

Screening in Italia e peculiarità rispetto ai Paesi anglosassoni

G.R. Montanari
CPO Piemonte

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 1 pagg. 21-26

Il cancro della cervice uterina continua ad essere una delle maggiori cause di morte delle Donne nel mondo, soprattutto nei paesi sottosviluppati: è infatti il secondo cancro a più alta incidenza, dopo il carcinoma mammario, nella popolazione femminile ¹. Ogni anno vengono diagnosticati circa 500.000 nuovi casi; nei paesi sviluppati le Donne vengono “educate” ad aderire a programmi di screening mediante Pap-test, con diminuzione della mortalità del 60-80%. Nei paesi sviluppati, nelle Donne non aderenti (popolazione non screenata), l'incidenza della neoplasia cervicale uterina è massima sui 50 anni ed è circa di 30 casi su 100.000 donne, mentre nell'Africa sub-sahariana, nell'Africa Centrale, nel Sudafrica e nell'India l'incidenza è di 2-5 volte superiore. In Europa l'incidenza più alta di cancro cervicale attualmente osservata è in Portogallo (19 su 100.000) e la più bassa è in Lussemburgo (4 su 100.000). La mortalità più alta si

riscontra in Danimarca, Austria e Portogallo (6-7 su 100.000) mentre la più bassa si registra in Lussemburgo e in Finlandia (1 su 100.000).

È indubbio che il Pap-test è un semplice, innocuo ed accurato test di screening: infatti è in vigore fin dagli anni 40. A tutt'oggi Hakama ² afferma che il Pap-test, come test di primo livello nello screening per cervicocarcinoma, può portare al 70% di riduzione dell'incidenza e della mortalità, che potrebbe arrivare al 90%, se tutte le donne tra i 25 e i 64 anni si sottoponessero al test di screening e se tutte le lesioni evidenziate fossero correttamente trattate e seguite con un adeguato follow-up. Tuttavia negli ultimi anni sono stati evidenziati Falsi Negativi e Falsi Positivi del Pap test (circa il 20%) ³. Tale percentuale tende ad annullarsi se il Pap-test viene ripetuto periodicamente, come suggerito dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC) ⁴ (Tabella 1: tratta dalle European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening) ⁵, ogni tre anni, avendo il carcinoma del collo dell'utero una lunga fase preinvasiva.

Tabella 1 - Incidenza del carcinoma squamoso invasivo cervicale uterino dopo due o più Pap test normali rispetto alla popolazione non screenata

Intervallo dall'ultimo Pap test (mesi)	Incidenza proporzionale
0-11	0,06
12-23	0,08
24-35	0,12
36-47	0,19
48-59	0,26
60-71	0,28
72-119	0,63
120+	-1,00

Coleman D et al, 1993.

Il Pap test deve essere sottoposto a un sistematico Controllo di Qualità, necessario peraltro a tutte le procedure di un programma di screening. Al momento attuale le procedure di Controllo di Qualità Interno ed

Esterno per la citologia cervico-vaginale sono codificate ⁶.

Il Controllo di Qualità in citologia cervico-vaginale, oltre ad aumentare la riproducibilità della diagnosi

citologica e di conseguenza la sua sensibilità e la sua specificità⁷ ha una funzione di formazione continua del personale coinvolto, il cui lavoro viene sottoposto a verifica "non fiscale", ma tendente a favorire il lavoro di gruppo e la corresponsabilità, nell'esprimere una diagnosi, di tutto il "team diagnostico". La tendenza attuale in citologia diagnostica è di usare, anche nel Controllo di Qualità, tecniche alternative come l'automazione o l'evidenziazione di positività o meno ai test molecolari per il Virus del Papilloma Umano (HPV).

La particolare attenzione che, in questi ultimi anni, è stata data al Controllo di Qualità del Pap test è legata anche a ripercussioni medico legali. È noto⁸ che negli Stati Uniti la maggior parte (76,6%) dei risarcimenti per controversie legali in Anatomia Patologica è legata ad errori in citologia cervico-vaginale, nonostante solo un terzo di tutte le cause intentate nella branca anatomicopatologica sia per errori del Pap test.

Il Pap test, esame citologico cervico-vaginale, può essere usato come test diagnostico, seppur orientativo, in Donne che si recano di propria iniziativa in strutture sanitarie (consultori, ambulatori, ospedali) per una motivazione di salute, che comporta la sua esecuzione nel corso di una visita clinica.

Il Pap-test è invece un test orientativo per l'invio o meno a procedure di II livello (colposcopia) negli screening spontanei per prevenzione oncologica della cervice uterina, in Donne asintomatiche che spontaneamente si presentano alle strutture sanitarie. Lo è anche in campagne di *dépistage* in Donne invitate a sottoporsi a Pap-test una tantum e senza una continuità nel tempo del programma e una sua valutazione.

Il Pap-test è soprattutto un test orientativo negli screening organizzati: di qui la necessità che esso sia un test il più possibile dicotomico, cioè negativo con invio alla ripetizione a scadenza programmata, o positivo con invio al secondo livello.

Lo scopo dello screening per il carcinoma uterino è evidenziare lesioni preinvasive; infatti eliminando queste lesioni, l'incidenza e la mortalità per carcinoma invasivo si riducono. Questo concetto ha avuto un grande sviluppo negli ultimi 50 anni: in screening ben organizzati e realizzati con successo la riduzione del carcinoma invasivo della cervice è stata del 70%.

I programmi di screening per il carcinoma cervicale uterino possono essere organizzati o meno. I programmi di screening organizzati sono caratterizzati dalla presenza di un centro di coordinamento centrale e dalla raccolta dei dati, da una precisa definizione della popolazione oggetto d'indagine, da inviti personali al test di screening e da sollecitazioni a presentarsi in caso di mancata adesione (*call/recall system*), da ben definiti intervalli all'interno dello screening. Esempi di

tali programmi di screening sono i sistemi adottati nella Columbia britannica (Canada) in Gran Bretagna e nei paesi scandinavi. In Italia gli screening organizzati sono in continuo aumento. Invece, nei programmi di screening non organizzati non c'è un centro di raccolta dati, il reclutamento dipende dalla particolare motivazione della popolazione che decide di aderirvi e gli intervalli dello screening sono variabili e non esiste valutazione. Il modello di screening non organizzato, "opportunistico" o "spontaneo", è applicato negli Stati Uniti, in Giappone, Sud America, Francia, Germania e paesi dell'Europa meridionale, ecc. In uno screening spontaneo in cui la sensibilità del test deve essere elevata, i falsi negativi non vengono monitorati perché non esistono né valutazioni, né controlli anche del follow-up, se non "a posteriori". In 16 studi riportati da Bucchi⁹ e collaboratori, su casistiche di precedenti Pap test in Pazienti con carcinoma cervicale, effettuati in U.S.A., Canada, Finlandia, Francia, Danimarca, Inghilterra e Australia la percentuale di casi falsi negativi varia dal 2 al 65%.

Inoltre queste serie non sono comparabili, essendo molte di screening spontaneo e poche di screening di popolazione, inoltre le storie citologiche sono tratte da differenti fonti, gli intervalli fra i Pap test diversi.

Attualmente si parla sempre più di un sistema di screening cervicale integrato, cioè basato sull'integrazione dell'attività citologica spontanea con quella eseguita a seguito di inviti personali. In qualche Paese l'integrazione ha un carattere strutturale: essa si fonda sull'unificazione territoriale degli archivi citologici o citoistologici relativi alla cervice uterina, cioè delle diagnosi prodotte dallo screening organizzato e da quello spontaneo. Un archivio simile in Italia è in corso di strutturazione nell'ASL di Imola¹⁰.

Un tentativo di screening con citologia su strato sottile è stato fatto in Italia nello screening di Imola¹¹ senza particolari variazioni rispetto ai risultati dello screening con citologia tradizionale, anche se si è notata una diminuzione degli strisci inadeguati, che viene segnalata, tra gli altri, anche nel lavoro di J.Coste¹².

La distribuzione geografica del cancro della cervice nel mondo dimostra sensibili differenze tra aree ad alta frequenza quali la Colombia ed il Sud America, dove la malattia rappresenta la più comune neoplasia femminile ed aree a basso rischio quali la popolazione femminile degli U.S.A. e Israele.

Nel volume "Il cancro in Italia" del 1992, per Zanetti e Crosignani¹³ le nazioni che, in Europa, registrano la maggior frequenza di neoplasia cervicale sono la Germania, la Polonia, la Romania e l'Inghilterra; i tassi più bassi vengono invece segnalati dal Registro Tumori di Saragozza e Navarra e da quello finlandese. Tra i

paesi della CEE, che per questo tumore registrano oltre 13.000 decessi e circa 24.000 nuovi casi per anno, l'Italia si colloca in posizione medio-bassa, all'interno dei valori più alti registrati dalla Danimarca e di quelli più bassi attribuiti all'Olanda¹⁴. I dati più recenti per l'Italia (1993-1998)¹⁵ evidenziano un'incidenza per il carcinoma cervicale di 6,5/100.000 Donne ed una mortalità di 1,4/100.000 Donne.

In tutti i paesi della Comunità, con l'eccezione della Spagna e della Grecia, si registra una diminuzione dei tassi di incidenza e mortalità. In Italia negli ultimi 30 anni, tale decremento è nell'ordine del 70% nelle Donne al di sotto dei 50 anni di età, mentre in maniera meno marcata si è registrata una riduzione dell'incidenza nelle Donne più anziane¹⁶.

Hanselaar, nella Task Force n°12 dell'International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer tenutasi a Chicago nel marzo 2000, riferisce che attualmente in Europa l'incidenza più alta di cancro cervicale viene osservata in Portogallo - 19/100.000 - e la più bassa in Lussemburgo - 4/100.000. La mortalità più alta si riscontra in Danimarca, Austria e Portogallo (6-7/100.000) mentre la più bassa si registra in Lussemburgo ed in Finlandia (1/100.000)¹⁷.

Situazione dello screening in Italia

In Italia, dall'inizio degli anni '70 è iniziato uno screening spontaneo del cervico-carcinoma uterino, per lo più non gratuito, nella popolazione femminile, mediante Pap test. L'utilizzo dello screening cervicale in Italia è stato analizzato¹⁸ dal novembre 1986 all'aprile 1987 in un campione di 27.450 Donne dai 20 ai 79 anni, selezionato in modo da essere rappresentativo dell'intera popolazione italiana. Nell'insieme, circa il 17% delle Donne prese in esame si erano sottoposte a screening cervicale per anno, per un totale di 3,5-4 milioni di esami per anno. La frequenza più elevata si registrava in giovane età, con circa un test di screening ogni quattro donne tra i 30 e i 49 anni, mentre si osservava un declino marcato al di sopra dei 50 anni. I tassi di screening cervicale erano più elevati nelle aree del Nord (22%), dove la mortalità per tumore del collo dell'utero è più bassa, rispetto al Centro (16%) ed al Sud (11%). Inoltre, vi era un forte gradiente sociale positivo sia in riferimento al livello di istruzione che al tipo di occupazione.

Le Donne che si sottopongono meno a Pap-test spontaneo hanno istruzione di scuola elementare, sono disoccupate, del Sud Italia. Poiché 3,5-4 milioni di

Pap-test per anno coprirebbero l'intera popolazione femminile italiana fra i 25 ed i 64 anni sottoposta a screening triennale organizzato, gratuito, con l'80% di adesione, nel 1996 la Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana¹⁹ ha presentato delle Linee-guida per lo screening organizzato. Tali Linee-guida consigliano un Pap-test triennale come test di I livello nelle donne tra i 25 ed i 64 anni su invito del medico di famiglia, la colposcopia è l'esame di II livello; tutta l'organizzazione è sottoposta a controllo di qualità, compreso il II livello e la terapia. Questa, per le lesioni preinvasive cervicali uterine di alto grado, va effettuata in regime di day hospital con interventi escissionali-distruttivi che preservino la fertilità. Ogni passo dello screening va valutato, compreso il trattamento. Uno screening organizzato fallisce se ad una corretta diagnosi non segue un corretto trattamento. Nella città di Torino dal 1992 è in atto uno screening che copre circa l'80% della popolazione coinvolta secondo le Linee-guida nazionali con una adesione allo screening del 40%. L'incidenza a Torino del carcinoma cervicale uterino per 100.000 Donne, standardizzata sulla popolazione mondiale, è passata dall'8,0% del periodo '87-'92 al 6,3% nel periodo 1993-97¹⁵. Le Donne che aderiscono allo screening sono per lo più di bassa cultura e basso livello socio economico. Tale dato caratterizza lo screening rispetto al Pap-test spontaneo triennale

La copertura dell'80% viene raggiunta con le Donne che non aderiscono alla chiamata ma avvertono di fare il Pap-test triennale in altre strutture; esse sono, in genere, più istruite e con maggiori possibilità economiche. L'adesione delle Donne alla pratica del Pap test è indispensabile: infatti, uno dei principi di Wilson e Jungner²⁰ affinché uno screening di popolazione in campo oncologico sia efficiente ed efficace, è infatti che il test proposto sia accettabile per la popolazione. Il successo dei programmi di screening per cervicocarcinoma dipende principalmente dalla partecipazione delle Donne; negli Stati Uniti circa la metà delle Donne che hanno sviluppato un carcinoma non aveva mai fatto un Pap test o lo aveva eseguito più di cinque anni prima. Tali Donne erano delle "emarginate", essendo anziane, povere, prive di copertura assicurativa ed appartenenti a minoranze etniche²¹.

Nel convegno annuale GISCI, tenutosi a Pescara il 13-14 Dicembre 2001, è stata presentata la survey 2001²² dei programmi italiani di screening per cervicocarcinoma. I programmi interessati sono stati 51 che hanno coperto una popolazione di 4.859.384 Donne; l'adesione all'invito (compliance) è stata del

37,9%. Nei 51 programmi solo sei hanno eseguito più di 25.000 Pap test, nove più di 20.000, otto tra 10 e 20.000 e 28 sotto i 10.000. In 12 programmi l'adesione è stata del 23,5% e in 10 programmi l'adesione è stata quasi del 49,6%. Il tasso di invio alla colposcopia è stato per 36/46 programmi inferiore al 4% con un minimo di 0,1% fino ad un massimo dell'8,4%; l'adesione alla colposcopia per HSIL è stata, nella quasi totalità dei programmi, superiore al 90% (indicatore GISCi: accettabile 25 e 90%, desiderabile e 95%)²³. Le diagnosi citologiche sono state nel 76% negative, nel 3% inadeguate (indicatori GISCi: desiderabile <5%, accettabile <7%), nel 18% MCR (Modificazioni Cellulari Reattive), nel 2% ASCUS, nell'1% LSIL, nello 0,2% HSIL e nello 0,02% carcinoma. Gli invii in colposcopia sono stati nel 55% per ASCUS, nel 22% per LSIL, nel 6,5% per HSIL, nello 0,5% per carcinoma e nel 16,1% per altro.

Per ciò che riguarda i tipi di trattamento²⁴ eseguiti in ambito di Screening Italiano, riferisco i primi importanti dati nazionali (importanti proprio perché riguardano tutta l'Italia) riguardanti 1931 trattamenti eseguiti in 37 centri di screening di II livello per 1090 CIN I e 841 CIN II-III. Il CIN I non viene trattato nel 58,4% dei casi, il trattamento è sconosciuto nel 12,8% dei casi, nel 5,9% il trattamento esula dalle normali Linee Guida (ad esempio trattamenti "see and treat" o "uso di acido tricloracetico", ecc.); nel 14,7% dei casi è stata eseguita una escissione con strumenti a radiofrequenza, nel 5,8% una vaporizzazione laser, nell'1,4% una conizzazione chirurgica, nello 0,3% una conizzazione laser ed infine nello 0,7% un'isterectomia (indicatore GISCi per CIN I 0%). Il CIN II-III non viene trattato solo nel 3% dei casi, ha un trattamento sconosciuto nell'11,4% dei casi, ha un trattamento "alternativo" nell'1,7% dei casi; il CIN II-III viene esciso con strumenti a radiofrequenza nel 50,5% dei casi, viene sottoposto a vaporizzazione laser nel 3,6% dei casi, a conizzazione chirurgica nel 15% dei casi, a conizzazione laser nell'8,3% ed infine ad isterectomia nel 6,1% dei casi (indicatore GISCi per CIN II-III <2%).

I dati dell'workshop su "I risultati del programma della Regione Piemonte per il cervicocarcinoma", Torino 18 Dicembre 2002²⁵, si discostano alquanto dai dati nazionali per ciò che riguarda il trattamento della CIN I per un aumento fino al 71,4% di Pazienti non trattate, la presenza nei trattamenti fino al 3% della Diatermocoagulazione e per un 0,5% di trattamenti ignoti e 0,0% di isterectomie.

Per ciò che riguarda i casi CIN II-III la Survey piemontese si discosta significativamente dalla nazionale per un minor numero di escissioni a Radiofrequenza pari al 38,4%, al 0,5% di isterectomie, il 9,2% di Pazienti

non trattate e il 3,2% di Pazienti con trattamento ignoto. Il 23,2% delle Pazienti non è stata ancora trattata a tre mesi di distanza dalla diagnosi.

Per ciò che riguarda la differenza nelle strategie di screening fra Italia e Paesi anglosassoni riguarda soprattutto l'uso di uno Screening "opportunistico" piuttosto che di uno screening organizzato, nonché la frequenza cioè l'intervallo fra i test di screening. La formazione del personale e il Controllo di Qualità del Pap test sono enfatizzati in entrambi i tipi di screening. Includo nei Paesi anglosassoni anche l'India, per avere un esempio di un Paese in via di sviluppo.

In Canada²⁶ la storia dello screening cervicale data da prima del 1960, quando la provincia della British Columbia introdusse un programma di screening per il cancro cervicale. Nel 1973 la Conferenza dei Ministri provinciali della Salute identificò la necessità di avere dei programmi di screening per il cancro cervicale a livello nazionale piuttosto che provinciale ed in seguito il Walton Report²⁷ è stato offerto come supporto allo sviluppo di tale programma. Nel 1980 una Task Force ha raccomandato l'intervallo di screening quinquennale, il miglioramento della qualità e della sensibilità dello screening e atteggiamenti atti a includere le Donne non rispondenti nel programma di screening, notoriamente più a rischio di carcinoma cervicale; ciò nonostante, nel 1989 un Workshop nazionale ha evidenziato che le raccomandazioni non erano state osservate. Altri quattro meeting sono stati tenuti dal Ministero della Sanità Canadese (1990, 1995, 1998 e 2001) al fine di migliorare la situazione generale. Attualmente due province canadesi hanno dei programmi di screening per cancro cervicale ben stabilizzati: la British Columbia e la Nova Scotia; altre quattro province (Alberta, Manitoba, Ontario e Prince Edward Island) stanno raggiungendo l'organizzazione delle due precedenti province. Lo screening con Pap test incomincia a 18 anni o all'inizio della vita sessuale; un secondo Pap test viene prelevato dopo un anno. Se i primi due test sono soddisfacenti e non mostrano anomalie significative le Donne vengono chiamate ogni tre anni fino a 69 anni. Gli LSIL vengono convocati ogni sei mesi per due anni a meno che la lesione non progredisca e venga inviata perciò al II livello (colposcopia). Le lesioni HSIL vengono direttamente inviate in colposcopia; sono escluse dallo screening le Donne vergini e le isterectomizzate per lesioni ben documentate.

In Canada il prelievo viene eseguito dai medici di famiglia e da personale paramedico.

Negli Stati Uniti d'America lo screening è per lo più "opportunistico" anche se ben pubblicizzato; sono stati fatti tentativi di campagne di dépistage (una tantum)²⁸ nei quali viene evidenziata la minor rispondenza delle Donne di razza africana, asiatica ed ispanica rispetto alle Donne bianche nordamericane. Viene segnalato che le Donne anziane aderiscono come le più giovani (circa il 25%). Viene raccomandato l'intervallo di screening annuale perché l'incidenza e la mortalità cumulative sarebbero a loro parere, inferiori con questo intervallo di screening⁶. Questa opinione è in contrasto con intervalli del Pap test più distanziati come avviene in Europa e in Canada.

In Australia²⁹ esiste nel New South Wales un registro dei Pap test che vengono, in genere, eseguiti dai medici di famiglia e personale paramedico. L'NSW Pap test register, attraverso i medici di famiglia, contatta le Donne che non hanno fatto un Pap test ogni due anni, affinché lo eseguano e sottolinea la buona qualità di prelievo e di lettura del suo personale sanitario.

In India, esempio di Paese in via di sviluppo, in cui l'incidenza del carcinoma cervicale è e 45 per 100.000, la WHO³⁰ raccomanda, ed il concetto è estendibile a tutti i Paesi in via di sviluppo, un unico

Pap test nella vita per ogni Donna tra i 35 e i 50 anni preferibilmente intorno ai 45 anni, mentre AB Miller³¹ suggerisce in tali Paesi uno screening con tre scadenze: a 35, 45 e 55 anni.

Nel Regno Unito è stato introdotto un programma nazionale di screening organizzato nel 1988 dal NHS (National Health Science) e negli ultimi cinque anni l'incidenza del carcinoma invasivo è diminuita del 26%; l'adesione al Pap test varia dall'85 al 90%; esso viene prelevato dai medici di famiglia, con cadenza ogni cinque anni e, annualmente, nei laboratori di citologia vengono esaminati 4.500.000 di strisci. Il programma di screening inglese è il primo ad avere proposto indicatori di qualità per lo screening cervicale uterino³².

Di recente in Scozia è stato introdotto uno screening con citologia su strato sottile e tale tipo di screening è attualmente oggetto di valutazione anche in Inghilterra. È stato calcolato un costo aggiuntivo di 4 Sterline (pari circa a 6) per ogni Pap test rispetto al Pap test tradizionale³³. Per gli organizzatori del Programma, lo screening con citologia su strato sottile dovrebbe diminuire l'inadeguatezza del Pap test, le ASCUS (cioè i casi incerti) ed incrementare la Detection Rate della patologia cervicale e al CIN I.

Bibliografia

- Hanselaar A, Task force n°12, Features of successful organized screening programs, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer. Chicago, march 18-22, 2000.
- Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In Magnus K, ed. Trends in cancer incidence. Washington: Hemisphere publishing, 1984.
- Jiménez - Ayala M, Task force n°4: Screening, Screening errors and reporting, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer. Chicago, march 18-22, 2000.
- IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programs. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Brit Med J*, 293:659,1988.
- Coleman D, Day N, Douglas G, Formery E, Lyne E, Philip J, Segnan N, European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *EJC*,29A (suppl.4):51,1993.
- Mody DR, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schenk UG, Stanley MW, Wright RG, Arbyn M, Beccati D, Bishop JW, Callaço LM, Cramer SF, Fitzgerald P, Heinrich J, Jhala NC, Montanari G, Kapla K, Naryshkin S, Suprun HZ: Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytol* 44: 496, 2000.
- Cocchi V, Sintoni C, Carretti D, Sama D, Chiari U, Segala V, Delazer AL, Grilli N, Papaleo R, Ghirardini C, Bucchi L: External quality assurance in cervical vaginal cytology: International agreement in the Emilia Romagna region of Italy. *Acta Cytol* 40: 480, 1996.
- Kaminsky DB: Irreducible error rate. The Pap smear scenario. National Patient safety Foundation, Chicago, 1999.
- Bucchi L, Serafini M, Tumori 78:239,1992.
- Bucchi L, Pierri C, Caprara L, Cortecchia S, De Lillo M, Bondi A, Monitoraggio informatizzato dello screening cervicale integrato. Razionale, metodi ed indicatori di partecipazione. *Pathol*, 96:9,2003.
- Amadori A, De Lillo M, Caprara S, Cortecchia S, Bondi A, Il ThinPrep Pap test nello screening di popolazione. *Pathol*, 94:276,2002.
- Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenue MC, Vielh P, Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 326:1,2003.
- Conti E.M.S., Ramazzotti V., I tumori del collo e del corpo dell'utero, in Zanetti R., Crosignani P.(eds.), Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori: 1983-1987, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Associazione Italiana di Epidemiologia, Torino, 1992.
- Levi F., Maisonneuve P., Filiberti R., La Vecchia C., Boyle P., Cancer Incidence and Mortality in Europe, *Soz Praeventivmed*, 34, Suppl. 2: 3, 1982.
- Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (eds.), Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori: 1993-1998. Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
- La Vecchia C., Decarli A., Negri E., Andamenti temporali nella mortalità per tumori, *The Practitioner Edizione Italiana* 80:123, 1985.
- Hanselaar A. Task Force n.12: Features of successful organized screening programs, International Consensus Conference on Fight Against Cervical Cancer, Chicago, march 18-22, 2000.
- Ferraroni M., La Vecchia C., Pagano R., Negri E., Parazzini F., Decarli A., Pattern of cervical screening utilization in Italy, in *Tumori*, 75: 420, 1989
- Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche" concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1 Giugno 1996.
- Wilson JMG, Junger G, Principles and practice of screening for disease, *Public Health Papers*: 34. Geneva: WHO, 1968.
- Wright T, International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer. Chicago, IL, USA March 18-22,2000.
- Anghinoni E, Indicatori di processo nei programmi di screening organizzati italiani: dati preliminari della survey 2001. Convegno annuale GISCI, Pescara 13-14 Dicembre 2001.
- Ronco G, Zappa M, Naldoni C, Iossa A, Bonino F, Anghinoni E, Dalla Palma P, Maggino T, Vettorazzi M, Segnan N, Indicatori e Standard per la valutazione del processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero, supplemento a *Epi Prev*,2,1999.
- Fantin GP, I dati della survey nazionale su trattamenti delle lesioni screen detected. Convegno annuale GISCI, Pescara 13-14 Dicembre 2001.
- Volante R, Attività di Quality Assurance per la diagnosi in colposcopia ed il trattamento. Workshop del programma della regione Piemonte per il cervicocarcinoma. Torino, 18 Dicembre 2002.
- Cervical cancer Screening in Canada:1998 Surveillance Report. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccsic-dccuac/chap_3_e.html
- Walton RJ, Allen HH, Anderson GH, Boyes DA, Blanchet M, Carmichael J, Gellman DD, Hill GB, Miller AB, Thompson DW, Kassirer E. Le dépistage du cancer du col utérin: Synthèse du Group de travail canadien. *L'union médicale du Canada*, 11:856,1982.
- Lawson HW, Lee NC, Thames SF, Henson R, Miller DS, Cervical Cancer Screening Among Low-Income Women: Results of a National Screening Program, 1991-1995. *Obstet Gynecol* 92:745,1998.
- Pap Smear Screening in NSW. http://www.health.nsw.gov.au/public-health/pdf/pap_fs.pdf.
- WHO: Control of cancer uteri. *WHO Bulletin* 64:607,1986.
- Miller AB, International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer. Chicago, IL, USA March 18-22,2000.
- Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication n° 3 January 1996.
- Scottish Cervical Screening Programme, Studio di fattibilità dello Screening Group sull'introduzione della citologia su strato sottile, Gennaio 2002. *Pathol* 94:156,2002.