFIA

1. Cause di morte. In: Relazione sullo stato sanitario del Paese 2011-2013. Ministero della Salute xx, 2015. Disponibile a: www.rssp.salute.gov.it/rssp2012/paginaParagrafoRssp2012.jsp?sezione=statoSalute&capitolo=struttura&id=4059. Ultimo accesso 9 dicembre 2015.
2. Harris RP, Wilt TJ, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. A value framework for cancer screening: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;162:712-7.
3. Baker DW, Qaseem A, Reynolds PP, Gardner LA, Schneider EC; American College of Physicians Performance Measurement Committee. Design and use of performance measures to decrease low-value services and achieve cost-conscious care. *Ann Intern Med.* 2013;158:55-9.
4. Owens DK, Qaseem A, Chou R, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. High-value, cost-conscious health care: concepts for clinicians to evaluate the benefits, harms, and costs of medical interventions. *Ann Intern Med.* 2011;154:174-80.
5. Qaseem A, Alguire P, Dallas P, Feinberg LE, Fitzgerald FT, Horwitch C, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care. *Ann Intern Med.* 2012;156:147-9.
6. Fisher ES, Welch HG. Avoiding the unintended consequences of growth in medical care: how might more be worse? *JAMA* 1999; 281:446-53.
7. Woolf SH, Harris R. The harms of screening: new attention to an old concern. *JAMA* 2012;307:565-6.
8. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010;363:2477-81.
9. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:30-54.
10. Curry SJ, Byers T, Hewitt M, eds. Fulfilling the Potential of Cancer Prevention and Early Detection. Washington, DC: National Academies Press; 2003.
11. Kapp JM, Yankaskas BC, LeFevre ML. Are mammography recommendations in women younger than 40 related to increased risk? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:485-90.
12. Stout NK, Nekhlyudov L, Li L, Malin ES, Ross-Degnan D, Buist DS, et al. Rapid increase in breast magnetic resonance imaging use: trends from 2000 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014;174:114-21.
13. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA.* 2014;311:1336-47.
14. Berkowitz Z, Saraiya M, Sawaya GF. Cervical cancer screening intervals, 2006 to 2009: moving beyond annual testing. *JAMA Intern Med.* 2013;173:922-4.
15. Sirovich BE, Welch HG. Cervical cancer screening among women without a cervix. *JAMA.* 2004;291:2990-3.
16. Baldwin LM, Trivers KF, Matthews B, Andrilla CH, Miller JW, Berry DL, et al. Vignette-based study of ovarian cancer screening: do U.S. physicians report adhering to evidence-based recommendations? *Ann Intern Med.* 2012;156:182-94.
17. Stormo AR, Hawkins NA, Cooper CP, Saraiya M. The pelvic examination as a screening tool: practices of U.S. physicians. *Arch Intern Med.* 2011;171:2053-4.
18. Walter LC, Lindquist K, Nugent S, Schult T, Lee SJ, Casadei MA, et al. Impact of age and comorbidity on colorectal cancer screening among older veterans. *Ann Intern Med.* 2009;150:465-73.
19. Korenstein D, Falk R, Howell EA, Bishop T, Keyhani S. Overuse of health care services in the United States: an understudied problem. *Arch Intern Med.* 2012;172:171-8.
20. Sheffield KM, Han Y, Kuo YF, Riall TS, Goodwin JS. Potentially inappropriate screening colonoscopy in Medicare patients: variation by physician and geographic region. *JAMA Intern Med.* 2013;173:542-50.
21. Partin MR, Powell AA, Bangerter A, Halek K, Burgess JF Jr, Fisher DA, et al. Levels and variation in overuse of fecal occult blood testing in the Veterans Health Administration. *J Gen Intern Med.* 2012;27:1618-25.
22. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA.* 2006;296:2336-42.
23. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Not so silver lining. *Arch Intern Med.* 2011;171:489-90.
24. Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663-7.
25. Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA.* 2004;291:71-8.
26. Emanuel EJ, Fuchs VR. The perfect storm of overutilization. *JAMA* 2008;299:2789-91.
27. Moyer VA. What we don't know can hurt our patients: physician innumeracy and overuse of screening tests. *Ann Intern Med.* 2012;156:392-3.
28. Sirovich BE, Woloshin S, Schwartz LM. Too little? Too much? Primary care physicians' views on US health care: a brief report. *Arch Intern Med.* 2011;171:1582-5.
29. Herndon MB, Schwartz LM, Woloshin S, Anthony D, Gallagher P, Fowler FJ, et al. Older patients perceptions of "unnecessary" tests and referrals: a national survey of Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med.* 2008;23:1547-54.
30. Colla CH. Swimming against the current—what might work to reduce low-value care? *N Engl J Med* 2014;371:1280-3.
31. LeFevre ML. Swimming upstream: doing less in health care is hard: comment on "No Papanicolaou tests in women younger than 21 years or after hysterectomy for benign disease" and "Cervical cancer screening intervals, 2006 to 2009". *JAMA Intern Med* 2013;173:856-8.
32. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175:274-86.
33. Gawande AA, Colla CH, Halpern SD, Landon BE. Avoiding low-value care. *N Engl J Med* 2014;370:e21.
34. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humph-

- rey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
35. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638-58.
36. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:687-97.
37. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
38. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:481-92.
39. Morioka-Douglas N, Hillard PJ. No Papanicolaou tests in women younger than 21 years or after hysterectomy for benign disease. *JAMA Intern Med.* 2013;173:855-6.
40. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, Haile RW, Sandler RS, Greenberg ER, et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Ann Intern Med.* 2009;151:103-9.
41. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-47.
42. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:659-69.
43. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
44. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:311-20.
45. Harris R. Overview of screening: where we are and where we may be headed. *Epidemiol Rev* 2011;33:1-6.
46. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-13.
47. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive Services Task Force. *Epidemiol Rev* 2011;33:20-35.
48. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med* 2014;174:448-54.
49. Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL, Barclay C, Vu MB, Kistler CE, et al. The harms of screening: a proposed taxonomy and application to lung cancer screening. *JAMA Intern Med* 2014;174:281-5.
50. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502-10.
51. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013;11:106-15.
52. Rychetnik L, Carter SM, Abelson J, Thornton H, Barratt A, Entwistle VA, et al. Enhancing citizen engagement in cancer screening through deliberative democracy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:380-6.
53. Snyder L; American College of Physicians Ethics, Professionalism, and Human Rights Committee. American College of Physicians Ethics Manual: sixth edition. *Ann Intern Med* 2012;156:73-104.
54. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;162:718-25.
55. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:511-5.
56. American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services. 2015. Accessed at www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf on 3 April 2015.
57. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:716-26.
58. National Cancer Institute. Breast Cancer Screening (PDQ). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Accessed at www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/health-professional on 7 October 2014.
59. O'Donoghue C, Eklund M, Ozanne EM, Esserman LJ. Aggregate cost of mammography screening in the United States: comparison of current practice and advocated guidelines. *Ann Intern Med.* 2014;160:145.
60. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327-35.
61. Gross CP, Long JB, Ross JS, Abu-Khalaf MM, Wang R, Killelea BK, et al. The cost of breast cancer screening in the Medicare population. *JAMA Intern Med.* 2013;173:220-6.
62. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Conell-Price J, O'Brien S, Walter LC. Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ.* 2013;346:e8441.
63. Howard DH, Richardson LC, Thorpe KE. Cancer screening and age in the United States and Europe. *Health Aff (Millwood).* 2009;28:1838-47.
64. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156:880-91.
65. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg T, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Cervical cancer screening in average-risk patients: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;162:851-9.

66. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:627-37.
67. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008;134:1570-95.
68. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;156:378-86.
69. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-59
70. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev.* 2011;33:88-100.
71. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150:849-57.
72. Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van Ballegooijen M, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the Medicare population. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1238-52.
73. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305:2295-303.
74. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161:67-72.
75. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:900-4.
76. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-34.
77. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158:761-9.
78. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. Accessed at www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm on 16 March 2015.
79. Ma X, Wang R, Long JB, Ross JS, Soulos PR, Yu JB, et al. The cost implications of prostate cancer screening in the Medicare population. *Cancer* 2014;120:96-102.
80. Pataky R, Gulati R, Etzioni R, Black P, Chi KN, Coldman AJ, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 2014;135:939-47.
81. Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United States: extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. *J Urol* 2011;185:828-32.

APPENDICE. GLI SCREENING ONCOLOGICI IN ITALIA

1. Screening oncologici nei livelli essenziali di assistenza

Negli ultimi dieci anni istituzioni nazionali e internazionali hanno sostenuto la prevenzione oncologica basata sull'attivazione di programmi organizzati di screening. In Italia le raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening oncologici sono parte dell'attività del Ministero della Salute definita dalla L. 138 del 2004 (art. 2 bis), oltre che dal Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 approvato con Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005. Il DM 18 ottobre 2005 ha ricostituito i gruppi di lavoro sugli screening oncologici, con il compito di definire e mantenere costantemente aggiornate le raccomandazioni sugli screening oncologici che, secondo quanto riportato nell'Undicesimo Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening¹, includono nei livelli essenziali di assistenza (LEA) le prestazioni riportate nella tabella A1.

Tali prestazioni sono assolutamente in linea con le evidenze scientifiche disponibili; tuttavia, il *value* degli screening oncologici potrebbe essere incrementato prendendo in considerazione le seguenti strategie ad *high value* oggi non incluse nei LEA.

- Carcinoma della mammella: estendere lo screening mammografico nelle donne da 69 a 74 anni.
- Carcinoma della cervice uterina: estendere il Pap test nelle donne di età 21-24 anni e offrire il test combinato (Pap test + HPV), se la donna dopo i 30 anni opta per una frequenza quinquennale di screening.
- Carcinoma del colon-retto: estendere lo screening sino a 75 anni e offrire il test FIT ogni anno, oppure la sigmoidoscopia ogni 5 anni (eventualmente associata al FIT ogni 3 anni), oppure la colonscopia ogni 10 anni. Per offrire tali strategie ad *high value* nei programmi di screening organizzato, le Regioni dovrebbero recuperare le risorse necessarie disinvestendo da tutte le strategie *low value* (tabella 1), formalmente non incluse nei programmi organizzati, ma ampiamente prescritte a carico del servizio sanitario nazionale.

2. Monitoraggio dei programmi di screening oncologici

La certificazione dell'adempimento relativo all'area "mantenimento nell'erogazione dei LEA" avviene attraverso l'utilizzo degli indicatori raccolti nella cosiddetta "Griglia LEA". Nell'area della prevenzione l'indicatore numero 2 identifica la "Proporzione di persone che ha effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, per cervice uterina, mammella, colon retto". L'obiettivo dell'indicatore è descrivere le attività dei programmi organizzati di screening e l'adesione da parte della popolazione eleggibile, fornendo una valutazione complessiva per i tre i programmi di screening. La proporzione delle persone che ha effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, viene calcolata utilizzando 3 indicatori:

- Carcinoma mammella: persone in età target che eseguono il test di screening/[donne residenti di età 50-69/2]*100.
- Carcinoma cervice uterina: persone in età target che eseguono il test di screening/[donne residenti di età 25-64/3]*100
- Carcinoma del colon-retto: persone in età target che eseguono il test di screening/[persone residenti di età 50-69]/2]*100

Per il numeratore vengono utilizzati i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening; il denominatore è costituito dalla popolazione eleggibile per età, genere, regione di residenza secondo i dati ISTAT. Nel denominatore, la popolazione target viene divisa per la periodicità del round di screening, assumendo che le attività di invito del programma abbiano una frequenza costante. Lo score totale dell'indicatore è calcolato sommando gli score dei singoli programmi di screening a cui è attribuibile un punteggio che varia da 0 a 5 secondo la tabella A2. Ai fini dell'adempimento LEA a ciascuna regione viene assegnato uno score secondo i parametri riportati nella tabella A3.

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

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

* In alcune Regioni a partire da 45 anni

**In alcune Regioni sino a 74-75 anni

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

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

Tabella A3. Indicatore 2 griglia LEA: soglie di adempimento

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

Nel 2013, l'adempimento "Mantenimento dell'erogazione dei LEA" attraverso gli indicatori della griglia LEA², configura un'Italia spaccata in due con le eccezioni in negativo della Liguria al Nord e in positivo di Molise e soprattutto Basilicata al sud (figura A1). Tutto ciò, nonostante il Piano Screening 2007-2009³ – approvato con il DM 8 giugno 2007 – abbia definito modalità e criteri di realizzazione dei programmi per il superamento delle criticità nelle Regioni meridionali e insulari e stanziato 41,5 milioni di euro per Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna.

3. L'analisi della Fondazione GIMBE

Integrando i dati 2013 con quelli del decennio 2003-2012 sull'adempimento dei LEA forniti dal Ministero della Salute⁴, è stata valutata la performance complessiva

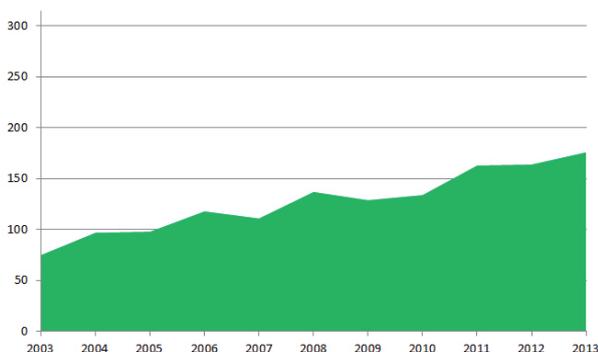


Figura A2. Indicatore 2 griglia LEA: trend adempimento nazionale cumulativo 2003-2013 (score massimo 315)

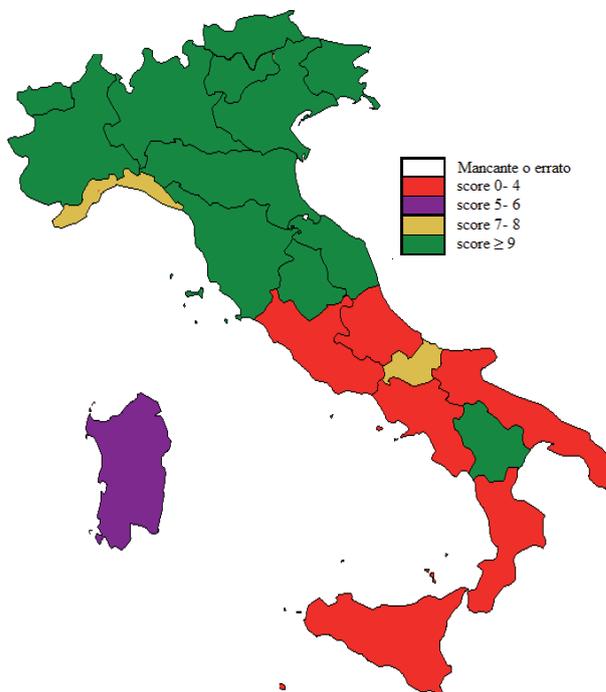


Figura A1. Indicatore 2 griglia LEA: adempimento 2013

sull'adempimento agli screening oncologici in Italia. La figura A2 mostra che, grazie all'implementazione dei programmi organizzati di screening, nel periodo 2003-2013 lo score cumulativo dei 21 sistemi sanitari regionali è progressivamente aumentato da 75 a 176, pur rimanendo molto lontano dallo score massimo di 315, garanzia di una copertura degli screening oncologici in almeno il 50% della popolazione target. Tuttavia, accanto a enormi differenze regionali sull'adempimento dei programmi organizzati di screening, anche numerose regioni del nord nel periodo 2003-2013 hanno ottenuto performance assolutamente inadeguate (figura A3). In particolare, rispetto allo score massimo di 165 ottenibile da ciascuna regione in 11 anni, il range oscilla da 127 punti della Valle D'Aosta ai 12 della Puglia.

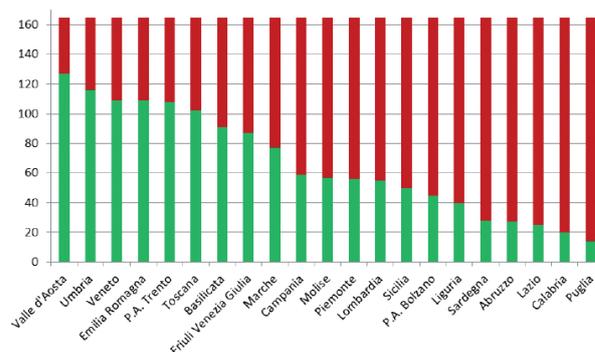


Figura A3. Indicatore 2 griglia LEA: performance regionali cumulative 2003-2013 (score massimo 165)

4. Conclusioni

Nonostante i limiti dell'indicatore LEA e la certezza che una percentuale di popolazione target effettua test di screening al di fuori dei programmi organizzati – come documentato dal sistema di sorveglianza PASSI⁵ – emerge il consistente sotto-utilizzo di screening oncologici efficaci nel ridurre la mortalità. A ciò si aggiunge l'inaccettabile livello di diseguaglianze regionali, a fronte delle stesse risorse messe a disposizione dallo Stato e, addirittura, incrementate da programmi ad hoc.

Ripartendo da queste diseguaglianze, nel Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018⁶ la strategia "Identificazione precoce con programmi di popolazione dei soggetti a rischio per i carcinomi della cervice uterina, della mammella e del colon retto per età" ribadisce come obiettivi principali:

- aumentare l'estensione reale dei programmi di screening alla popolazione target, per ognuno dei 3 tumori oggetto di screening;
- aumentare i soggetti a rischio sottoposti a screening oncologico;
- riorientare/avviare i programmi di screening per il cancro della cervice uterina introducendo il test HPV-DNA.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale Screening. Undicesimo Rapporto, anno 2015. *Epidemiologia & Prevenzione* 2015;39 (Suppl. 1):1-125. Disponibile a: www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/ONS_2015_full.pdf. Ultimo accesso 9 dicembre 2015.
2. Ministero della Salute. Verifica adempimenti LEA 2013. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2408. Ultimo accesso 9 dicembre 2015.
3. Piano per lo Screening del Cancro del Seno, della Cervice Uterina e del Colon-retto triennio 2007-2009. Disponibile a: www.ccm-network.it/screening/files/documenti/Piano_screening_07-09.pdf. Ultimo accesso 9 dicembre 2015.
4. Ministero della Salute. Trend 2001-2012 indicatori Griglia LEA. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6_Lea.jsp?lingua=italiano&id=3990&menu=lea&idP=1302. Ultimo accesso: 9 dicembre 2015.
5. Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, et al for the regional and local PASSI coordinators. Cancer screening uptake: association with individual characteristics, geographic distribution, and time trends in Italy. *Epidemiol Prev* 2015;39(Suppl 1): 9-18.
6. Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Prevenzione 2014-2018. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2285. Ultimo accesso: 9 dicembre 2015.