

## Presentazione

*Negli ultimi anni, l'affermarsi della medicina basata sulle prove e la necessità di razionalizzare e rendere utilizzabile per le decisioni cliniche la grande quantità di nuove conoscenze prodotte in campo medico e biologico (con una inevitabile e notevole variabilità di erogazione di prestazioni sanitarie) ha fatto avvertire anche nel nostro paese la necessità di disporre di strumenti per promuovere l'appropriatezza e l'efficacia degli interventi ed un uso più razionale delle risorse.*

*Al fine di garantire la produzione di linee-guida improntate ad una metodologia rigorosa e aggiornata, l'ASSR e l'ISS hanno recentemente pubblicato un manuale metodologico su "Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica".*

*Queste linee-guida su "Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto" sono state elaborate secondo le indicazioni del manuale metodologico e ne rappresentano il primo prodotto.*

*La scelta di questa patologia è stata dettata dalla sua diffusione (circa 30.000 nuovi casi di carcinoma coloretale l'anno) e gravità (15.000 morti l'anno), ma soprattutto dalla dimostrata elevatissima efficacia dei programmi di screening organizzato e degli interventi di prevenzione secondaria che rappresentano al momento l'unico strumento per ridurre non solo la mortalità, ma anche l'incidenza della neoplasia. Proprio per questi due aspetti è dedicato ampio ed approfondito spazio nel manuale, in un'ottica di privilegio e promozione di una cultura della prevenzione come strumento portante della moderna medicina e dell'impianto degli interventi del SSN.*

*Nell'auspicare un'ampia diffusione di queste linee-guida, come strumento per la promozione di prestazioni diagnostico-terapeutiche di provata qualità ed efficacia, si ritiene opportuno sottolineare la loro importanza anche nella formazione professionale degli operatori sanitari coinvolti a vario titolo nella prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei tumori e come strumento di supporto alle decisioni di amministratori e politici in ambito sanitario.*

*Ringrazio vivamente tutti coloro che, dimostrando profonda competenza scientifica e sensibilità sociale, hanno contribuito all'elaborazione di questo manuale.*

Il Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali  
Laura Pellegrini



Questo manuale é stato prodotto da un Gruppo di lavoro istituito presso l'Agencia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR).

Hanno collaborato

Giorgio Arcangeli	Direttore del Dipartimento di Oncologia medica Istituto "Regina Elena" Roma
Giovanna Baraldi	Esperto in Economia Sanitaria. Direttore Fondazione "Villa Maria" Milano (ONLUS)
Franco Bazoli	Professore Ordinario Gastroenterologia Università di Bologna (SIGE)
Lucio Bertario	Epidemiologo Istituto Nazionale Tumori, Milano
Piero Borgia	Esperto epidemiologia ASP Regione Lazio
Renzo Caprilli	Professore Ordinario Gastroenterologia Università "La Sapienza " Roma
Lucio Capurso	Direttore Dipartimento Gastroenterologia & Medicina Interna Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri" Roma (con funzioni di coordinatore)
Bruno Cola	Direttore II Clinica Chirurgica, Università di Bologna
Massimo Crespi	Direttore Centro Prevenzione Tumori, Istituto Regina Elena Roma (con funzioni di vice-coordinatore)
Claudio Cricelli	Presidente Società Italiana Medicina Generale (SIMG), Firenze
Ercole De Masi	Presidente Società Italiana Endoscopia Digestiva (SIED), Roma
Giovanni Gasbarrini	Professore Ordinario Medicina Interna, Università Cattolica "Sacro Cuore" Roma
Massimo Gion	Direttore Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore Ospedale Civile Venezia, AULSS 12 Veneziana
G. Battista Grassi	Direttore Dipartimento Oncologia, Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri" Roma
Roberto Labianca	Direttore UOC Oncologia Medica, Ospedali Riuniti, Bergamo
Gino Luporini	Direttore Divisione Oncologia Medica, Ospedale "Carlo Borromeo" Milano (Presidente FISM)
Giorgio Minoli	Direttore UOC Gastroenterologia Ospedale "Valduce" Como
Silvio Monfardini	Direttore UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Padova
Franco Pacini	Presidente Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri (AIGO) – Direttore UOC

	Gastroenterologia, Ospedale“ Careggi “ Firenze (con funzioni di vice-coordinatore)
Vincenzo Pezzangora	Direttore Dipartimento Chirurgia AULSS 12 Veneziana Presidio Ospedaliero Mestre
Bruno Rusticali	Coordinatore linee guida dell’ASSR
Pasquale Spinelli	Direttore Servizio Endoscopia, Istituto Nazionale Tumori, Milano
Arduino Verdecchia	Direttore del Reparto “Indicatori per la sorveglianza sanitaria” del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell’ISS
Marco Zappa	Unità Epidemiologia Clinica e Descrittiva, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
Antonella Cavallo	Segretaria del Gruppo di lavoro - ASSR

#### Ringraziamenti

Si ringraziano per aver partecipato alla redazione del testo: Carlo Aschele, Paolo Balistreri, Marco Catarci, Luigi Coppola, Arturo Federici, Maurizio Koch, Tiziana Magnanti, Maurizio Meregalli, Enzo Ubaldi, Piero Vernia.

Un ringraziamento particolare, per la revisione finale del testo, a Daniele Lisi dell’ISS e, per l’editing, a Dario Fella dell’ASSR.

## Indice

Introduzione.....	9
1. Epidemiologia dei tumori del colon-retto.....	13
2. Definizione di screening, sorveglianza, case finding e rationale dello screening.....	17
3. Fattori di rischio .....	19
4. Tests di screening .....	27
5. Diagnosi e caratterizzazione.....	47
6. Terapia .....	61
7. Morfologia del cancro del colon-retto (CCR).....	77
8. Follow-up post-chirurgico.....	83
Allegato 1: Programmi di screening e case finding. Analisi di due diverse strategie .....	89
Allegato 2: Sistema informativo per gli screening. Criteri di buona qualità.....	93
Allegato 3: Raccomandazioni per il medico di medicina generale per una accurata anamnesi di rischio .....	97
Allegato 4: Comparazione fra test al guaiaco e test immunologici per il sangue occulto fecale .....	101
Allegato 5: Genetica e test genetici nelle sindromi ereditarie a rischio aumentato di CCR.....	105
Allegato 6: Stima del numero di colonscopie indotte dai programmi di screening per i Centri di Endoscopia Digestiva.....	111
Allegato 7: Implementazione della Linea Guida .....	113
Allegato 8: Il supporto nutrizionale nel malato con CCR.....	123



## Abbreviazioni

ACG	American College of Gastroenterology
AFAP	Attenuated FAP
CCR	Cancro Colon Retto
CDC	Clisma doppio contrasto
CEA	Antigene Carcino Embrionario
CS	Colonscopia
CSGE	Confirmational Sensitive Gel Electrophoresis
FAP	Poliposi Familiare Adenomatosa
HPNCC	Cancro colon retto ereditario non su polipo
HO	Hemoccult II
HOS	Hemoccult II Senza
Hsel	Hemeselect
IBD	Malattie Infiammatorie Intestinali
IVPS	Test di sintesi proteica "in vitro"
LG	Linea Guida
MDC	Mezzo di Contrasto
MMG	Medico Medicina Generale
MMRS	Mismatch-repair system
MSI	Microsatellite instability
MSI-H	Tumori ad alta instabilità
MSI-L	Tumori a bassa instabilità
MSS	Tumori Stabili
NAS	Non Altrimenti Specificato
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDT	Photo Dynamic Therapy
PTT	Protein Truncation Test
RCT	Trials Clinico Randomizzato
RCU	Rettocolite Ulcerosa
RM	Risonanza Magnetica
SDO	Scheda Dimissione Ospedaliera
SI	Sistema Informativo
SOF	Sangue Occulto Feci (test per il )
SS	Sigmoidoscopia
SSCP	Single-stranded conformation polymorphism





## Introduzione

Le Linee Guida sono “raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della Letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”<sup>(1)</sup>.

Questa definizione definisce peraltro le differenze con altri strumenti gestionali, come i *protocolli*, che sono schemi di comportamento pre-definiti e vincolanti utilizzati, ad esempio, nel corso di sperimentazioni cliniche ed i *profili di cura* o *percorsi diagnostico-terapeutici* che sono gli adattamenti delle Linee Guida alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche organizzative e gestionali.

Le Linee guida nascono quindi per:

- garantire l'appropriatezza degli interventi
- ridurre al minimo la variabilità decisionali in clinica
- equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale
- essere *basate sull'evidenza*.

I requisiti per lo sviluppo e l'applicabilità di una Linea Guida *Evidence-Based* <sup>(2)</sup> sono:

- la *conoscenza* delle migliori prove scientifiche disponibili
- la *dichiarazione esplicita* su i Livelli di Evidenza (Levels of Evidence) e la importanza/rilevanza/adattabilità/priorità della loro implementazione (Strength of recommendation)
- il *ricorso metodologico* a revisioni sistematiche (da aggiornare se già disponibili da avviare ex novo se non disponibili) o dell'aggiornamento di Linee Guida
- basate su prove di efficacia già prodotte da altri Gruppi o Agenzie)
- la *multidisciplinarietà* della redazione con il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari interessati
- la *esplicitazione* delle alternative di trattamento
- la *flessibilità ed adattabilità* alle diverse situazioni locali
- la *regolarità* dell'aggiornamento
- la *chiarezza* del linguaggio
- la *esplicitazione di indicatori* di monitoraggio della effettiva applicazione che permettano una attività di audit clinico.

Nel definire gli indicatori si deve considerare:

- la loro rilevanza clinico-epidemiologica
- la rilevanza per gli operatori che dovranno applicare la raccomandazione
- la fattibilità dei cambiamenti richiesti
- la disponibilità dei dati per misurare l'indicatore

## Bibliografia

1. Field MJ, Lohr KN (eds). Guidelines for clinical practice: from development to use. 1992 Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC
2. PNLG. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico. ISS & ASSR, Roma 2002
3. Agence Nationale d'Accréditation en Santé. Les Conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris, ANDEM 1990
4. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A: Practice guidelines developed by speciality societies: the need for a critical appraisal. Lancet 2000, 355, 103-106)
5. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshew J: Developing guidelines.
6. BMJ 1999, 318, 593-596



## Grading delle raccomandazioni

Esistono diversi schemi per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche. E' attualmente allo studio a livello internazionale uno schema unico, anche se i diversi metodi ed i diversi approcci risultano difficilmente riconducibili ad un unico sistema di valutazione.

Nella redazione di questa Linea Guida é stato adottato uno schema italiano sviluppato dal CeVEAS, Centro per la Valutazione dell'Efficacia nell'Assistenza Sanitaria, riportato dal "PNLG. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ISS & ASSR, Roma 2002".

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico é fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non é raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A,B,C,D,E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e l'impatto della procedura.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

Questa Linea Guida é stata completata nel giugno 2002  
L'aggiornamento é previsto per il giugno 2004

# 1. Epidemiologia dei tumori del colon-retto

## La dimensione del problema

Il termine “tumori del colon-retto” comprende le neoplasie del colon (ICD-9 153), e quelli del retto, della giunzione retto-sigmoidea e dell'ano (ICD-9 154).

Nel 1997 è stato stimato che nell'Unione Europea siano stati diagnosticati 220.973 nuovi casi (114.106 fra i maschi e 106.867 fra le femmine) di tumore colo-rettale mentre 110.921 soggetti (55.791 maschi e 55.130 femmine) sono deceduti per questa causa <sup>1</sup>. I dati relativi ai vari paesi sono esposti nella tabella 2.1.

Tabella 2.1 Cancro del colon-retto in Europa (1997)

POPOLAZIONE	INCIDENZA			MORTALITÀ		
	<u>Maschi 114.106 - Femmine 106.867</u>			<u>Maschi 55.791 - Femmine 55.130</u>		
	CASI	ASR (E)*	ASR (W)*	DECESSI	ASR (E)*	ASR (W)*
Unione Europea	220.973	45,15	29,99	110.921	21,48	13,68
Austria	5.022	49,60	33,12	2.586	24,12	15,35
Belgio	6.204	46,08	30,45	3.106	21,94	13,88
Danimarca	3.486	52,21	34,83	2.150	30,69	19,81
Finlandia	2.075	33,35	22,55	984	15,01	9,53
Francia	32.956	43,32	28,73	16.134	19,70	12,43
Germania	56.040	50,78	33,45	29.767	25,84	16,36
Grecia	3.416	24,49	16,08	1.620	11,14	7,02
Irlanda	1.847	52,75	35,26	971	26,78	17,38
Italia	35.185	44,16	29,46	16.126	19,21	12,32
Lussemburgo	244	48,66	31,81	133	25,29	15,78
Olanda	8.897	49,99	33,43	4.274	22,89	14,52
Portogallo	5.549	46,47	31,23	2.706	21,78	14,01
Spagna	20.688	42,16	28,40	10.639	20,16	12,88
Svezia	5.046	39,77	26,37	2.395	17,33	11,03
Regno Unito	34.318	44,95	29,82	17.330	21,62	13,89

\* Tasso standardizzato per età su popolazione europea (E) o mondiale (W)  
IARC – EUCCAN Cancer Incidence

E' stato inoltre stimato che la prevalenza del CCR in Europa a 5 anni fosse di 657.000 casi.

Nelle statistiche di mortalità i tumori del colon-retto risultano al secondo posto per frequenza sia tra i maschi, dopo il polmone, che tra le femmine, dopo la mammella (stime anno 1997). Rispetto al totale dei tumori, quelli del colon-retto rappresentano il 12,9% fra i maschi e il 13,6 % fra le femmine. Anche in termini di decessi i tumori colo-rettali occupano la seconda posizione per importanza sia fra i maschi sia fra le femmine, rappresentando rispettivamente il 8,8% e il 10,7% del totale dei decessi per neoplasia <sup>1</sup>.

I tassi standardizzati (popolazione mondiale) pongono l'Italia, rispetto agli altri paesi europei, a livelli medio-bassi sia per l'incidenza (29,46 casi/100.000/anno), che per la mortalità (12,32 decessi/100.000/anno)<sup>1</sup>. Il cancro del colon-retto (CCR) in Italia ha una prevalenza stimata al 1992 di 213,5/100.000 per il colon e di 110.6/100,000 per il retto, con un'incidenza annuale rispettivamente di 40 e 22/100.000 <sup>2</sup>.

L'andamento dell'incidenza, dal 1970 al 2006 (stimata) mostra un costante incremento in tutti i paesi Europei (*R. Capocaccia, A. Verdecchia The EUROPREVAL project. Final report 2001*), mentre negli Stati Uniti c'è stata una tendenza al ribasso a partire dal 1985 <sup>3</sup>. Queste differenze possono essere parzialmente spiegate dalla diffusione delle procedure endoscopiche (colonscopia) con la contemporanea rimozione delle lesioni precancerose, i polipi adenomatosi. In effetti, dal recente studio di Lieberman *et al*, si evidenzia come tra i 17.732 soggetti a medio rischio invitati a sottoporsi a screening mediante colonscopia, il 36,6% aveva già effettuato un esame del colon nei dieci anni precedenti <sup>4</sup>. In più, negli Stati Uniti si è osservata una diminuzione della mortalità a partire dal 1974 <sup>3</sup>, mentre in Europa la mortalità è sostanzialmente stabile dal 1985 (*R. Capocaccia, A. Verdecchia The EUROPREVAL project. Final report 2001*).

L'andamento dell'incidenza del CCR rispetto all'età segue la curva tipica della maggioranza delle neoplasie, con un incremento crescente all'aumentare dell'età. Infatti le diagnosi sono sporadiche nelle età giovanili, le frequenze diventano dell'ordine di 50 casi ogni 100.000 abitanti/anno fra i 30 ed i 50 anni, aumentano a 100 fra 50 e 70 anni ed arrivano a circa 250 nelle età più avanzate. I tassi d'incidenza risultano simili tra i due sessi fino a circa 45 anni, successivamente la curva per i maschi presenta un incremento più ripido e raggiunge valori più elevati rispetto a quella delle femmine.

La stima italiana della sopravvivenza relativa (corretta per la quota di mortalità dovuta ad altre cause) indica una quota di sopravvissuti del 66%, 52% e 47% per il colon e del 72%, 51% e 43% per il retto, rispettivamente ad uno, tre e cinque anni dalla diagnosi, senza sostanziali differenze nei due sessi. I dati italiani di sopravvivenza a cinque anni si pongono nella media di quelli europei, che variano dai valori più elevati osservati nei paesi nordici, Danimarca esclusa, ai più bassi osservati in Danimarca, UK e nei paesi dell'Europa dell'Est <sup>5 6</sup>.

Nell'ambito dell'Italia le informazioni sulla frequenza della patologia tumorale sono disponibili ad opera dei Registri Tumori di popolazione, variamente dislocati sul territorio, con una prevalenza maggiore nelle aree settentrionali. Un confronto geografico indica, sia per i maschi che per le femmine, tassi d'incidenza più elevati nelle aree del centro-nord rispetto a quelle meridionali <sup>7 8</sup>.

Appare evidente un'incidenza e mortalità lievemente superiore nel sesso femminile, in cui il CCR, sia primitivo che recidivo, può assumere particolare gravità nei casi d'invasione degli organi genitali; possono essere interessate l'utero, la vagina, le ovaie con necessità d'interventi chirurgici molto impegnativi e sopravvivenza a 5 anni non superiore al 50%. Il rischio cumulativo di ammalarsi in Italia di CCR entro i 75 anni è del 4% per i maschi e del 5% per le femmine.

Il confronto dei dati d'incidenza 1988-92 rispetto a quelli del quinquennio precedente indica una tendenza generalmente diffusa ad un leggero incremento dei tassi <sup>8</sup>.

Nell'ambito dei Registri Tumori Italiani i tassi (standardizzati/popolazione mondiale) più elevati si osservano per i maschi a Trieste (49,5/100.000/anno) e Varese (43,1) e per le femmine a Firenze (29,7), Romagna (27,3) e Genova (27,2) <sup>7</sup>.

Per quanto riguarda la mortalità per CCR questa vede, come già accennato, una costante diminuzione negli USA dalla metà degli anni ottanta; questo trend in diminuzione sembra accentuarsi in anni recenti <sup>4</sup>. Quest'andamento in diminuzione sembra trovare conferma anche in alcune aree italiane dall'inizio degli anni novanta<sup>9</sup>. Appare evidente una maggiore incidenza e mortalità nel sesso femminile in cui il CCR, sia primitivo che recidivo, può assumere particolare gravità nei casi di invasione degli organi genitali (utero, ovaie, vagina) con necessità di interventi chirurgici molto impegnativi e sopravvivenza a 5 anni non superiore al 50%.

Tra i tumori colo-rettali per i quali è disponibile una conferma istologica, la maggioranza è rappresentata da adenocarcinomi, mentre meno dell'1% sono rappresentati da carcinoidi, da sarcomi e da melanomi <sup>7</sup>.

Tra gli oltre 40.000 casi di tumore colo-rettale incidenti raccolti dai Registri italiani fra il 1993 ed il 1997, il 68% erano insorti nel colon e il 32% nel retto. Tra i primi, il 31% aveva insorgenza nel colon prossimale (cieco, appendice, ascendente, flessura epatica, trasverso) e 47% nel colon distale (flessura splenica, discendente, sigma), oltre ad un 22% a sottosede non specificata <sup>7</sup>.

Per quanto riguarda l'epidemiologia di quelli che sono ormai riconosciuti come precursori tumorali, cioè gli adenomi ad alto rischio (Tabella 2.2), i dati sono molto più incerti in quanto tale patologia è normalmente asintomatica e si rileva soltanto in occasione di esami endoscopici; fino ad oggi, inoltre, scarse sono state le popolazioni non sintomatiche sottoposte ad esame endoscopico. In una casistica statunitense il 9,5% di 3121 (per il 97% uomini) soggetti asintomatici, anche se probabilmente selezionati, sottoposti a colonscopia (età media 63 anni) sono risultati portatori di un adenoma ad alto rischio, così come definito nella tabella 2; il 69,3% di questi era localizzato distalmente alla flessura splenica <sup>4</sup>.

#### Tabella 2.2 Definizione di adenoma ad "alto rischio" (advanced colonic neoplasia)

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. diametro &gt; 10 mm</li><li>2. almeno il 25% di componente villosa</li><li>3. displasia di grado elevato (che comprende anche le dizioni di carcinoma intramucoso o "in situ")</li><li>4. cancro invasivo (che ha superato le muscolaris mucosae)</li></ol> |
|--|

## Terminologia e definizioni in epidemiologia

Incidenza	Nuovi casi di malattia osservati in un determinato periodo di tempo (anno, mese, settimana). Importante per malattie con insorgenza e decorso acuti.
Prevalenza	Numero dei casi presenti in un determinato momento. Adatta a studiare le malattie a decorso cronico-prolungato
Tasso standardizzato	<p>Il <i>tasso grezzo</i> costituisce una stima del rischio di malattia e si compone di tre elementi essenziali:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) popolazione esposta al “rischio” di manifestare un certo evento</li><li>b) un intervallo di tempo nel quale viene misurato il tasso</li><li>c) il numero di eventi che si sviluppano nella popolazione durante il periodo di tempo scelto</li></ul> <p>I tassi grezzi così calcolati subiscono però l'effetto della struttura per età delle rispettive popolazioni. Si ricorre allora alla <i>standardizzazione</i>, che permette di calcolare tassi corretti per l'età ricorrendo ad una popolazione standard, o di riferimento, (Italiana, Europea, Mondiale, specifica, ecc.) per quelle variabili demografiche non considerate “di disturbo”.</p> <p>Solo operando con tassi standardizzati è possibile confrontare correttamente paesi con diversa struttura di popolazione (ad es. Italia e Grecia).</p>
Rischio cumulativo	Probabilità complessiva di sviluppare la malattia nel periodo considerato
Bias	Fattori confondenti che possono alterare i risultati, in gran parte evitabili con una buona pianificazione dello studio.

---

## Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Sankila R and Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press, 1999. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm> Last updated on 17/01/2002.
2. Berrino F and The ITAPREVAL working group. Cancer prevalence in Italy. Tumori 1999; 85: 328-329
3. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results - U.S. Department of Health and Human Services – National Cancer Institute - April 2000
4. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. New England Journal of Medicine 2000; 343: 162-168
5. Coebergh JWW, Sant M, Berrino F, et al. Survival of adult cancer patients in Europe diagnosed from 1978-1989: The EUROCARE II Study. European Journal of Cancer 1998; 34 (14): 2176 – 2183.
6. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, et al. Comparisons of colon cancer survival among European countries: the EUROCARE study. Int J Cancer 1995; 63: 43 - 48
7. Rosso S, Casella C, Crocetti E, et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori. Epidemiologia e Prevenzione 2001; 25 (3): 90 – 113.
8. Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, et al. (eds) Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori, volume terzo: 1993 – 1998. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2002
9. Regione Toscana, area extradipartimentale Statistica. CSPO registro di mortalità regionale. Morti per causa, anno 1998, Firenze. Informazioni statistiche, Aprile 2001



## 2. Definizioni di screening, sorveglianza, case finding e razionale dello screening.

### 2.1 Definizioni

Lo **screening** è un programma organizzato di diagnosi precoce condotto su una popolazione asintomatica, che viene attivamente invitata ad effettuare un esame. Attraverso uno screening si vuole identificare una malattia in fase precoce perché, tanto più è precoce la diagnosi, tanto più è probabile riuscire a modificare la storia naturale della malattia attraverso un trattamento efficace.

Per **case finding** s'intende lo screening dei soggetti che afferiscono al Medico di Medicina Generale (MMG) o ad una qualsiasi struttura sanitaria per sintomi o condizioni non in rapporto con il cancro colo-rettale.

Per una discussione più di dettaglio di queste definizioni, vedi **allegato 1** "Programmi di screening e case finding – analisi di due diverse strategie".

I criteri di buona qualità per un efficiente sistema informativo di uno screening sono discussi in dettaglio nell'**allegato 2** "Sistema informativo per gli screening: criteri di buona qualità".

Per **sorveglianza** s'intende il monitoraggio di coloro che hanno avuto precedenti diagnosi di malattie neoplastiche o pre-neoplastiche del colon o in cui è stata identificata una condizione di rischio aumentato (vedi **allegato 3** "Raccomandazioni per il Medico di Medicina Generale per un'accurata anamnesi di rischio").

### 2.2 Razionale

Il razionale di uno screening oncologico è basato sulle seguenti considerazioni:

- 1) la malattia che si vuole identificare è un problema di salute pubblica che coinvolge un elevato numero di persone;
- 2) esistono lesioni pre-cancerose e/o stadi precoci nel corso dello sviluppo della malattia che è possibile diagnosticare;
- 3) il trattamento terapeutico effettuato durante lo stadio precoce della malattia comporta vantaggi (diminuzione della mortalità e/o dell'incidenza e riduzione dei costi) rispetto al trattamento in uno stadio più tardivo; il test da utilizzare deve essere accettabile dalla popolazione, innocuo, facile da eseguire, ripetibile ed economico;
- 5) esistano strutture sanitarie qualificate in grado di effettuare la diagnosi e la terapia.

Lo screening del carcinoma colo-rettale risponde a tutti questi criteri perché:

- 1) è il secondo tumore in termini d'incidenza e la prima causa di morte nei non fumatori per entrambi i sessi;
- 2) esiste una lesione precancerosa che è l'adenoma, la cui asportazione interrompe la sequenza adenoma-carcinoma e quindi diminuisce la mortalità e l'incidenza. La riduzione della mortalità osservata principalmente negli USA potrebbe infatti, come abbiamo detto, essere stata determinata da: a) diagnosi ad uno stadio precoce; b) rimozione dei polipi adenomatosi. Ciò è conseguenza di un diffuso impiego della

colonscopia e della polipectomia. In effetti è stato dimostrato che la rimozione degli adenomi riduce significativamente l'incidenza, e quindi la mortalità del CCR <sup>1 2 3</sup>;

- 3) una lesione maligna, se individuata in uno stadio precoce, può essere trattata in modo radicale con l'intervento chirurgico, con un'elevata sopravvivenza: la sopravvivenza a 5 anni è infatti strettamente correlata allo stadio: il 90% allo stadio A di Dukes, il 50-60% allo stadio B, circa il 35% allo stadio C1 e meno del 10-15% allo stadio C2;
- 4) i test per la ricerca di sangue occulto fecale hanno dimostrato caratteristiche d'impiego idonee allo screening; sono inoltre disponibili metodiche diagnostiche collaudate ed efficienti nell'individuare sia gli adenomi sia i carcinomi.

Studi clinici randomizzati e caso controllo hanno dimostrato che un programma di screening è in grado di ridurre l'incidenza ed in maggior misura la mortalità per cancro colo-rettale; l'efficacia varia dal 15 al oltre il 30% in relazione alla metodica utilizzata. I benefici dello screening sono superiori ai danni (costi e complicanze) <sup>4</sup>.

- 5) in Italia, su tutto il territorio nazionale, sono presenti strutture di riferimento in grado di assicurare livelli ottimali di trattamento.

---

## Bibliografia

1. Winawer SJ, Zauber AG, Nah Ho M, et al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *New England Journal of Medicine* 1993; 329 (27): 1977-1981
2. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, and the Italian Multicenter Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *GUT* 2001; 48 (6): 812-815
3. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1603-1607
4. Winawer SJ, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594 - 642.

### 3. Fattori di rischio

#### 3.1 Rischio Generico

Per soggetti a rischio generico s'intendono quelle persone che non manifestano segni o sintomi suggestivi per cancro del colon-retto (rettorragie, recenti modifiche dell'alvo, tenesmo, senso d'incompleto svuotamento, stipsi di recente insorgenza, perdita di peso superiore al 10 % del proprio body mass index senza modifiche dell'alimentazione) e che non hanno fattori di rischio genetico o familiare.

Il rischio generico per cancro colo-rettale in Italia è valutato, in termini di rischio cumulativo, in circa il 6% ed è sostanzialmente correlato all'età. Il cancro colo-rettale comincia, infatti, ad essere rilevante a 50 anni (raro fino ai 40 anni ove spesso è associato ad una componente genetica), aumenta progressivamente fino a raggiungere il picco verso i 70 anni (età media d'insorgenza 68 anni) con uno spostamento graduale dai tratti distali ai tratti prossimali del colon.

Per rischio generico s'intende quindi il rischio relativo ad una popolazione con età superiore a 50 anni, che non ha altri fattori di rischio oltre all'età stessa.

Negli USA il rischio cumulativo di sviluppare il cancro del colon è del 6%<sup>1</sup> senza apprezzabili differenze fra i due sessi, con una mortalità del 50%. In Francia il rischio generico di presentare un cancro colo-rettale prima di 75 anni è stimato nel 3.5%<sup>2 3</sup>.

La tabella 3.1 riporta il rischio cumulativo in relazione all'età, in assenza di altri fattori di rischio ed in assenza di sintomi.

Tabella 3.1 Rischio cumulativo in soggetti asintomatici

Età del soggetto	Rischio di ammalare di CCR entro i prossimi			
	5 anni	10 anni	15 anni	20 anni
30 anni	1 /7000	1/2000	1/700	1/350
40 anni	1/1200	1/400	1/200	1/90
50 anni	1/300	1/100	1/50	1/30
60 anni	1/100	1/50	1/30	1/20
70 anni	1/65	1/30	1/20	1/15
80 anni	1/50	1/25		

#### 3.2 Rischio aumentato

Sono stati identificati diversi gruppi di soggetti con un rischio aumentato rispetto al rischio generico (vedi Tabella 3.2).

Tabella 3.2 Fattori di rischio aumentato per CCR

<b>Rischio per sindromi ereditarie</b>	
Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)	(100%)
Cancro colo-rettale ereditario non-poliposico (HNPCC)	>80%
<b>Rischio familiare</b>	
un familiare di 1° grado con CCR	rischio aumentato di 2-3 volte
due familiari di 1° grado con CCR	rischio aumentato di 3-4 volte
un familiare di 1° grado con CCR diagnosticato ad età < 50 anni:	rischio aumentato di 3-4 volte
un familiare di 2° o 3° grado con CCR:	rischio aumentato di ~ 1.5 volte
due familiari di secondo grado con CCR:	rischio aumentato di ~2-3 volte
un familiare di 1° grado con un polipo adenomatoso	rischio aumentato di ~ 2 volte
<b>Altre condizioni di rischio aumentato</b>	
Malattie infiammatorie intestinali	
Malattia di Crohn	(5-10%)
Colite ulcerosa	(34% dopo 30 anni di pancolite)
<b>Storia personale di polipi adenomatosi e di cancro colo-rettale:</b>	
Rischio aumentato, non quantificabile (rientrano nei protocolli di sorveglianza)	

### 3.2.1 Sindromi ereditarie

Le sindromi ereditarie sono rappresentate principalmente dalla Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) e dal Cancro Colo-rettale Non-Poliposico Ereditario (HNPCC). Queste sindromi sono responsabili di una piccola parte dei tumori maligni colo-rettali (3-6 %). Vengono definite ereditarie in quanto il paziente eredita una mutazione in un gene chiave dei processi di regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare o di riparazione delle mutazioni che normalmente avvengono nel genoma umano. La conoscenza delle mutazioni trasmesse ha fornito la possibilità di ideare test genetici, capaci di identificare precocemente il portatore, aggiungendo nuovi elementi decisionali nelle strategie di prevenzione, diagnosi precoce e terapia.

#### ***Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)***

La FAP è una sindrome genetica ereditata in modo autosomico dominante, causata dalla mutazione germinale a carico del gene APC; è caratterizzata dall'insorgenza in giovane età di centinaia, migliaia di polipi adenomatosi nel colon-retto, con inevitabile evoluzione in senso carcinomatoso. I polipi possono insorgere anche nel tratto

gastrointestinale superiore. I polipi del fondo gastrico sono in genere piccoli, multipli ed iperplastici, senza alcun rischio di progredire verso la malignità. Il 40-90% dei pazienti, comunque, possono avere polipi adenomatosi a livello dell'antro gastrico, del duodeno, della regione peri-ampullare o anche nell'ileo terminale. Il rischio relativo di evoluzione carcinomatosa dei polipi adenomatosi duodenali, soprattutto della regione peri-ampullare, è notevolmente aumentato. Tumori maligni possono svilupparsi, inoltre, nel fegato, tiroide, albero biliare, pancreas ed encefalo.

Accanto alle manifestazioni intestinali, i pazienti possono presentare anche manifestazioni extra-intestinali (osteomi mandibolari, ipertrofia pigmentaria retinica congenita, cisti dermoidi, pigmentazioni muco-cutanee).

I pazienti portatori del gene mutato e i familiari per i quali non è stato possibile definire lo stato di portatore, devono sottoporsi ad una sigmoidoscopia ogni 1-2 anni, a partire dai 10-12 anni di età, riducendo la frequenza al passare di ogni decade. Dopo i 50 anni, si consiglia di seguire le raccomandazioni valide per gli individui con rischio generico.

Viene inoltre consigliata una esofago-gastro-duodenoscopia ogni 6 mesi-4 anni, a seconda del diametro totale delle lesioni polipose.

L'epatoblastoma si verifica in 1/150 pazienti portatori del gene APC mutato, intorno al quinto anno di età, per questo motivo si raccomandano il periodico dosaggio di  $\alpha$ -FP e l'esecuzione di ecografie addominali.

### ***Cancro Colo-rettale Non-Poliposico Ereditario (HNPCC)***

La HNPCC è una sindrome genetica ereditata in modo autosomico dominante, caratterizzata da una forte predisposizione a sviluppare cancro colo-rettale in età adulta. Questa sindrome si sviluppa in seguito ad una mutazione germinale dei geni che formano il *mismatch-repair system* (MMRS).

Sono stati proposti dei criteri clinici per individuare i pazienti affetti, noti come i criteri di Amsterdam. Questi criteri consistono nella presenza nella stessa famiglia di tre parenti di primo grado con cancro colo-rettale, distribuiti in due generazioni, con almeno un caso diagnosticato prima dei 50 anni. Recentemente, questi criteri sono stati revisionati, includendo la possibilità, come unica manifestazione, della comparsa di tumori a localizzazione extra-intestinale, interessanti almeno tre parenti di primo grado (Criteri di Amsterdam II).

In assenza di test genetici, i parenti di primo grado di un individuo affetto, che hanno una probabilità del 50 % di sviluppare la sindrome, dovrebbero sottoporsi ad una pancoloscopia ogni 1-2 anni, a partire dai 20-30 anni di età e annualmente dopo i 40 anni o, alternativamente, ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni.

I pazienti portatori della mutazione germinale, dovrebbero iniziare la sorveglianza colonscopica dai 25 anni di età o 5 anni prima dell'età del parente più giovane alla diagnosi, e continuare con controlli annuali.

Si consiglia inoltre, anche se l'efficacia non è stata ancora dimostrata, uno screening per il cancro endometriale, incominciando verso i 25-35 anni di età, mediante aspirato endometriale o ecografia trans-vaginale.

### 3.2.2 Rischio Familiare

In circa il 15-20% dei casi, il cancro colo-rettale si presenta in pazienti con una familiarità semplice o complessa.

#### *Familiarità semplice*

I pazienti che presentano un solo parente di primo grado con CCR diagnosticato dopo i 50 anni di età, hanno un rischio relativo doppio o triplo, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare loro stessi la malattia o di sviluppare un adenoma colo-rettale.

Le attuali raccomandazioni consigliano, in questi casi, lo stesso tipo di screening proposto per i pazienti con rischio generico (FOBT annuale ± Sigmoidoscopia ogni 5 anni) cominciando, però, dai 40 anni di età. Va comunque notato che, con questa metodica di screening, circa il 25-30% dei tumori colo-rettali localizzati prossimamente alla giunzione colon discendente-sigma, non vengono diagnosticati; in particolare, ricorrendo esclusivamente alla rettosigmoidoscopia non si diagnosticano oltre il 35% delle lesioni neoplastiche avanzate (= adenoma con diametro > 10mm, o con componente villosa, o alto grado di displasia, o cancro invasivo; tabella 3.2).

In base a queste considerazioni, anche se non supportato da trial clinici controllati randomizzati in doppio-cieco, la colonscopia totale, quando eseguibile, dovrebbe rappresentare la metodica di scelta, rappresentando una procedura sicura con un rischio di complicanze maggiori (emorragia digestiva, accidenti cerebro-cardio-vascolari) quantificabile intorno allo 0.3% quando associata a manovre terapeutiche (polipectomia), e allo 0.1% se esclusivamente diagnostica.

#### *Familiarità complessa*

S'intende con il termine familiarità complessa per CCR la presenza nel nucleo familiare di uno o più parenti con diagnosi di neoplasia colo-rettale e che non rientra nella definizione di familiarità semplice o di sindrome ereditaria (FAP, HNPCC).

I pazienti che presentano un parente di primo grado con diagnosi prima dei 50 anni di età, o con due parenti di primo grado con CCR, presentano un rischio aumentato di 3-4 volte, rispetto alla popolazione generale, così come presentano un rischio aumentato i pazienti con due parenti di secondo grado con CCR ( $\approx$  2-3 volte), con un parente di primo grado con un polipo adenomatoso ( $\approx$  2 volte), soprattutto se in stadio avanzato (diametro  $\geq$  1 cm o villosa) o con un parente di secondo o terzo grado con CCR ( $\approx$  1.5 volte). In tutti questi casi, è stato notato un progressivo aumento del rischio al ridursi dell'età di diagnosi del caso indice, in particolare se rilevato ad una età  $\leq$  60 anni.

In tutti i casi sopra detti, eccetto nel caso della presenza di parenti di secondo o terzo grado con CCR, viene raccomandata una colonscopia totale ogni 3-5 anni a partire dai 40 anni o ad una età inferiore di 10 anni rispetto l'età, al momento della diagnosi, del caso indice più giovane. In alternativa, come seconda scelta, il clisma opaco a doppio contrasto, che dovrebbe essere proposto solo dopo che la pancolonscopia non è accettata o tollerata dal paziente. Per i pazienti con parenti di secondo o terzo grado con CCR, si consiglia la stessa modalità di screening dei pazienti con rischio generico, tenendo presente i limiti sopra riportati.

### 3.2.3 Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD)

L'obiettivo primario della sorveglianza nei pazienti con IBD è quello di rilevare non tanto i polipi adenomatosi, quanto aree di displasia moderata-severa e carcinomatose.

I pazienti con rettocolite ulcerosa (RCU), presentano un rischio aumentato di sviluppare un CCR, in stretta correlazione con l'estensione e la durata della malattia. I pazienti con RCU estesa prossimalmente alla flessura epatica hanno un rischio aumentato fino a 15 volte di sviluppare un CCR, mentre i pazienti con malattia localizzata a livello ano-rettale, o comunque distalmente alla flessura epatica, hanno un rischio aumentato fino a 3 volte.

I dati riguardanti la correlazione tra la durata della malattia e il rischio di insorgenza di CCR non sono omogenei, variando da un aumento di rischio di 1.8 % dopo 20 anni di malattia fino a 43 % dopo 35 anni.

Il rischio di insorgenza di CCR, comunque, inizia ad aumentare rispetto alla popolazione generale dopo 8-10 anni.

Nonostante non esistano evidenze supportate da trial clinici controllati di una effettiva riduzione della mortalità, viene attualmente consigliato, ai pazienti con pancolite, di eseguire una colonscopia totale ogni 1-2 anni dopo 8 anni dall'insorgenza della malattia, e ai pazienti con malattia limitata al colon sinistro, dopo 15 anni.

La colonscopia totale è l'unica metodica di indagine che si è dimostrata utile nell'identificazione precoce di aree displastiche e di CCR in stadio precoce.

Non esistono, allo stato attuale, chiare indicazioni per i pazienti con malattia di Crohn.

### 3.2.4 Rischio personale

La storia personale serve ad indirizzare i protocolli di sorveglianza.

#### *Storia personale di polipi adenomatosi*

I pazienti che hanno eseguito una polipectomia per-endoscopica, hanno un rischio aumentato di sviluppare successivamente altri polipi o un CCR. In particolare, il rischio risulta significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, in presenza di una storia di adenoma con  $\varnothing >1$  cm, villosa, con displasia severa o di adenomi multipli ( $\geq 3$ ). Lo scopo della sorveglianza endoscopica, in questi pazienti, è quello di rimuovere le lesioni metacrone, prima che evolvano in cancro.

Questi pazienti, dopo una accurata toilette di tutte le lesioni sincrone mediante colonscopia totale, dovrebbero eseguire il primo controllo dopo 3 anni e, successivamente, se negativo, ogni 5 anni.

Alternativamente, è stato proposto di suddividere i pazienti in due gruppi, a basso ed alto rischio, considerando a maggior rischio di CCR, i pazienti con  $\geq 3$  adenomi rilevati durante la prima colonscopia o con  $\geq 60$  anni di età ed un parente di primo grado con CCR. I pazienti ad alto rischio, dovrebbero effettuare il primo follow-up dopo tre anni; i pazienti a basso rischio dopo 6 anni.

### Storia personale di Cancro Colo-rettale (CCR)

La sorveglianza endoscopica nei pazienti che hanno subito un intervento resettivo per CCR è indicata al fine diagnosticare precocemente recidive trattabili e lesioni metacrone. In questi pazienti, viene consigliata una colonscopia totale dopo 3 anni dall'intervento, quindi dopo 3-5 anni. Diversi studi, hanno comunque dimostrato una bassa correlazione costo/beneficio da questo tipo di sorveglianza, essendo molto spesso impossibile una terapia eradicante in caso di recidiva neoplastica. Allo stato attuale manca una strategia ottimale di follow-up.

Nella tabella 3.3 sono riportate le raccomandazioni dell'*American College of Gastroenterology* (ACG) per lo screening dei soggetti con storia familiare positiva. Tali raccomandazioni sono oggi condivisibili dai medici di tutti i paesi occidentali, dove il CCR è un problema prioritario di sanità pubblica e dove lo screening basato sul rischio familiare è quello che fa riscontrare un migliore rapporto costo/beneficio.

Tabella 3.3 Rischio Familiare: indicazioni operative

Raccomandazioni:	
<i>Familiarità semplice:</i>	I soggetti che hanno un solo parente di primo grado affetto da CCR e diagnosticato dopo l'età di 50 anni hanno un rischio doppio o triplo rispetto alla popolazione generale. Per questi pazienti viene raccomandato lo stesso tipo di screening raccomandato per i soggetti con rischio generico, iniziando però dall'età di 40 anni.
<i>Familiarità complessa:</i>	I soggetti che hanno un parente di primo grado affetto da CCR e diagnosticato prima dell'età di 50 anni o che hanno due parenti di primo grado affetti da CCR hanno rischio 3-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Per questi pazienti viene raccomandato la colonscopia a partire dai 40 anni o ad una età inferiore di 10 anni rispetto all'età, al momento della diagnosi, del caso indice più giovane.

Nell'**allegato 3** sono invece riportate in dettaglio le raccomandazioni per il MMG che possono facilitare l'anamnesi e l'interpretazione delle patologie più frequentemente correlate con l'insorgenza dei tumori colo-rettali.

Per maggiori dettagli relativi alla genetica ed ai test genetici nelle sindromi ereditarie, vedi **allegato 5** "Genetica e test genetici nelle sindromi ereditarie a rischio aumentato di CCR".



---

## Bibliografia

1. Burt RW. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-853
2. Société Nationale Française de Gastroentérologie. Prevention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. Conférence de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:205-218
3. Guidelines for the prevention, early detection and management of Colorectal Cancer. National Health and Medical Council, Australian cancer network <http://www.nhrc.health.gov.au> 1999
4. American Gastroenterological Association Technical Review on Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
5. Rustgi AK Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *NEJM* 1994; 331 (25): 1694-1702.
6. Burt RW. Impact of family history on screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 49 (3); S41-4.
7. Winawer SJ et al. Colorectal cancer screening and surveillance : clinical guidelines, evidence, and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
8. NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1999; 13: 152-179.
9. Vasen HFA et al. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425.
10. Vasen HFA et al. New criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456.
11. Rodriguez-Bigas MA et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-1762.
12. Boland CR et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition : development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257.
13. Bazzoli F et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 783-788.
14. Lieberman DA et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-60.
15. Lieberman DA et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 162-8.
16. Winawer SJ. Appropriate intervals for surveillance. *Gastrointestinal Endosc* 1999;49:S63-6.
17. Winawer SJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
18. Nelson DB et al. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 307-14.
19. Lewis JD et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Clin north Am* 1999; 28 (2):459-77.

---

## 4. Test di screening

### 4.1 Rischio generico

#### 4.1.1 Ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF)

In questa revisione affrontiamo il problema dell'efficacia, efficienza e fattibilità del test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) per i programmi di screening a livello nazionale, provando a rispondere alle seguenti domande:

- Le evidenze attuali disponibili suggeriscono che la SOF ha un effetto screening dimostrato?
- Il SOF dovrebbe essere raccomandato alla popolazione generale come test di screening per il cancro del colon-retto?
- Dovrebbero essere organizzati programmi di screening "ufficiali"?

I SO non sono invasivi, sono accettabili dai soggetti sani asintomatici, di basso costo ed alcuni di questi potrebbero essere facilmente disponibili ed attuabili nelle strutture periferiche del sistema sanitario.

Il rationale dei SOF si basa sul fatto che il cancro ed i polipi più grandi sanguinano. Il SOF più largamente utilizzato è quello ideato da Greegor nel 1967, basato sulla capacità del guaiaco di evidenziare l'emoglobina ed i suoi derivati in campioni fecali.

Altri test, come quelli basati sull'Ortho-toluidina o Benzidina, sono stati sospesi a causa della loro tossicità o eccessiva sensibilità.

Il SOF utilizzato nella maggior parte degli studi di popolazione è il test al guaiaco, conosciuto come Hemocult II, basato sul prelievo di due campioni da ogni defecazione per tre evacuazioni consecutive. I campioni vengono strisciati direttamente dal soggetto e la "test card" completata è poi consegnata al centro di riferimento o al medico. Un recente test, leggermente modificato, è l'Hemocult II SENSA, che consente una più chiara interpretazione della positività.

I SOF basati sul guaiaco pongono problemi di risultati falsi positivi e falsi negativi legati alla dieta. Infatti, le emoglobine animali derivanti dalla carne, così come altri componenti della dieta con attività perossidasi (spinaci, ecc.), potrebbero dare false positività e suggeriscono l'opportunità di restrizioni alimentari, mentre un eccesso di vitamina C potrebbe dare falsi negativi. In effetti, la carne rossa al sangue, la principale indiziata di falsi positivi, sembra giocare un ruolo minore: nei casi in cui consumo di carne è stato consentito è stato, infatti, trovato solo uno 0,7% di falsi positivi con test non reidratato<sup>1 2</sup>.

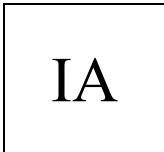
Alcuni studi trattano questo problema ed, in effetti, sembrano opportune alcune linee-guida dietetiche, che andrebbero però ristrette ad un solo giorno prima del test, come in alcuni dei maggiori studi randomizzati (Mandel e Hardcastle)<sup>3 4</sup>.

L'importante problema del sanguinamento intermittente delle lesioni precoci è parzialmente superato dal campionamento di tre defecazioni consecutive, mentre i falsi

negativi determinati dalla perossidasi sono minimizzati dal ritardo nello sviluppo del test di almeno tre giorni <sup>5</sup>.

Utilizzando i dati provenienti da quattro studi randomizzati controllati è stata effettuata una metanalisi, pubblicata dalla Cochrane Library, che ha dimostrato una riduzione significativa del 16% della mortalità per CCR con lo screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale (RR=0.84 LC95%=0.77-0.93) (Tabella 4.1) <sup>6</sup>. In tutti questi studi è stata inoltre notata una modificazione favorevole dello stadio della neoplasia, che determina esiti migliori: nello studio Nottingham il 90% dei soggetti del gruppo diagnosticato mediante la ricerca del sangue occulto presentava tumori in stadio Dukes A e B rispetto al 40% del gruppo di controllo; risultati simili sono stati ottenuti anche negli altri studi riferiti <sup>2 3 7</sup>.

La stima della riduzione della mortalità proveniente dagli studi randomizzati e controllati per la ricerca del sangue occulto nelle feci è attualmente ben quantificata e i LC95% abbastanza ridotti da consentire la conclusione che il test è efficace in una politica di screening di popolazione.



Una revisione critica sull'efficacia dei SO e sulle raccomandazioni per il loro impiego in programmi di screening su popolazione è stata effettuata di recente <sup>8 9 10 11 12 13 14 15 16</sup>.

Tabella 4.1

Metanalisi: screening per CCR con Hemocult				
Confronto:tutti i programmi di screening con H vs controllo				
End point: mortalità per CCR				
Studio	Gruppo studio n/N	Controllo n/N	OR	LC95%
Furen	205/30967	249/30966	0.82	0.66-0.99
Goteborg	121/34144	138/34164	0.88	0.69-1.12
Minnesota	199/31157	121/15394	0.81	0.64-1.02
Nottingham	360/76466	420/76384	0.86	0.74-0.99
Totale	885/172734	928/156908	0.84	0.77-0.92

Peto OR

0.5 0.7 1 1.5 2

(Towler BP, Irwing L, Glasziou P et al: Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test Hemocult. in: The Cochrane Library, 1999)

Nel tentativo di incrementare la sensibilità senza una significativa perdita di specificità, sono stati introdotti nella pratica clinica alcuni nuovi SOF, basati su metodi

immunologici. Il primo ad essere utilizzato è stato l'Hemeselect, sviluppato da Saito *et al.* nel 1984<sup>17</sup>. Il test è specifico per l'emoglobina umana (e quindi non richiede restrizioni dietetiche), ha un'elevata sensibilità ed una specificità accettabile, ma i suoi costi sono più elevati del test al guaiaco. Questo ha portato a linee-guida che consigliano di testare solo un campione fecale, ma questo è in contrasto con il rationale biologico del sanguinamento intermittente<sup>18 19</sup>. In più, lo sviluppo dei test immunologici è una procedura di laboratorio in senso stretto, con il relativo incremento di costi per le apparecchiature di laboratorio ed il personale. Un vantaggio dei più recenti test immunologici è però la possibilità di automazione per la lettura dei risultati. Comunque, i test immunologici implicano un approccio totalmente differente tale da non poterne affidare lo sviluppo e l'interpretazione a medici o infermieri appositamente addestrati.

Allison *et al.* hanno eseguito i tre test [Hemoccult II (HO), Hemeselect (Hsel) e Hemoccult II SENSA (HOS)] su una cohort di oltre di 8000 individui ed hanno confermato una maggiore sensibilità di Hsel e HOS rispetto a HO (HO 37.1% - Hsel 68.8% - HOS 79.4%)<sup>20</sup>. Una comparazione tra test al guaiaco ed immunologici è riportata nella Tabella 4.2.

**Tabella 4.2** Confronto tra test per la ricerca del sangue occulto fecale

Test	Fonte	Sensibilità	Specificità
Guaiaco	Greenberg	37%	94%
	AGA	75%	98%
	Kronborg	46%	99%
	NHMRC	80%	99%
	Allison	37%	97%
	Allison	21-81%	98-99%
Immunoistochimico	Regione Toscana	78%	93%
	Greenberg	49%	90%
	Miyoshi	50-90%	95-97%
	Allison	69%	94%
	Allison	68-98%	94-96%

Per ulteriore comparazione tra test al guaiaco e immunologici vedi **allegato 4**.

E' possibile comunque affermare che la ricerca del sangue occulto fecale deve essere condotta con test di provata affidabilità, validati in modo specifico nell'ambito di programmi di screening. I test su base immunologica sembrano avere un miglior rapporto sensibilità/specificità anche se necessitano per la lettura di un laboratorio centrale. Se si usano test al guaiaco questi devono avere intervallo annuale ed essere eseguiti su tre campioni fecali successivi. In Italia, un programma di screening basato sull'uso di un test immunologico è in corso nella Regione Toscana. Ai fini di un approfondimento, vantaggi e svantaggi dei test clinici ed immunologici sono sintetizzati nell'allegato.

I risultati disponibili di Studi Randomizzati Controllati (RCT) (Mandel, Hardcastle, Kronborg e Kewenter) e di studi di popolazione non randomizzati (Winawer e Faivre) sono basati tutti, come test di screening, sull'Hemoccult II<sup>3 4 7 21 22 23</sup>. E' stata dimostrata, in tutti gli studi, una significativa riduzione della mortalità per CCR, variabile dal 15 al 33%. Una riduzione dello stadio d'invasività dei tumori rinvenuti e la rimozione degli adenomi conseguente alla colonscopia totale con polipectomia, impiegata come esame di secondo livello, è stata la ragione della diminuzione di mortalità.

Nello studio del Minnesota, ad opera di Mandel *et al.*, per il quale è disponibile un lungo periodo di follow-up (18 anni), è stata anche osservata una riduzione dell'incidenza delle neoplasie. Lo studio di Mandel ha caratteristiche peculiari in quanto la sensibilità del test è stata incrementata dalla reidratazione, per cui, conseguentemente, un elevato numero di individui è stato sottoposto a colonscopia (36%).

La più elevata riduzione della mortalità è stata ottenuta con la ripetizione annuale del test. Infatti, per quelli che hanno risposto a tutti i test periodici annuali, la riduzione della mortalità (45%) è stata ancora più evidente.

### *Considerazioni conclusive*

La sensibilità e la specificità riportate nei differenti RCT (Tabella 4.1) variano in dipendenza della sensibilità del test (mediante reidratazione nel caso del guaiaco), dell'intervallo tra due test (annuale o biennale) e delle restrizioni alimentari (uno o tre giorni o nessuno). E' comunque di prioritaria importanza che il test da impiegare in programmi di screening, sia esso al guaiaco o immunologico, sia stato validato in studi di popolazione dotati di sufficiente significatività statistica.

In vista di campagne nazionali di screening, queste variabili devono essere prese in considerazione, ma le questioni cruciali, a nostro avviso, per i test al guaiaco, sono la periodicità annuale del test su campioni fecali multipli e la costanza nella ripetizione del test dall'età di 45-50 anni fino a 75 anni.

La reidratazione incrementa in modo sostanziale la sensibilità dell'Hemoccult II e fa arrivare un elevato numero di individui alla colonscopia: infatti, per ogni CCR evidenziato devono essere sottoposti a colonscopia, con il test non reidratato da 6 a 10 soggetti, mentre, con test reidratato, da 17 a 50.

Se questo deve essere considerato uno svantaggio per il paziente è questione dibattuta. Infatti il controllo del CCR potrebbe essere raggiunto in modo più soddisfacente convincendo i soggetti a rischio generico a sottoporsi a colonscopia (vedi oltre). Alle autorità sanitarie il compito di decidere se questo è compatibile con il budget e le strutture esistenti o ampliabili nel breve/medio termine.

### 4.1.2 Sigmoidoscopia (SS)

Come metodo di screening la sigmoidoscopia ha tre importanti vantaggi sul test per la ricerca del sangue occulto fecale: permette la visualizzazione diretta dell'intestino, le lesioni possono essere sottoposte a biopsia ed è dotata di un'elevata sensibilità e specificità per i polipi del tratto distale del colon. Di conseguenza, oltre la diagnosi dei cancri iniziali di questo segmento, è in grado di ridurre l'incidenza di cancro attraverso la successiva polipectomia endoscopica. Un'importante limitazione del suo uso come test unico di screening è il fatto che essa è in grado di evidenziare al massimo il 50 – 60% dei

polipi e cancri del colon. Inoltre, i casi in cui sia stata evidenziata una qualsiasi lesione neoplastica devono comunque essere successivamente sottoposti a colonscopia.

### ***Descrizione e metodologia del test***

Essendo ormai desueto l'uso del rettoscopio rigido e considerando che in Italia non è mai entrato nella pratica clinica il fibroscopio flessibile della lunghezza di 60 cm, che permette la visualizzazione del retto e del sigma, negli studi italiani in corso viene utilizzato un colonscopio di 130 cm, limitando l'esame al raggiungimento del giunto sigma-discendente. Del resto, in Italia, la quasi totalità degli esami endoscopici viene eseguita in strutture ospedaliere e in reparti di Gastroenterologia, dove l'esame viene in genere prescritto e condotto con il fine di esplorare tutto il colon. Un'altra considerazione si impone riguardo all'impiego della sigmoidoscopia di screening in soggetti a rischio generico: il singolo individuo che accetta, in assenza di sintomi ed a fini preventivi, di sottoporsi ad un esame endoscopico invasivo potrebbe, posto di fronte ad un'alternativa ragionata, scegliere l'esame (colonscopia) che gli garantisce un più elevato livello di protezione.

Per la sigmoidoscopia il colon distale viene preparato somministrando un clisma salino 1 o 2 ore prima dell'esame. I pazienti non vengono sedati ed il 10-15% circa riferisce disturbi di media intensità. La procedura dura in media 8 minuti (6-20'), dipendendo dall'esperienza dell'endoscopista; i clinici che non possiedono specializzazione endoscopica impiegano per l'esame 15- 20 minuti. Un'adeguata esperienza viene acquisita eseguendo 24-30 esami con istruttore, ma l'abilità appare molto variabile tra i singoli medici. Ci sono buone dimostrazioni che gli infermieri possono essere addestrati ad usare sigmoidoscopi flessibili, con evidenziazione di polipi o cancri e frequenza di complicanze uguale a quella degli endoscopisti medici.

Durante la sigmoidoscopia è possibile eseguire biopsie, ma la polipectomia non è consigliabile ed è quindi preferibile eseguirla in corso di colonscopia dopo una completa preparazione intestinale.

### ***Definizione di sigmoidoscopia positiva***

Quali reperti sigmoidoscopici devono essere considerati positivi al fine di programmare ulteriori indagini?

E' chiaro che i polipi che alla biopsia risultano iperplastici o flogistici non necessitano di follow-up, anche se i polipi iperplastici vengono oggi nuovamente considerati degni di attenzione e sorveglianza, specie se di dimensioni rilevanti. La sigmoidoscopia, a parte la diagnosi di cancro, dovrebbe essere considerata positiva se viene trovato un polipo di > 10 mm. Più dubbio è il problema degli adenomi tubulari e senza displasia di alto grado < 10 mm.

In uno studio della *Mayo Clinic*, i pazienti in cui erano stati trovati polipi < 10 mm avevano un rischio di cancro uguale a quello della popolazione di riferimento. Tuttavia i polipi venivano folgorati, senza poter eseguire istologia, e si può pensare che molti polipi avrebbero potuto essere iperplastici e quindi non associati a maggior rischio di cancro. In era pre-coloscopica, al *St. Mark's* fu determinato un RR di 1.7 per l'adenoma singolo e di 4.8 per gli adenomi multipli; nessun maggiore rischio era associato a adenomi tubulari singoli senza displasia di alto grado e < 10 mm. In uno studio su 226 soggetti relativo alle caratteristiche dei polipi trovati alla sigmoidoscopia rispetto a quelli trovati alla successiva

colonscopia, i pazienti con piccoli adenomi tubulari ( $\leq 10$  mm) avevano il rischio di una lesione sincrona “avanzata” inferiore all’1%.

La decisione di eseguire una successiva colonscopia negli adenomi tubulari singoli  $< 10$  mm trovati con la sigmoidoscopia rimane per ora aperta.

### *Performance*

Dobbiamo considerare tre aspetti:

- la performance della sigmoidoscopia in relazione all’area esplorata;
- quale percentuale di cancro colo-rettali può essere evidenziata;
- quale è, in una strategia di screening, la performance della sigmoidoscopia, seguita da colonscopia, quando sono presenti lesioni del tratto distale.

La performance diagnostica della sigmoidoscopia è, nell’area esplorata, uguale a quella della colonscopia. Vengono identificati quasi tutti i cancri e i polipi  $> 10$  mm e il 70-85% dei piccoli polipi. Reperti falsamente positivi sono rari, ma molti polipi sono iperplastici o flogistici e quindi senza rischio di degenerazione.

IIIB

La proporzione di cancri o adenomi, globalmente presenti nel colon, che possono essere evidenziati con un sigmoidoscopio flessibile, in grado di esaminare tutto il sigma nell’80% dei casi, è del 40-60%, come dimostrato dagli studi che hanno paragonato la performance del sigmoidoscopio flessibile con quella della colonscopia totale nello stesso gruppo di soggetti asintomatici. Quando nel retto-sigma vengono identificati adenomi, il paziente viene sottoposto a colonscopia ed ha circa una possibilità su tre di avere ulteriori adenomi nel colon prossimale.

Tuttavia circa un terzo dei pazienti con cancri e adenomi anche ad “alto rischio” prossimali, non presenta adenomi distali. Se questi pazienti avessero eseguito solo la sigmoidoscopia non sarebbero stati identificati come a rischio di cancro.

### *Efficacia clinica*

Non ci sono stati trials randomizzati e controllati sulla efficacia clinica della sigmoidoscopia di screening, se si eccettua lo studio *Telemark* di cui si discute successivamente <sup>24</sup>. La migliore evidenza di efficacia della sigmoidoscopia nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale viene da tre studi caso-controllo. Lo studio di Selby <sup>25</sup> confronta l’anamnesi di screening (verificata sulle cartelle cliniche) dei pazienti deceduti per cancro colo-rettale con controlli comparabili per sesso ed età. Casi e controlli erano individui tra i soggetti a rischio generico scelti random in tre sedi del *Kaiser Permanent Health Plan* in California. Fu possibile dimostrare che la sigmoidoscopia era associata con una riduzione del 59% (OR 0.41; 95% CI 0.25-0.69) della mortalità per cancro insorto nelle sedi raggiungibile col sigmoidoscopio rigido. Sebbene gli studi caso-controllo siano per loro natura esposti a bias, questo studio appare molto ben programmato. Altri due studi caso-controllo, gravati da maggiori bias metodologici, hanno raggiunto risultati confrontabili, con una riduzione rispettivamente dell’80% e del 60% della mortalità per cancro del colon distale. E’ da citare anche un altro studio caso-controllo, che ha potuto dimostrare come i pazienti con cancro colo-rettale erano stati sottoposti in passato ad almeno una sigmoidoscopia in percentuale minore rispetto ai controlli. Questo studio, che non era in grado di distinguere i soggetti che avevano eseguito la sigmoidoscopia per



screening da quelli che avevano sintomi, avvalora tuttavia i dati che dimostrano l'efficacia della polipectomia nel ridurre l'incidenza del cancro colo-rettale.

Un ulteriore studio, randomizzato, il *Telemark Polyp Study* norvegese, basato su una sigmoidoscopia eseguita una tantum e completato con un follow-up colonscopico a 13 anni di distanza, ha concluso per un effetto molto limitato di una SS eseguita una sola volta. Infatti il numero di adenomi è risultato comparabile nel gruppo di screening rispetto alla popolazione generale di controllo, mentre un vantaggio si è potuto evidenziare nei tassi di adenomi ad alto rischio (8% verso 13%).

In Italia, nelle città di Torino, Milano e Arezzo, si è svolta una delle poche esperienze italiane di screening mediante sigmoidoscopia flessibile ed è in corso la proposta di estendere tale programma a tutta la Regione Piemonte <sup>26</sup>. Un'evidenza indiretta di efficacia della sigmoidoscopia di screening viene dal modello di analisi messo a punto dall'*American College of Gastroenterology* (vedi anche "colonscopia"), che dimostra una possibile riduzione del 39,6% delle morti per cancro colo-rettale distale mediante l'esecuzione di una sigmoidoscopia flessibile ogni 5 anni.

### ***Frequenza dello screening***

Lo studio di Selby dimostra che l'efficacia clinica della sigmoidoscopia nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale distale è uguale per coloro che avevano eseguito l'esame 9-10 anni prima rispetto ai soggetti che l'avevano eseguita più recentemente. Tuttavia questa stima proviene da uno studio retrospettivo basato su un numero non elevato di casi. Gli altri due studi caso-controllo sopra citati sono consistenti con un effetto protettivo di almeno 6 anni. Un recente studio di Rex su 259 soggetti asintomatici a rischio generico che avevano avuto una sigmoidoscopia negativa ripetuta in media dopo 3- 4 anni ha evidenziato un 6% di adenomi ma nessun cancro o adenoma avanzato.

### ***Complicanze***

La principale complicanza è la perforazione, che ha una frequenza di 1-2 su 10.000 esami; se viene effettuata una biopsia o una polipectomia, il numero delle complicanze è leggermente superiore. Dal modello di analisi dell'ACG <sup>27</sup> si è potuto calcolare il numero di complicanze previste per l'esecuzione di una sigmoidoscopia di screening ogni 5 anni su una popolazione di 100.000 soggetti: 3 decessi, 20 perforazioni, 49 episodi di sanguinamento maggiore e 49 complicanze minori, legate comunque alla polipectomia, cioè ad un intervento terapeutico. L'aspettativa di vita di un paziente in cui viene prevenuta la morte per cancro sarebbe di 8,6 anni.

Si rimanda al testo sulla colonscopia per i problemi comuni connessi alle due metodiche.

### ***Partecipazione e accettabilità***

I dati di compliance allo screening sigmoidoscopico sono estremamente variabili, passando dal 13% al 100%. Questa variazione dipende dai metodi di reclutamento e dalla composizione della popolazione studiata.

Un recentissimo ampio studio randomizzato inglese <sup>28</sup> di cui sono stati pubblicati risultati preliminari, riferisce dati sorprendenti: la partecipazione è stata del 71% per quelli assegnati alla sigmoidoscopia e solo il 5% di questi ha reso necessaria una colonscopia di secondo livello in base alle lesioni riscontrate. Non sono ancora disponibili, e lo saranno solo tra vari anni, i dati relativi all'efficacia di questa metodologia di screening in termini di riduzione di mortalità. In Italia, uno studio multicentrico basato su un analogo protocollo ha

ottenuto risultati di partecipazione allo studio non così entusiasmanti; questo studio però mette in evidenza come non vi sia una variazione della compliance al variare della tecnica di screening offerta (*Segnan et al. comunicazione personale*).

I fattori associati positivamente con un'alta compliance sono comunque rappresentati da storia familiare, età avanzata, sesso femminile, strato sociale elevato, conoscenza della malattia e precedenti visite mediche. Appaiono importanti le campagne di comunicazione.

#### 4.1.3 Combinazione di Sigmoidoscopia (SS) e Sangue Occulto Fecale (SOF)

La combinazione di SOF annuale e di SS ogni 5 anni è una delle strategie raccomandate dall'*American Cancer Society* e da altre associazioni scientifiche in USA<sup>27</sup>. Solo due studi hanno affrontato in modo organico i vantaggi e svantaggi di questo approccio di screening. Uno studio danese di confronto tra SOF da solo verso SOF e SS ha portato alla conclusione di un rapporto favorevole per quanto riguarda il numero degli adenomi e cancri diagnosticati (12 cancri verso 4 e 72 adenomi significativi verso 14); il follow-up a 24-62 mesi ha però evidenziato un uguale numero di cancri (38 e 39) nei due gruppi (cancri intervallari).

Anche uno studio recente di Lieberman ha evidenziato un rapporto favorevole, nel senso che le due metodiche combinate hanno fatto diagnosticare il 70,3% di "advanced neoplasia" (per definizione, vedi Tabella 2) contro il 23,9% del SOF da solo ed il 70,3% della SS. Rimane comunque il fatto che il 24% di lesioni neoplastiche sono risultate non diagnosticate e che, nei confronti di questo approccio valgono le stesse considerazioni fatte per la SS quale esame da consigliare nella realtà italiana.

#### 4.1.4 Colonscopia (CS)

Tra i possibili test utilizzabili a scopo di screening, la colonscopia riveste un ruolo di primaria importanza tanto da essere considerata il "gold standard" di riferimento per tutte le altre metodiche. Infatti, è l'unica tecnica che permette un'esplorazione completa ed affidabile di tutto il colon essendo allo stesso tempo diagnostica ed, in un discreto numero di casi, terapeutica, poiché consente di rimuovere agevolmente i polipi adenomatosi, precursori del CCR.

Molteplici studi hanno, infatti, documentato la sua elevata specificità e sensibilità che sono nettamente superiori a tutte le altre metodiche attualmente disponibili (Tabella 4.3).

Tabella 4.3 (modificato da: Winawer S, et al. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642)

	<b>Sensibilità</b>	<b>Specificità</b>
Sangue Occulto per polipi	10%	90%
Sangue Occulto per cancro	40%	
Clisma Opaco per polipi/cancro	70%	98%
Sigmoidoscopia per polipi/cancro nel tratto esplorato	90%	98%
Colonscopia per polipi/cancro	90 – 98%	100%

## *La procedura*

La colonscopia richiede un'adeguata preparazione del colon, che si effettua mediante l'assunzione per os di lassativi o di abbondanti quantitativi di soluzioni catartiche; il ricorso alla pulizia del colon mediante enteroclistmi, risultando per lo più inefficace per il tratto prossimale, è ormai praticamente abbandonata.

Al fine di ridurre il "disagio" legato alla procedura in sé, è generalmente adottata una sedazione cosciente per via endovenosa, in modo tale che i pazienti possono interagire con l'operatore, in caso di fastidio o di dolore, e cooperare alla procedura senza poi conservarne un ricordo particolarmente negativo<sup>29</sup>. In un piccolo numero di casi selezionati può trovare indicazione l'esecuzione di una narcosi più profonda con Propofol.

Sebbene alcuni centri continuino ad eseguire un dosaggio preliminare dei marcatori virali (HBV, HCV ed HIV), le attuali tecniche di disinfezione degli strumenti, se correttamente eseguite, consentono un'assoluta tranquillità dal punto di vista infettivo.

I polipi eventualmente riscontrati possono essere rimossi da una combinazione di elettrocauterizzazione e di trazione con pinze o con ansa diatermia.

La durata complessiva di un esame esente da particolari difficoltà è di circa 15-20 minuti per un endoscopista esperto<sup>30</sup>. I pazienti possono avvertire un dolore transitorio durante e dopo la procedura, legato prevalentemente alla distensione gassosa. Anche nei casi in cui viene effettuata una sedazione, i soggetti possono rientrare al proprio domicilio una o due ore dopo l'esame, purché accompagnati e con la raccomandazione di non effettuare lavori od attività di responsabilità.

## *Caratteristiche di qualità.*

Le tecniche endoscopiche sono nettamente migliorate da quando la procedura è stata introdotta nella pratica clinica nei primi anni 70, anche se la variabile di maggior peso era ed è la competenza dell'operatore.

Il cieco viene raggiunto tra l'80% e il 95% degli esami<sup>31 32 33</sup> e la profondità di inserzione dipende principalmente dall'esperienza dell'endoscopista e dall'accuratezza della preparazione<sup>34 35</sup>. La maggior parte dei dati di performance provengono da valutazioni diagnostiche e da sporadiche esperienze di screening: in due studi di screening mediante colonscopia, il cieco è stato raggiunto nel 98 % circa dei casi (Anderson 98.6% - Lieberman 97.2%)<sup>34 36</sup>. Se una colonscopia non viene completata potrebbe esser necessario ripetere l'esame o far eseguire un Clisma opaco a doppio contrasto; tale indicazione deriva sia dall'indicazione all'esame sia dai reperti riscontrati nel tratto esplorato.

Tuttavia nemmeno la colonscopia, che come già detto è considerata lo standard di riferimento nello studio della patologia del colon, è in grado di evidenziare il 100% delle lesioni, soprattutto se di piccole dimensioni. Uno studio retrospettivo di 429 pazienti che erano stati sottoposti a colonscopia pre-operatoria ha dimostrato che i risultati della colonscopia correlavano con l'esame del pezzo operatorio nel 97 % dei casi, con una mancata segnalazione del 3 % delle lesioni<sup>37</sup>. Altri studi hanno valutato la sensibilità della colonscopia per i polipi di piccole dimensioni e, riassumendoli, possiamo concludere che la colonscopia non individua il 25% dei polipi < 5 mm e il 10% dei polipi < 10 mm<sup>38 39 40 41</sup>.

Risultati falsamente positivi sono una rara evenienza, anche se circa 1/3 dei polipi rimossi non risultano essere adenomi all'esame istologico.

## Efficacia clinica

Non esistono studi pubblicati che valutano l'efficacia della colonscopia come test di screening nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale. Ci sono tuttavia delle evidenze indirette:

1. Il *National Polyp Study* americano ha evidenziato che l'asportazione dei polipi riduce l'incidenza di cancro colo-rettale in maniera significativa (87,6%) rispetto alla popolazione generale, che il trovare i cancri in fase iniziale riduce la mortalità e che la colonscopia evidenzia una parte sostanziale delle lesioni<sup>42 43</sup>.
2. Uno studio italiano<sup>44</sup>, simile come disegno al *National Polyp Study* americano, ha valutato l'impatto che la polipectomia endoscopica ha sull'incidenza del cancro colo-rettale. Sono stati arruolati 1693 soggetti sottoposti ad una colonscopia completa in cui era stato rimosso almeno un adenoma  $\geq 5$  mm. Al termine del follow-up (media 10.5 anni) sono stati trovati 6 cancri mentre il numero di cancri attesi nella popolazione di riferimento era 17.7 (OR 0.34; 95%CI 0.23-0.63).
3. Uno studio caso-controllo<sup>45</sup> ha dimostrato che un minor numero di cancri colo-rettali è insorto in soggetti che avevano eseguito una colonscopia (OR 0.61; 95% CI 0.48-0.77) o una polipectomia (OR 0.48; 95% CI 0.35-0.66). Nella misura in cui la colonscopia è parte essenziale dell'intervento nei trial con la ricerca del sangue occulto fecale, questi studi rafforzano l'evidenza della efficacia clinica della colonscopia<sup>3</sup>.
4. Un supporto indiretto per la colonscopia di screening proviene anche da uno studio di analisi delle decisioni condotto dall'*American College of Gastroenterology*<sup>27</sup>. I risultati di questo modello di simulazione indicano che per una popolazione di 100.000 abitanti, lo screening colonscopico potrebbe ridurre l'incidenza di cancro del colon di 3570 casi (71.6%), da 4988 a 1418. Il numero delle morti attese per cancro potrebbe ridursi di 1763 casi.
5. Uno studio norvegese<sup>46</sup> condotto su 775 soggetti selezionati dalle liste elettorali ha dimostrato una riduzione della mortalità per cancro colo-rettale, rispetto a quella attesa in quella area, con una OR di 0.2 (95% CI: 0.03-0.95).
6. Una revisione critica dei modelli matematici che esplorano il costo-efficienza della colonscopia di screening è stata pubblicata di recente<sup>47 48</sup> e conclude indicando la colonscopia quale test di screening più vantaggioso rispetto al SOF, alla SS ed alla combinazione delle due metodiche, gravato principalmente da problemi di compliance.

## Complicanze

La colonscopia può essere complicata da perforazione, emorragia, depressione respiratoria dovuta alla sedazione, aritmie, dolore addominale transitorio e infezioni nosocomiali.

La massima parte degli studi sull'incidenza di complicanze sono basati su esperienze iniziali della procedura piuttosto che sulla pratica attuale e possono quindi rappresentare delle sovrastime. D'altra parte ci sono diverse ragioni per cui la frequenza di complicanze registrate potrebbe essere sottostimata nella pratica ambulatoriale: (1) gli studi sono rappresentati da *reviews* retrospettive che possono essere viziate da *underreporting*<sup>49</sup>, (2) provengono da esperienze in centri di riferimento, dove la frequenza di complicanze può essere inferiore a quella della pratica ambulatoriale, (3) potrebbero non includere le complicanze tardive.

I dati di 6 studi prospettici indicano che circa 1 persona su 1000 avrà una perforazione, 3/1000 un sanguinamento maggiore ed 1-3/1000 potranno morire come

esito della procedura.<sup>32 33 50 51 52 53</sup> La frequenza di complicanze è più elevata quando viene eseguita una polipectomia<sup>54</sup>. Questi dati si riferiscono a casistiche di alcuni anni fa. Oggidì, con il progresso tecnologico degli strumenti endoscopici, si ritiene che la colonscopia diagnostica (depurata cioè delle complicanze legate alla polipectomia) faccia riscontrare complicanze trascurabili<sup>36</sup>. Nello studio di Nelson *et al.*<sup>55</sup> di 3196 colonscopie in pazienti asintomatici sono state rilevate complicazioni nello 0.3%, rappresentate da sei casi di sanguinamento, un caso di infarto, uno di ischemia cerebrale ed una tromboflebite; non ci sono state perforazioni.

Dati sovrapponibili vengono da uno studio retrospettivo svedese dove, su 6066 colonscopie eseguite tra il 1979 ed il 1995, il tasso generale di complicanze è stato dello 0,4%, ma solo dello 0,2% per le procedure diagnostiche<sup>56</sup>.

I pazienti più anziani non sembrano essere a rischio più elevato rispetto ai più giovani<sup>57</sup> ma tollerano meno bene la procedura. E' raro nei pazienti senza rilevanti malattie cardio-polmonari l'insorgenza di serie complicanze cardio-respiratorie durante l'esame. Circa 5/1000 pazienti accusano una depressione respiratoria clinicamente significativa<sup>58</sup>. E' buona norma, tuttavia, monitorare i soggetti d'età avanzata, soprattutto se a rischio di complicanze cardio-polmonari, mediante pulsiossimetro. Infine, i pazienti a rischio d'endocardite (ad es. portatori di protesi valvolari/vascolari, immunocompromessi) dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica.

I dati del modello di analisi dell'ACG precedentemente citato prospettano, sui 100.000 soggetti del modello, 73 morti, 445 perforazioni, 1075 sanguinamenti maggiori e 1101 casi di complicanze minori. Un individuo in cui viene prevenuta la morte per cancro avrebbe un'aspettativa di vita incrementata di 7.3 anni.

### **Frequenza**

Non ci sono studi specifici sul problema della frequenza con cui la colonscopia deve essere ripetuta. Tuttavia, sulla base dell'elevata accuratezza diagnostica della colonscopia, del lasso di tempo necessario perché i polipi possano trasformarsi in cancro in un colon normale e stime da uno studio caso-controllo di proctosigmoidoscopia, una colonscopia di screening ogni 10 anni sembra essere adeguatamente protettiva se non sono presenti cancro o polipi. In questo caso il paziente sarà sottoposto ai consueti protocolli di sorveglianza.

### **Partecipazione**

I dati sulla compliance alla colonscopia di screening sono scarsi. Quando dei medici ed i loro congiunti furono invitati per lettera ad eseguire una colonscopia di screening gratuita < 15% ha accettato<sup>32</sup>, mentre nel *National Polyp Study*, che non è però un progetto di screening, hanno risposto in maniera positiva l'80% dei soggetti precedentemente esaminati che erano stati sottoposti a polipectomia.

Anche le opinioni sull'accettabilità dell'esame variano: Williams ha trovato che l'88% dei pazienti giudicano la colonscopia una procedura accettabile<sup>59</sup>, mentre quasi un quarto dei pazienti studiati da Durdey hanno trovato la procedura dolorosa e non confortevole. Una analisi di fattibilità di colonscopia di screening è stata recentemente pubblicata<sup>32 36</sup>.

## Raccomandazioni e razionale

La raccomandazione, che deriva dalle considerazioni sopra riportate, è quella di proporre una colonscopia ogni 10 anni nei pazienti di età superiore ai 50 anni, asintomatici e non affetti da situazioni di alto rischio

IIIB

Infatti, seppur non esistano studi randomizzati e controllati sulla capacità della colonscopia da sola di ridurre la mortalità per cancro colo-rettale in soggetti a rischio generico, tale tecnica è stata ed è parte integrante dei trial randomizzati e non randomizzati basati sulla ricerca del sangue occulto fecale, che invece hanno dimostrato la loro efficacia.

Inoltre la colonscopia, che può visualizzare l'intero colon, ha performance ed efficacia clinica superiori a quelle della sigmoidoscopia, e ci sono evidenze che la sigmoidoscopia di screening riduce la mortalità per cancro colo-rettale. In aggiunta la colonscopia ha dimostrato di ridurre l'incidenza di cancro in due coorti di pazienti con adenomi<sup>42 44</sup>.

IIIA

Dato che la colonscopia permette la visualizzazione dell'intero colon, l'evidenziazione e la rimozione dei polipi e la biopsia di lesioni tumorali sospette, questa metodica può essere oggi proposta per la prevenzione secondaria degli individui a rischio generico nell'ambito di un rapporto diretto medico-paziente in cui le varie opzioni disponibili vengono discusse ed analizzate. D'altra parte, la colonscopia comporta maggiori rischi e disturbi per il paziente rispetto alla sigmoidoscopia e non tutti gli esami riescono a visualizzare l'intero colon.

Un intervallo di 10 anni è stato scelto per i soggetti asintomatici a rischio generico a causa della evidenza che poche lesioni clinicamente importanti non vengono evidenziate da questa procedura. In aggiunta, un trial controllato ha dimostrato una bassissima incidenza di adenomi "avanzati" durante il follow-up colonscopico dopo un esame iniziale negativo. Un ulteriore supporto a questo intervallo viene dallo studio caso-controllo di sigmoidoscopia di screening, che suggerisce un effetto protettivo sulla mortalità per cancro del colon distale che dura fino a 10 anni. Stime indirette dal *National Polyp Study*, così come stime su casistiche anatomo-patologiche, indicano che pochissimi polipi aumentano di dimensione e si cancerizzano in questo intervallo di tempo in pazienti che non presentano altre cause di rischio. Il modello di analisi delle decisioni dell'*American College of Gastroenterology* supporta questa raccomandazione. Un recente documento del *Department of Veterans Affairs*<sup>60</sup> esamina la fattibilità e raccomanda lo screening mediante colonscopia ad intervalli di 10 anni iniziando dall'età di 50 anni, in quanto ritenuto il più efficace nella particolare popolazione prevalentemente maschile dei *Veterans*.

Qui di seguito vengono puntualizzati alcuni aspetti tecnici e organizzativi che si ritiene siano in grado di ottimizzare la compliance e l'efficacia della colonscopia di screening.

### Organizzazione generale:

la colonscopia deve essere condotta in un ambito organizzativo ineccepibile, con tutte le strutture, gli strumenti e le competenze abitualmente richiesti. E' necessario che le Unità di Endoscopia siano accreditate o che comunque posseggano tutti requisiti necessari per esserlo. L'identificazione degli indicatori di qualità, il loro periodico controllo e confronto con i valori soglia sono elementi cruciali per garantire la buona qualità della

colonscopia. Gli indicatori più condivisi sono: la completezza del referto, l'uso della sedazione, la registrazione delle complicanze, la soddisfazione del paziente, la percentuale di esami impossibili per inefficace preparazione intestinale, la percentuale di raggiungimento del fondo cecale.

*Appuntamenti:*

il contatto con la struttura endoscopica deve essere facile, il candidato allo screening deve disporre del numero di telefono diretto e del nome dello specialista di riferimento; è utile prevedere liste di attesa dedicate ed essere disponibili per colloqui preliminari.

*Consenso informato:*

è ormai entrato nella routine di tutti i centri di endoscopia. Il soggetto deve essere dettagliatamente informato dei vantaggi, degli svantaggi e dei rischi dell'esame.

*Preparazione del colon:*

è cruciale sia dal punto di vista del disturbo del paziente che da quello dell'efficacia dell'esame. Ogni centro endoscopico dovrà usare la preparazione che ha dimostrato di dare i migliori risultati.

*Sedazione:*

non meno importante e cruciale. E' molto difficile pensare ad una soddisfacente partecipazione se anche solo pochi pazienti riferiscono di aver avvertito dolore. Dovrebbe essere routinaria ed efficace; la sedazione "a domanda" lo è meno.

*Criteri istologici:*

devono essere preventivamente concordati con il Laboratorio di riferimento ed essere omogenei ai protocolli internazionali.

*Raccolta dei dati:*

ogni programma di screening deve prevedere una modalità standard di registrazione dei dati.

*Sintesi delle raccomandazioni:*

la colonscopia per lo screening viene condotta su soggetti sani; è necessario che sia ben accetta (corretta e disponibile informazione, facilità di appuntamento, preparazione poco disturbante, sedazione per ridurre il dolore) e che sia efficiente (completezza dell'esame, disponibilità dei referti, corretta informazione degli istologi, riduzione delle complicanze, correttezza degli schemi di follow-up, registrazione e disponibilità dei dati).

*Nota:* per una stima dei carichi di lavoro indotti sulle strutture endoscopiche in conseguenza dello screening, vedi **allegato 6**.

#### 4.1.5 Clisma a doppio contrasto (CDC)

Questa metodica di screening, proposta nel passato in alternativa al SOF e alla colonscopia, non sembra soddisfare i parametri di sensibilità e specificità richiesti da uno screening, né la possibilità di un suo impiego quale esame semplice, di basso costo, accettabile ma nello stesso tempo dotato di elevata penetranza diagnostica.

Vari studi hanno portato ad escludere il CDC dalle linee guida e dalle raccomandazioni dei vari organismi scientifici nazionali e internazionali, anche se dati precisi sul costo-beneficio dell'impiego del CDC in popolazioni di screening non sono

disponibili. In un recente trial, il CDC non ha evidenziato il 26% di lesioni polipoidi > 1 cm ed il 25% di cancri del tratto retto-sigmoideo.

Una possibile ipotesi di impiego nello screening potrebbe risiedere nell'alternanza ogni 5 anni con la SS e con il SOF annuale. L'avvento possibile della colonscopia virtuale mette però in discussione qualsiasi tipo di approccio basato sul CDC.

#### 4.1.6 Considerazioni finali

Una sintesi riassuntiva delle metodiche di screening raccomandate nei vari paesi e da varie organizzazioni scientifiche e professionali è contenuta nella Tabella 4.4. Come si può vedere, il SOF è unanimemente consigliato, in associazione o meno con la SS; SS e colonscopia compaiono in svariati protocolli come metodica preferenziale di screening.

**Tabella 4.4** Tipo di screening raccomandato in vari Paesi per la popolazione generale a rischio generico

Paese	Autore	Anno	SOF	SOF + SS	SS	CS	CDC
Australia	NHMRC	1999	*		(*)		
USA	USPSTF	1996	*		*		
USA	AGA	1997	*	*	*	*	*
USA	NCCN	1999		*		*	
USA	ASCRS/SC	1999	*		*	*	
USA	ACG	2000		*		*	
USA	ACS/NCCN	2000		*		*	*
USA	ASGE	2000	*		*	*	
USA	ACS	2001		*		*	
USA	NCI	2001	*		(*)		
USA	CDC	2001	*		*	*	
Canada	OEP	1999	*				
Canada	AETEMIS	1999	*				
Nuova Zelanda	NHCCP	1999					
Spagna	PAPPS	1999					
Francia	ANAES	1999	*				
Germania	GSDMS	2000	*		*	*	
Italia	CON	1996	*		*		
Italia/Toscana	CSPO	1999	*				
Italia	AIGO	2000	*				
Unione Europea	EUG	1999	*				
UN	WHO	1995		*			



#### 4.1.7 Scenari futuri

Sulla base delle conoscenze attuali, due possono essere le strategie di screening colo-rettale che nel futuro possono dimostrare un miglior rapporto costo/beneficio rispetto alle metodiche di screening precedentemente dibattute

- 1) Colonscopia virtuale
- 2) Ricerca del DNA nelle feci (Gene Based screening)

##### *Colonscopia virtuale*

La colonscopia virtuale mediante

a) Tomografia Computerizzata (TAC) a scansione b) Risonanza magnetica (MRC) è stata proposta in anni recenti per la diagnosi precoce degli adenomi e del cancro.

a) La TAC elicoidale, con un software dedicato, si è dimostrato capace di individuare adenomi e carcinomi colici. Questo risultato è stato ottenuto sia con immagini bidimensionali sia tridimensionali; queste ultime, in particolare, sono risultate simili all'immagine coloscopica convenzionale. Le immagini tridimensionali, rispetto a quelle bidimensionali, aumentano sia la sensibilità sia, leggermente, la specificità.

I vantaggi teorici di questa nuova metodica sono evidenti. Infatti, se questa avesse una buona sensibilità e specificità, si potrebbe ridurre il numero dei soggetti da sottoporre a colonscopia convenzionale a meno del 15%.

Fino ad oggi sono stati condotti un certo numero di studi che hanno dato risultati contrastanti. Il più accreditato fra questi ha evidenziato una buona sensibilità e specificità di questa metodica, per lo meno per lesioni di dimensioni superiori ai 5 mm. Infatti, su 100 pazienti sottoposti prima a colonscopia virtuale e successivamente a colonscopia convenzionale, la colonscopia virtuale ha dimostrato una sensibilità del 100% sui cancri, del 91,6% per gli adenomi di dimensioni superiori ai 10 mm, del 82,5% per gli adenomi fra 6 e 9 mm e del 54,7% per gli adenomi sotto i 6 mm. Nello stesso studio la specificità è risultata del 100% per i cancri, del 90,1 % per gli adenomi sopra i 5 mm. e del 66,6% per gli adenomi sotto i 5 mm. Questi incoraggianti risultati non sono stati confermati da altri studi<sup>61 62 63 64 65 66 67 68</sup>. In particolare, la sensibilità si è dimostrata molto bassa su lesioni di dimensioni sotto il centimetro e su lesioni piatte e la specificità per adenoma varia dal 69 al 99%.

Vari fattori tecnici possono influire sulle *performances* dell'esame (preparazione intestinale, posizione e modalità di scansione, algoritmo di ricostruzione del software ecc.) anche se, anche qui, i risultati sono contrastanti. Studi sono in corso per valutare la concordanza tra i vari operatori.

Restano inoltre ancora da valutare pienamente i costi connessi con questa nuova metodica e il *discomfort* per il soggetto che si sottopone all'esame. Infatti l'esame è gravato da costi elevati e richiede un tempo variabile, in un colon normale, fra i 20 e i 60 minuti. Una recente *survey* su soggetti che erano stati sottoposti in successione a colonscopia e colonscopia virtuale conclude per una preferenza verso la colonscopia tradizionale in quanto gravata da minore sensazione di dolore e fastidio rispetto a quella virtuale<sup>69</sup>.

b) La Colonografia-RM viene usata dopo distensione del colon con somministrazione d'acqua per via rettale. I vantaggi potenziali di questa metodica stanno nel fatto che con tale tecnica si evitano le esposizioni a radiazioni connesse con la CT.

Solo pochi studi sono stati condotti fino a oggi, su serie limitate e su pazienti sintomatici <sup>70</sup>  
<sup>71</sup> <sup>72</sup>. Questi studi hanno dato risultati assai contrastanti, sia per sensibilità sia specificità. Va comunque sottolineato che nel più numeroso di questi studi (condotto su 97 pazienti) è stata raggiunta una sensibilità e una specificità simile a quella della colonscopia convenzionale (specificità 93% sensibilità 96%).

### *Conclusioni*

Per i limiti degli studi finora condotti, per la mancanza di studi su popolazione asintomatica, per la carenza di valutazione dei costi e del *discomfort* connesso con queste nuove tecniche di screening, allo stato attuale delle conoscenze e dello sviluppo tecnologico, queste metodiche non possono essere proposte come test di screening.

### *Esame delle feci per individuare alterazioni geniche (Gene Based screening)*

Cellule tumorali di tumori colo-rettali e di adenomi si possono ritrovare nelle feci e fornire un possibile utilizzo per l'identificazione precoce della neoplasia senza utilizzare tecniche invasive. Una serie di vantaggi teorici di questo tipo di approccio (rispetto alla ricerca del sangue occulto fecale) possono essere ipotizzati: le cellule esfoliano continuamente nel lume intestinale (mentre per il sangue occulto si possono verificare sanguinamenti intermittenti); la neoplasia tende a esfoliare in quantità superiore rispetto alla mucosa normale e il DNA derivante dalle cellule tumorali ha alcune alterazioni caratteristiche che possono permettere di incrementare la specificità del test; piccole quantità di feci possono essere sufficienti per identificare, con buona sensibilità e ottima specificità, la presenza di neoplasie colo-rettali.

Il primo dei problemi con questo tipo di metodiche sta nel fatto che non da tutti i campioni di feci di soggetti normali è possibile estrarre quantità sufficienti di DNA da studiare: infatti fino ad oggi solo uno studio è riuscito a raggiungere a questo obiettivo.

Le mutazioni dell'oncogene K-ras sono quelle più studiate <sup>73</sup> <sup>74</sup> <sup>75</sup> <sup>76</sup> <sup>77</sup> <sup>78</sup>. Pochi studi sono stati capaci di evidenziare una sensibilità del 100%, mentre in molti altre esperienze la sensibilità è risultata non superiore al 50%. Inoltre la presenza di questa mutazione è stata riscontrata fino al 14% in persone senza alterazioni neoplastiche.

L'aggiunta di altre alterazioni geniche permette di aumentare la sensibilità: la presenza della mutazione della TP53 e la ricerca di marker di instabilità dei microsatelliti nei loci (tipo BAT26) hanno permesso di incrementare la sensibilità fino al 71% del totale dei cancro.

Altri marcatori genetici, oltre la mutazione del k-ras, (mutazione in APC, marcatori della repressione dell'apoptosi) sembrano aver una buona sensibilità per gli adenomi .

Complessivamente tutti i lavori fin qui svolti, essendo stati condotti per la maggior parte su pazienti sintomatici, non danno sicure informazioni sulla sensibilità di questo tipo di test nell'identificare uno stadio precoce della malattia. Inoltre rimane ancora sostanzialmente non conosciuto il livello di specificità che si potrebbe ottenere in una popolazione di screening. La ricerca e la combinazione di nuovi markers genetici, così come studi di sufficiente ampiezza su popolazione generale, sono necessari per valutare pienamente l'utilizzo di questi marcatori come test di screening. Infine, sono a tutt'oggi del tutto non analizzati i costi determinati da tale strategia di screening

### *Conclusioni*

Per le ragioni sopra esposte, per la limitatezza degli studi fin qui effettuati su popolazione asintomatica, allo stato attuale delle conoscenze e dello sviluppo tecnologico, questa metodica non può essere proposta come test di screening.

---

## Bibliografia

1. Rozen P., Knaani J. and Samuel Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42 (10): 2064-2071
2. Macrae F.A., St. John D.J., Caligiore P., et al. Optimal dietary conditions for Hemoccult testing. *Gastroenterology* 1982; 82: 899-903
3. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 1365-1371
4. Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robinson M.H.E., et al. Randomised controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477
5. Guidelines for the prevention, early detection and management of Colorectal Cancer. National Health and Medical Council, Australian cancer network <http://www.nhrc.health.gov.au> 1999
6. Towler B., Irwig L., Glasziou P., et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-565
7. Kronborg O., Fenger C., Olsen J., et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471
8. Boyle P. Faecal occult blood testing (SOF) as screening for colorectal cancer: the current controversy *Ann Oncol* 2002; 13: 16-18
9. La Vecchia C. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: open issues *Ann Oncol* 2002; 13: 31-34
10. McArdle CS. Faecal occult blood testing for colorectal cancer *Ann Oncol* 2002; 13: 35-39
11. Lowenfels AB. Faecal occult blood testing as a screening procedure for colorectal cancer *Ann Oncol* 2002; 13: 40-43
12. Bleiberg H. Hemoccult should no longer be used for the screening of colorectal cancer *Ann Oncol* 2002; 13: 44-46
13. Crespi M, Lisi D. Is colorectal cancer screening by fecal occult blood feasible? *Ann Oncol* 2002; 13: 47-50
14. H. Strul and N. Arber. Faecal occult blood test for colorectal cancer screening *Ann Oncol* 2002; 13: 51-56
15. P. Autier. Should organised faecal occult blood test screening be established? *Ann Oncol* 2002; 13: 57-60
16. M. J. Barry. Faecal occult blood testing for colorectal cancer: a perspective *Ann Oncol* 2002; 13: 61-64
17. Saito H., Tsuchida S., Kakizaki R., et al. An immunochemical fecal occult blood test for mass screening of colorectal cancer by reversed passive hemagglutination (RPHA) (rapid communication). *Jap J Gastroenterol* 1984; 81: 2831
18. Nakama H., Kamijo N., Fujimori K., et al. Relationship between fecal sampling times and sensitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (7): 781 - 784
19. Nakama H., Yamamoto M., Kamijo N., et al. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (25): 228-231
20. Allison J.E., Tekawa I.S., Ransom L.J., Adrain A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *New England Journal of Medicine* 1996; 334 (3): 155-159
21. Kewenter J., Brevinge H., Engaras B., et al. Results of screening, rescreening and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:468-473
22. Winawer S.J., Flehinger B.J., Schottenfeld D., Miller D.G. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1311-1318
23. Faive J., Arveux P., Milan C., et al. Participation in mass screening for colorectal cancer: results of screening and rescreening from the Burgundy study. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1: 49-55
24. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1901-1907
25. Selby et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7
26. Senore C, Segnan N, Rossini FP, et al. Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy. *J Med Screen* 1996; 3 (2): 72 – 78

- 
27. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642
  28. Atkin WS and UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-1300
  29. Schrock TR. Conceptual developments through colonoscopy. *Surg Endosc* 1988;2:240-44
  30. Williams et al. Colonoscopy in the management of colon polyps. *Br J Surg* 1974;61:673-4
  31. Liebermann et al. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 946-5
  32. Rex et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender and family history. *Am J Gastroenterol* 1993;88:625-31
  33. Godreau CJ. Office based colonoscopy in a family practice. *Fam Pract Res* 1992;12:313-20
  34. Anderson ML et al. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc* 1992;38:560-3
  35. Cass OW, et al Objective evaluation of endoscopy skills during training *Ann Intern Med* 1993;118:40-3
  36. Lieberman DA Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer *NEJM* 2000; 343 (3): 162-168
  37. Byrd RL, et al. Reliability of colonoscopy *Dis Colon Rectum* 1989;32:1023-5
  38. Warneke J, et al. Accuracy of colonoscopy for the detection of colorectal polyps *Dis Colon rectum* 1992;35:981-5
  39. Hixson LJ, et al. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1769-72
  40. Hoff G, et al. Epidemiology of polyps in the colon and rectum. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:853-62
  41. Waye JD, et al. Small colon polyps *Am J Gastroenterol* 1988;83:120-2
  42. Winawer S, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup *N Engl J Med* 1993;329:1977-81
  43. Mandel SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer *NEJM* 2000; 343 (22): 1603 – 1607
  44. Citarda F, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;43:812-5
  45. Muller AD et al Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904-10
  46. Thiis-Evensen et al Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20
  47. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM: Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:573-84
  48. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM: Cost-effectiveness of screening colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284:1954-61
  49. Schrock GR Colonoscopy versus barium enema in the diagnosis of colorectal cancer and polyps. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1993;3:585-610
  50. Jorgensen OD et al The Funen adenoma follow-up study incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program *Scand J Gastroenterol* 1993;28:869-74
  51. Waye JD et al Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:347-51
  52. Jentshura D et al Complications in endoscopy of the lower gastrointestinal tract, *Surg Endosc* 1994;8:672-6
  53. McAfee et al Tiny snares prove safe and effective for removal of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1994;40:301-3
  54. Rosen L et al Hemorrhage following endoscopic polypectomy *Dis Colon Rectum* 1993;36:1126-31
  55. E D B Nelson, McQuaid K, JH Bond, DA Lieberman DG Weiss, TK Johnston Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:307-14
  56. Dafnis G, Ekbohm A, Pahlman L, Blomqvist P: Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden. *Gastrointest Endosc* 2001;54:302-9
  57. Bat L et al Colonoscopy in patients aged 80 years or older and its contribution to the evaluation of rectal bleeding. *Postgrad Med J* 1992;68:355-8
  58. Kaira L et al Comparative evaluation of investigations for colorectal carcinoma in symptomatic patients. *Postgrad Med J* 1988;64:666-8

- 
59. Williams et al. A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up. *Endoscopy* 1982;14:74-8
  60. Steele P, Department of Veterans Affairs Gastroenterology Field Advisory Committee. Colorectal cancer screening.
  61. Hara AK, Johnson CD, Reed JE, et al. Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997; 205(1): 59-65
  62. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, et al. CT colonoscopy of colorectal I neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5): 1237-42
  63. Mendelson RM, Foster NM, Edwards JT, et al. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy: a developing technology. *Med J Aust* 2000; 173(9): 472-5
  64. Morra A, Meduri S, Ammar L, et al. [Colonoscopy with computed tomography with volume reconstruction. The results and a comparison with endoscopy and surgery] *Radiol Med* 1999; 98(3): 162-7
  65. Luboldt W, Bauerfeind P, Wildermuth S, et al. Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology* 2000; 216(2): 383-8
  66. Pescatore P, Glucker T, Delarive J, et al. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of CT colonography (virtual colonoscopy). *Gut* 2000; 47(1): 126-30
  67. Kay CL, Kulling D, Hawes RH, et al. Virtual endoscopy--comparison with colonoscopy in the detection of space-occupying lesions of the colon. *Endoscopy* 2000; 32(3): 226-32
  68. Spinzi G, Belloni G, Martegani A, et al. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 394-400
  69. Geetanjali AA, Yee J, Hung R, McQuaid K: Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 310-5
  70. Luboldt W, Bauerfeind P, Steiner P, et al. Preliminary assessment of three-dimensional magnetic resonance imaging for various colonic disorders. *Lancet* 1997; 349 1288-1291
  71. Luboldt W, Steiner P, Bauerfeind P, et al. Detection of mass lesions with MR colonography: preliminary report. *Radiology* 1998; 207(1): 59-65
  72. Pappalardo et al *Gastroenterology* 2000;119:300-4. Pappalardo G, Poletini E, Frattaroli FM, et al. Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000; 119(2): 300-4
  73. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256(5053): 102-5
  74. Ratto C, Flamini G, Sofo L, et al. Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(11): 1238-44
  75. Hasegawa Y, Takeda S, Ichii S, et al. Detection of K-ras mutations in DNAs isolated from feces of patients with colorectal tumors by mutant-allele-specific amplification (MASA). *Oncogene* 1995; 10(7): 1441-5
  76. Nollau P, Moser C, Weinland G, et al. Detection of K-ras mutations in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR. *Int J Cancer* 1996; 66(3): 332-6
  77. Villa E, Dugani A, Rebecchi AM, et al. Identification of subjects at risk for colorectal carcinoma through a test based on K-ras determination in the stool. *Gastroenterology* 1996; 110(5): 1346-53
  78. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119(5): 1219-27