

Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto

Aggiornamento

Indice

Introduzione	5
Gruppo di lavoro	9
Abbreviazioni	13
Sinossi	15
1. La dimensione del problema	31
2. Terminologia e definizione in epidemiologia	47
3. Fattori di rischio	57
4. La diagnosi di Ccr: Le metodologie utilizzabili	85
5. Lo screening del Ccr: Metodiche utilizzabili	141
6. Terapia	183
7. Anatomia patologica del Ccr	215
8. Follow-up postchirurgico nei pazienti operati di cancro colon-rettale	229
9. Allegati	239

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 e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (Field 1990).

Pertanto le linee guida vengono correntemente promosse:

- come mezzo di miglioramento della qualità dell'assistenza,
- come mezzo per ottimizzare l'esito degli interventi sui pazienti,
- per scoraggiare l'uso di interventi inefficaci o pericolosi,
- per migliorare e garantire l'adeguatezza delle cure,
- per identificare zone della pratica clinica in cui vi è insufficiente evidenza,
- per aiutare a bilanciare costi e risultati.

Un Decreto del Ministero della Salute, intitolato ***"Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee Guida"*** prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la produzione e la validazione e certificazione di linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del ***Governo Clinico*** e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Sistema Nazionale Linee Guida così inteso, utilizzando tutti gli strumenti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, contribuirà certamente a formare una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica.

Le **raccomandazioni** contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo multidisciplinare di esperti e sono **rivolte ad assistere chi** opera in campo gastroenterologico, chirurgico e della medicina generale, nello "*screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto*".

Tali raccomandazioni si basano su **evidenze scientifiche** derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro.

Le strategie di ricerca sono state impostate utilizzando le seguenti banche dati (ed effettuate per il periodo gennaio 2002 maggio 2006):

- Medline
- Cochrane Library
- Ovid
- Embase
- Pubmed

– stato fatta, comunque, un'opera di contestualizzazione e di adattamento alla realtà operativa italiana, nello sforzo di elaborare un testo non solo compilativo e accademico ma anche e soprattutto senza dogmatismi, nella convinzione che, (secondo lo stesso Sackett), la EBM "deve rispettare l'acume clinico degli operatori, le circostanze dei pazienti e i loro desideri e volontà".

La qualità degli studi ed il grado di raccomandazione sono stati classificati secondo le indicazioni contenute nel docu-

mento: "Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", esposto nella Tabella seguente:

LIVELLI DELLE PROVE	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati 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 di 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 è 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 è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella I: Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico

La classificazione di una raccomandazione secondo il grading A, B, C, D, E non rispecchia solo la *qualità metodologica delle prove* disponibili, ma anche il *peso assistenziale* dello specifico problema, *i costi, l'accettabilità e praticabilità* dell'intervento.

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.

I livelli delle prove e la *forza delle raccomandazioni* sono riportate a lato del testo.

Gruppo di lavoro

Dott. Bruno Rusticali	ASSR - Coordinatore Linee Guida
Prof. Giorgio Arcangeli	Direttore Struttura Complessa di Radioterapia, Istituto Regina Elena (Roma)
Prof. Franco Bazzoli	Professore Ordinario Gastroenterologi, Università di Bologna
Dott. Lucio Bertario	Epidemiologo Istituto Nazionale Tumori, Milano
Dott. Piero Borgia	Epidemiologo - ASP Regione Lazio
Prof. Renzo Caprilli	Professore Ordinario Gastroenterologia Università "La Sapienza" Roma
Prof. Lucio Capurso	Coordinatore scientifico Direttore Unità Operativa Complessa Gastroenterologia C.A. ACO, Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri" Roma
Dott. Tino Casetti	Direttore U.O. di gastroenterologia Ospedale Santa Maria delle Croci, Ausl di Ravenna

Dr.ssa Laura Cialdea	Direzione generale della Prevenzione Sanitaria - Ministero della Salute
Dott. Livio Cipolletta	Società Italiana Endoscopia Digestiva (SIED), Ospedale Maresca Servizio di Endoscopia Digestiv, Torre del Greco Napoli
Prof. Bruno Cola	Direttore III Clinica Chirurgica, Università di Bologna
Prof. Massimo Crespi	IRE-CRS, Roma
Dott. Claudio Cricelli	Presidente Società Italiana Medicina Generale (SIMG)
Dott. Ercole De Masi	Direttore dell'U.O. di Gastroenterologia, Ospedale San Carlo, Roma
Prof. Giovanni Gasbarrini	Professore Ordinario Medicina Interna, Università Cattolica "Sacro Cuore" Roma
Dott.ssa Loredana Gili	ASSR
Dott. Massimo Gion	Direttore Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore, U.O. Laboratorio Analisi Ospedale Civile di Venezia
Dott. Giovanbattista Grassi	Direttore dell'Unità Operativa di Chirurgia oncologica - Ospedale San Filippo Neri di Roma

Dott. Roberto Labianca	Direttore UO Oncologia Medica Ospedali Riuniti di Bergamo
Prof. Gino Luporini	Direttore Struttura Complessa Oncologia Medica - Ospedale San Carlo Borromeo
Dott. Maurizio Meregalli	UO oncologia medica San Carlo Borromeo Milano
Dott. Giorgio Minoli	Direttore UOC Gastroenterologia Ospedale "Valduce" Como
Prof. Silvio Monfardini	Direttore UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Padova
Prof. Franco Pacini	Gastroenterologia, Ospedale "Careggi" Firenze
Prof. Vincenzo Pezzangora	Direttore Dipartimento Chirurgia AULSS 12 Veneziana Presidio Ospedaliero Mestre
Dott. Mauro Risio	Direttore Servizio di Anatomia Patologica Istituto Ricerca e cura del cancro (Torino)
Prof. Francesco Rossini	Società Italiana Gastroenterologia (SIGE) (Torino)

Dott. Nereo Segnan	Direttore Struttura Complessa Epidemiologia dei Tumori presso l'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino
Prof. Giovanni Simonetti	Direttore del Dipartimento di Diagnostica per immagini Università di Tor Vergata - Roma
Prof. Pasquale Spinelli	Direttore Servizio Endoscopia, Istituto Nazionale Tumori, Milano
Prof. Vincenzo Valentini	Prof. di Radioterapia Cattedra di Radioterapia Policlinico Universitario A. Gemelli Università Cattolica Sacro Cuore
Prof. Arduino Verdecchia	Direttore del Reparto "Indicatori per la sorveglianza sanitaria" del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS Roma
Dott. Marco Zappa	Unità Epidemiologia Clinica e Descrittiva, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze
Segreteria organizzativa:	Chiara Giuliano ASSR
Grafica:	Dario Fella ASSR

Abbreviazioni

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 $\ddot{}$ 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
SW	Software
SX	Scintigrafia
TAC	Tomografia computerizzata

1. Screening di popolazione (rischio generico) di età fra 50 e 70 anni (lo screening individuale può essere proposto anche a soggetti di età >70 anni compatibilmente con l'attesa di vita)

- a. La riduzione della mortalità da CCR può essere ottenuta con un programma di screening della popolazione utilizzando la ricerca del sangue occulto fecale (SOF). Il programma minimo efficace consiste nella ricerca del SOF con test validati in programmi di screening. I tests immunologici hanno un miglior rapporto sensibilità/specificità rispetto ai test al guaiaco. I risultati di trials controllati indicano la possibile riduzione (dell'ordine del 40%) della mortalità ed una diagnosi del 40-80% dei casi di cancro a seconda del metodo utilizzato e della frequenza dell'indagine. - fortemente raccomandata la ripetizione annuale del test, preferibilmente con metodo immunologico.

I

I

- b. La sigmoidoscopia flessibile (SF) ha dimostrato una efficacia limitatamente al tratto esplorato II
- c. Colonscopia totale ogni 10 anni a partire da 50 anni. Questa metodica ha il vantaggio di permettere lo studio completo del viscere e di attuare la bonifica dei precursori (polipi adenomatosi). V
- d. Gli studi su la Colonscopia Virtuale e sui tests di DNA fecale danno ancora risultati controversi e non possono essere pertanto raccomandati come metodiche di screening.
- e. I biomarcatori tumorali non devono essere utilizzati come metodo di screening III

2. Screening in individui con storia familiare di CCR

Categoria a

Individui con un modesto incremento del rischio di cancro coloretale (CCR) per storia familiare (fino a 4 volte rispetto alla popolazione generale; es.1 parente di primo grado con CCR diagnosticato dopo i 55 anni): vedi rischio generico.

- Gli individui che richiedono informazioni aggiuntive devono essere informati dettagliatamente sul loro rischio generico di sviluppare un CCR e sulle raccomandazioni relative. VI

Categoria b

Individui con rischio moderatamente aumentato di CCR (3-6 volte rispetto alla popolazione generale; es.1 parente di primo grado con CCR diagnosticato prima dei 55 anni; 2 parenti di primo grado dello stesso ramo della famiglia con CCR diagnosticato a qualsiasi età).

- Proporre la colonscopia ogni 5 anni dall'età di 40 anni (o da una età 10 anni precedente l'età più precoce in cui il CCR è stato diagnosticato nella famiglia). VI

- Informare pienamente gli individui sul loro rischio di sviluppare il CCR e sulle ragioni per le raccomandazioni di screening.

Categoria c

Individui con rischio di CCR potenzialmente alto (il 50% degli individui può ammalare di CCR).

- es. storia familiare di poliposi adenomatosa, HNPCC, o altre sindromi familiari di CCR.
- es. 1 parente di primo grado + 2 o più parenti di primo o secondo grado, tutti dello stesso ramo della famiglia, con diagnosi di CCR a qualsiasi età.
- es. 2 parenti di primo grado, o 1 parente di primo grado + 1 o più parenti di secondo grado, tutti dello stesso ramo della famiglia, con diagnosi di CCR ed uno di questi parenti cui:
 - (1) è stato diagnosticato un CCR prima dei 55 anni
 - (2) ha sviluppato cancro intestinale multipli, o
 - (3) ha sviluppato un tumore extracolico suggestivo per sindrome ereditaria.
- es. almeno 1 parente di primo o secondo grado cui è stato diagnosticato un CCR in associazione con poliposi intestinale.
- es. storia personale di parente di primo grado con CCR diagnosticato prima dei 50 anni, particolarmente se è stata dimostrata un'instabilità dei microsatelliti ed una alterazione delle proteine dei geni del mismatch repair MLH1 o hMSH2.
- consigliare:
 - Genetista per possibili test genetici
 - Gastroenterologo per pianificare un appropriato programma di sorveglianza basato su colonscopia ogni 5 anni a partire da 45-50 anni o da una età di 10 anni inferiore dell'età in cui è stata posta la prima diagnosi di CCR nel familiare.
 - Solo in casi particolari, da valutare singolarmente, è anche accettabile la sigmoidoscopia + clisma colon d.c. o la colonscopia virtuale

3. **Sindromi familiari ad alto rischio di CCR**

a. Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)

FAP è una malattia autosomica-dominante ereditaria caratterizzata dalla presenza di multipli piccoli adenomi (>100) nel colon e nel retto che si sviluppano nell'adolescenza. L'età media di diagnosi di adenoma è 16 anni e di CRC 39 anni.

Test Genetici

Devono essere consigliati agli individui con diagnosi clinica di FAP ed a tutti i membri di famiglie a rischio se è stata individuata una mutazione genetica specifica della famiglia all'età in cui inizia normalmente la sorveglianza endoscopica. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a counseling genetico.

VI

Sorveglianza Endoscopica

Colonscopia 1-2 volte all'anno dall'età di 10-12 anni negli individui asintomatici in cui è stata identificata una mutazione tipica della FAP e, se i test genetici non sono disponibili, in tutti i membri a rischio della famiglia. In caso di FAP attenuata, è consigliata la colonscopia per la prevalenza di adenomi prossimali, cominciando a 18 anni.

V

Colectomia Profilattica

Si intende la colectomia totale con anastomosi ileoretale o proctocolectomia con ileo-anastomosi su pouch. La scelta della procedura è influenzata dalla situazione del retto e dalle preferenze del paziente. Deve essere raccomandata agli individui con diagnosi certa di FAP. Il momento dell'intervento è legato a scelte individuali, ma dovrebbe essere effettuato in torno ai 20 anni.

Dopo la colectomia con anastomosi ileorettale, è consigliata la sorveglianza periodica con intervalli non superiori ai 12 mesi del retto con sigmoidoscopia e l'eliminazione di eventuali polipi.

V

Sorveglianza del tratto gastrointestinale superiore

La gastroduodenoscopia per individuare adenomi duodenali e gastrici a intervalli di 3 anni a partite dai 25 anni è comunemente consigliata.

V

Occorre ricordare che la prima causa di morte in questi pazienti, dopo il CRC, è rappresentata dall'insorgenza di tumori del tratto digestivo superiore. - opportuno consigliare lo studio dell'intestino tenue con videocapsula.

b .CCR ereditario non polipoide (HNPCC)

HNPCC è una condizione autosomica-dominante ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di un CCR ad una età inferiore o uguale a 45 anni (cui si associano altri criteri per cui si rimanda al testo).

Test Genetici

Devono essere consigliati agli individui con diagnosi clinica di HNPCC ed a tutti i membri di famiglie a rischio all'età in cui inizia normalmente la sorveglianza endoscopica.

V

A tutti i pazienti con familiarità sospetta per HPNCC (almeno 1 dei primi tre criteri modificati di Bethesda) dovrebbe essere suggerito un counseling genetico

Sorveglianza endoscopica

La colonscopia è raccomandata ogni 1-2 anni dall'età di 20-25 anni (o da un'età di 5 anni precedente l'età più precoce in cui un CCR è stato diagnosticato nella famiglia) ed ogni anno dai 40 anni.

V

Chirurgia

La colectomia totale è consigliata una volta che la neoplasia viene diagnosticata.

V

Deve essere effettuata una sorveglianza endoscopica annuale di ogni porzione residua di grosso intestino.

Chirurgia Profilattica

La chirurgia profilattica con colectomia subtotale dovrebbe essere discussa nei portatori noti di mutazione con lesioni displastiche. La chirurgia profilattica nei portatori noti di mutazione senza lesioni istologiche non è indicata poiché il 10-20% di questi individui non svilupperà un CCR nel corso della sua vita; deve essere presa in considerazione nei portatori di mutazioni che non vogliono o non possono essere sottoposti ad una periodica sorveglianza endoscopica.

V

V

Sorveglianza Extracolica

Pazienti con HPNCC hanno un rischio aumentato di sviluppare i seguenti tumori a localizzazione extracolica: (es. tumore dell' endometrio, dell'ovaio, dello stomaco, dell'intestino tenue, delle vie urinarie, del pancreas, del cervello e delle vie biliari). Per tale motivo la sorveglianza endoscopica sarà implementata da EGDS, ecografia addome completo e test diagnostici ginecologici (ecografia transvaginale annuale ed eventuale biopsia endometriale).

V

Sorveglianza per il cancro dell'endometrio

– la lesione maligna extracolica più frequente. Se c'è una storia familiare di cancro dell'utero, e/o un test genetico non conclusivo, la sorveglianza con ecografia transvaginale annuale (+/- biopsia dell'endometrio) è usualmente consigliata in portatrici note della mutazione ed in tutte le donne a rischio della famiglia individuate secondo i criteri di Amsterdam I e II a partire dai 35 anni.

V

c. Sindromi da poliposi amartomatosa

Individui con un polipo amartomatoso del colon o dell'intestino tenue, o quelli con un parente di primo grado in cui è nota una poliposi multipla associata o meno a CCR, dovrebbero essere inviati al gastroenterologo ed al genetista.

V

d. Sindromi da polipi iperplastici

Individui con diagnosi di poliposi iperplastica secondo i seguenti criteri:

- a) almeno 5 polipi iperplastici prossimali al sigma di cui 2 >10 mm; V
- b) qualsiasi numero di polipi iperplastici prossimali al sigma con familiarità di 1° grado per poliposi iperplastica; V
- c) più di 30 polipi iperplastici di qualsiasi dimensione ma distribuiti su tutto il colon devono essere inviati al gastroenterologo e al genetista. V

4. Individui con storia personale di CCR

Pazienti trattati con intento curativo per CRC, devono sempre eseguire uno studio completo dell'intestino mediante colonscopia totale (o clisma opaco, per lesioni stenosanti) al fine di escludere lesioni sincrone. Se questo non è possibile preoperatoriamente, una colonscopia totale dovrebbe essere eseguita entro 6 mesi dall'intervento. Se la colonscopia totale ha dato esito negativo per lesioni, la successiva colonscopia dovrebbe essere eseguita dopo tre anni e, se negativa, dopo 5 anni. V

5. Individui con storia personale di adenoma coloretale

- Ai fini della sorveglianza, i polipi non recuperati vanno considerati adenomi avanzati.
- In caso di incertezza sulla completezza delle polipectomie per la numerosità dei polipi e/o per l'incompleta pulizia del colon la CS deve essere ripetuta entro 1 anno.
- In caso di polipectomia incompleta di singola lesione, l'intervallo va valutato caso per caso.
- In caso di polipectomia di singola lesione, l'intervallo va valutato caso per caso.

- In caso di asportazione di 1 o 2 adenomi <10 mm: controllo endoscopico dopo 5 anni.
- In caso di asportazione di 3 o più adenomi o di almeno 1 adenoma >10mm o di displasia severa o con componente villosa di adenoma avanzato): controllo dopo 3 anni. V
- In caso di polipo serrato: controllo come per polipo adenomatoso di analoghe dimensioni e stesso grado di displasia V
- In caso di polipi iperplastici non si ritiene opportuno consigliare un controllo endoscopico. Se polipo >10mm ed in sede prossimale al sigma pur con diagnosi istologica di polipo iperplastico o più di 20 polipi iperplastici: controllo endoscopico entro 5 anni. V
- Polipi con cosiddetto carcinoma intramucoso (*non superante la muscularis mucosae*) vengono considerati privi di malignità biologica e non richiedono ulteriore trattamento, ma controlli analoghi agli adenomi a rischio).
- Polipi cancerizzati ossia con aree di Ca invasivo, che supera la muscularis mucosae e si estende alla sottomucosa: se rispettati i criteri di basso potenziale metastatico comportarsi come per gli adenomi **ad alto rischio** (valutare nel singolo caso un eventuale controllo a 3-6 mesi).
- In presenza di familiarità di I° grado per neoplasie colo-rettali diminuire il tempo dei controlli da 5 a 3 anni. V

La durata della sorveglianza endoscopica va rapportata alle condizioni generali del paziente ed alla sua aspettativa di vita. In ogni caso la decisione di interrompere il follow-up deve essere condivisa fra medico e paziente.

6. Individui con storia personale di malattia infiammatoria intestinale.

Colite Ulcerosa

Dopo 7-8 anni di durata della malattia, (indipendentemente dalla estensione della malattia) deve essere consigliata una colonscopia di sorveglianza ogni 1- 2 anni. - consigliata una mappatura basata sul prelievo di campioni biotici ogni 10 cm, in tutti i quadranti, con un totale di 30-35 biopsie.

Biopsie addizionali dovrebbero essere prelevate su ogni lesione sopraelevata, ma non sugli pseudopolipi.

I pazienti con CU dovrebbero essere informati sia sul razionale per la sorveglianza colonscopica che sui limiti nel diagnosticare CCR.

Se nelle biopsie è presente displasia ad alto grado o displasia a basso grado multifocale, confermata alla revisione da parte di un secondo istologo, all'individuo dovrebbe essere consigliata la colectomia.

V

Se vi è displasia di basso grado o lieve, in assenza di infiammazione significativa, il paziente deve essere informato del significato clinico di tale diagnosi e se rifiuta l'ipotesi chirurgica di colectomia, l'intervallo di sorveglianza andrà ridotto a 3-6 mesi.

Se displasia di basso grado o lieve è osservata in presenza di infiammazione attiva, è consigliabile ripetere l'esame dopo terapia anti-infiammatoria. Se la displasia di basso grado o lieve è confermata, procedere come riportato nel paragrafo precedente in caso di mancata infiammazione.

Morbo di Crohn

Tutti gli individui con morbo di Crohn esteso del colon-retto dovrebbero essere sottoposti a procedure di sorveglianza come i soggetti con CU estesa.

V

TERAPIA

a. Terapia chirurgica

b. Preparazione dei pazienti che devono essere operati

Non evidenza dai trials randomizzati di un beneficio legato alla preparazione, ma possibilità di eventi avversi.

1. Trasfusioni

Si suggerisce, se possibile, l'autotrasfusione ed il recupero intraoperatorio del sangue.

2. Profilassi tromboembolica

– necessaria in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale. Utilizzare eparina a basso peso molecolare.

3. Profilassi antibiotica

– necessaria in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale. – consigliabile una singola somministrazione e.v. di cefalosporina di seconda o terza generazione.

c. Terapia adiuvante: *carcinoma del colon*

1. Nessuna indicazione a praticare un trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico radicale nei carcinomi del colon stadio Dukes A e B1. **IA**

2. In caso di neoplasia del colon stadio Dukes B2 non vi sono ancora elementi che giustifichino un'indicazione estensiva al trattamento chemioterapico adiuvante.

In tale caso possono essere utilizzati criteri che costituiscono fattori prognostici sfavorevoli per identificare i casi meritevoli di trattamento (occlusione, perforazione, età <60 anni, grading G3, infiltrazione di organi vicini, inadeguato numero di linfonodi analizzati). **IA**

3. Nei casi in stadio Dukes C il trattamento chemioterapico determina un vantaggio in termini di sopravvivenza e di recidiva.
4. Il farmaco di scelta è il 5-fluorouracile associato ad acido folinico. **VA**
5. La terapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento.
6. L'aggiunta di oxaliplatino o la sostituzione del 5-fluorouracile con le fluoropirimidine orali, pur estremamente promettenti, necessitano di studi di conferma. **IA**

Carcinoma del retto

1. Per gli stadi A e B1 vale quanto detto a proposito del carcinoma del colon. **IA**
2. In questi stadi la radioterapia trova spazio solo quando vengano impiegate tecniche chirurgiche conservative. **IB**
3. Per gli stadi B2 e C è necessario un trattamento chemio-radioterapico combinato dopo l'intervento. **VA**
4. Allo stadio attuale si preferisce attuare il trattamento radioterapico prima dell'intervento chirurgico, riservando il solo trattamento chemioterapico alla fase successiva all'intervento. **IA**
5. Le modalità di trattamento radioterapico pre-chirurgico sono:
 - A) un trattamento ipofrazionato a breve termine;
 - B) un trattamento convenzionale, eventualmente concomitante a chemioterapia. **IA**

d. Terapia della malattia avanzata/metastatica

1. La terapia va iniziata precocemente, in fase asintomatica, e proseguita fino a progressione, tossicità o rifiuto.

2. Il farmaco di riferimento resta il 5-fluorouracile associato ad acido folinico.
3. Attualmente vengono preferiti schemi in cui il 5-fluorouracile viene somministrato sia in bolo sia in infusione continua. **IA**
4. In assenza di controindicazioni, vengono proposti schemi di associazione con oxaliplatino o con irinotecan. **IA**
5. Non vi sono chiare indicazioni circa la sequenza di somministrazione. **IA**
6. È opportuno prevedere una seconda linea di trattamento, a fallimento della prima. **IA**
7. L'irinotecan può essere proposto anche in monoterapia. **IA**
8. Il raltitrexed può costituire un'alternativa alle fluoropirimidine, soprattutto il caso di tossicità. **VB**
9. Le fluoropirimidine orali costituiscono una valida alternativa al 5-fluorouracile, in monoterapia. Devono essere confermati i risultati ottenuti dalla loro associazione con oxaliplatino o irinotecan. **IA**
10. L'uso di anticorpi monoclonali, sicuramente promettente, richiede ancora ampi studi di conferma. **IA**
11. È possibile che metastasi inizialmente non reseccabili possano rientrare nei criteri di operabilità dopo chemioterapia. **IA**
12. Non esistono elementi a supporto della somministrazione di chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi. **VC**

e. Follow-up post-chirurgico

I pazienti operati per CCR devono essere informati a proposito del rischio di recidive future, correlato allo stadio del tumore ed alla possibilità della comparsa di un secondo tumore.

Vi è evidenza, da una metanalisi di 6 trials randomizzati, di un piccolo vantaggio nella sopravvivenza con un follow-up più intensivo in confronto ad uno meno intensivo. Questo beneficio è dovuto alla precocità della diagnosi di recidiva ed alla possibilità di asportazione della metastasi.

Non è possibile dire con certezza se questo vantaggio sia da riferire ad una precoce attenzione ai sintomi o all'uso dei test (CEA, Rx torace, imaging del fegato, CS). Non vi è evidenza sufficiente su cui basare le raccomandazioni per l'utilizzo di test di screening specifici. Alla luce delle incertezze delle schedule di visite e di test di screening si consiglia:

1. nei pazienti ad alto rischio di recidiva (stadio IIB e III):

- visita con valutazione attenta dei sintomi di possibile recidiva, non appena compaiono o almeno ogni 6 mesi per i primi 3 anni ed una volta all'anno per almeno altri 5 anni.
- in queste visite i pazienti devono eseguire CEA, Rx torace, ecografia epatica; se identificata una recidiva, i pazienti devono essere valutati da una equipe multidisciplinare comprendente chirurgo, oncologo medico, radioterapista, gastroenterologo per definire le migliori opzioni terapeutiche.

2. Nei pazienti ad alto rischio di recidiva con presenza di co-morbidità che possa interferire con i test prescritti o con il potenziale trattamento della recidiva, o che comunque non vogliono essere sottoposti ad ulteriori esami o trattamenti: visita 1 volta all'anno.

3. Nei pazienti operati di Ca del colon: CS post-operatoria entro 6-12 mesi. Se sono presenti polipi, polipectomia e follow-up endoscopico. Se non sono presenti polipi, ripetere la CS entro 3-5 anni.
4. Nei pazienti operati di Ca del retto: studio di imaging (ecoendoscopia, TAC, RMN) della pelvi dopo 6 mesi e quindi con frequenza annuale.
5. Nei pazienti a basso rischio di recidiva (stadio I ed Ia) o in quelli in cui la co-morbidità controindichi un futuro intervento chirurgico deve essere raccomandata soltanto una visita all'anno o alla comparsa di sintomi.

1. La dimensione del problema

1. La dimensione del problema

In Italia, così come in molti paesi di tipo occidentale, i tumori del colon-retto, ovvero le neoplasie che insorgono dal cieco fino all'ano che, nella 10° versione della classificazione internazionale delle malattie sono identificati dai codici C18-C21¹, rappresentano un rilevante problema sanitario.

Tabella 1. Tassi standardizzati (popolazione Europea) di incidenza e mortalità per cancro del colon-retto in Europa (1995)²

	Incidenza		Mortalità	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Austria	42.1	27.8	20.1	13.9
Belgio	37.0	26.8	18.7	14.1
Danimarca	41.0	33.0	23.3	19.2
Finlandia	25.5	21.1	11.5	9.8
Francia	40.8	25.9	18.2	11.8
Germania	45.5	33.1	19.9	15.7
Grecia	9.4	15.6	9.7	8.0
Irlanda	43.1	27.0	23.6	13.7
Italia	39.3	26.6	16.5	10.9
Lussemburgo	43.6	30.8	18.6	13.4
Olanda	40.9	30.8	18.9	14.4
Portogallo	36.0	21.1	20.0	11.9
Spagna	36.8	22.5	18.5	11.3
Svezia	33.4	26.2	14.9	11.1
Regno Unito	39.2	26.5	17.4	12.4

Nella Tabella 1 sono presentati a confronto i tassi standardizzati (popolazione Europea) di incidenza e di mortalità stimati dalla IARC al 1995 per i paesi dell'Unione Europea².

Per quanto riguarda l'Italia, le stime indicano il numero totale annuo di nuovi casi in 30.800 (16.400 fra i maschi e 14.400 fra le femmine), con tassi di incidenza sesso specifici (standardizzati sulla popolazione mondiale) rispettivamente di 50,1 per i maschi e di 33,1 per le donne².

In Italia i tumori del colon-retto risultano al terzo posto per frequenza di nuovi casi, dopo quelli del polmone e della prostata fra i maschi, rappresentando il 12,6% di tutti i tumori diagnosticati (eccetto i tumori cutanei non melanomatosi) e al secondo, dopo la mammella, fra le femmine, rappresentando il 13,4% del totale dei tumori².

Il numero di morti in Italia per il 1995 è di 8.279 decessi fra i maschi e 7.569 fra le femmine (tassi di mortalità standardizzati 24,9 e 16,0 per 100.000)².

In termini di mortalità proporzionale i tumori del colon-retto, si collocano al secondo posto sia fra i maschi (dopo quelli del polmone) e rappresentando il 9,9% del totale delle morti tumorali, che fra le femmine (dopo i tumori della mammella) dove rappresentano il 12,2% del totale dei decessi oncologici².

Per quanto riguarda l'andamento dell'incidenza e della mortalità per tumore del colon-retto osservato nel nostro paese interessanti informazioni derivano dall'Associazione Italiana Registri Tumori che raccoglie dati da una rete di sistemi di rilevazione della patologia tumorale che nel nostro paese coprono circa $\frac{1}{4}$ della popolazione residente, prevalentemente nel Centro-Nord. Un recente studio ha mostrato sia per i maschi che per le femmine un significativo trend all'aumento dalla metà degli anni '80 alla fine degli anni '90

a cui ha corrisposto una lieve ma significativa riduzione della mortalità in entrambi i sessi (Figura 1)³

Gli andamenti in Figura 1a e 1b rappresentano una tendenza media in Italia. La variabilità sul territorio nazionale è conosciuta essere ampia in Italia, come un aspetto importante da conoscere nella pianificazione di indicazione di attività di screening nazionali. In Figura 2 viene presentato uno spaccato delle tendenze della mortalità per tumori del colon retto in Italia per sesso, età e ripartizioni geografiche, tratto dalla monografia ISTAT "Nuove evidenze della mortalità per tumore in Italia"⁴.

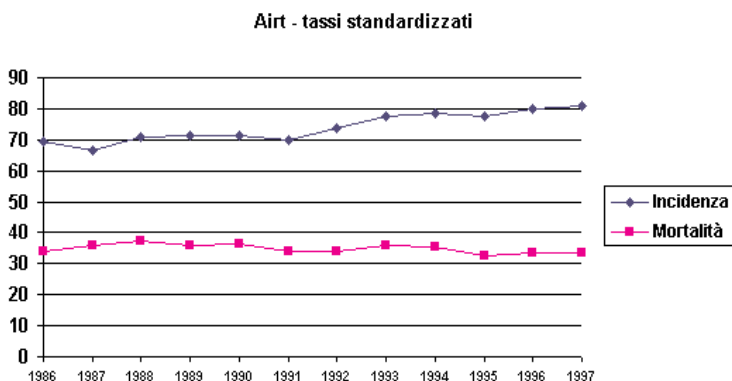


Figura 1a. Associazione Italiana Registri Tumori - Andamento dei tassi di incidenza e mortalità per tumore del colon-retto, maschi

Un fenomeno molto evidente che appare dalle tendenze della mortalità è la forte omogeneità raggiunta negli anni recenti a fronte della notevole eterogeneità che era presente negli anni '70 (un fattore 2 tra Nord Ovest e Sud). La riduzione della mortalità per i tumori dell'intestino ha riguardato principalmente le aree del Nord e del Centro, mentre si è assistito ad un sostanziale aumento per le regioni del Sud che si sono allineate ai livelli raggiunti dalle altre regioni.

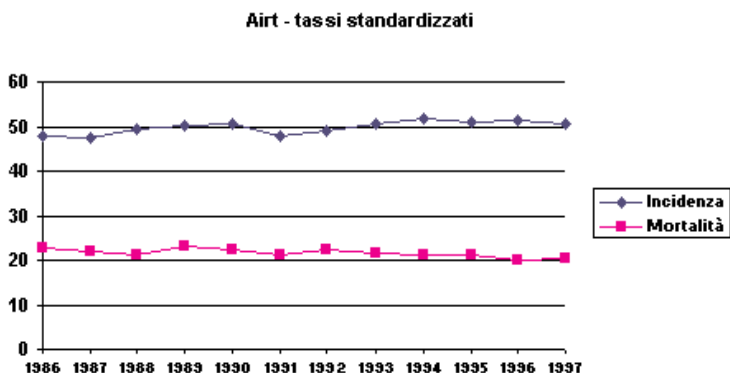


Figura 1b. Associazione Italiana Registri Tumori - Andamento dei tassi di incidenza e mortalità per tumore del colon-retto, femmine

La omogeneità raggiunta sul territorio Nazionale e la riduzione della mortalità sono buoni risultati conseguiti per le regioni del Nord e del Centro, ma un problema emergente per le regioni del Sud che hanno progressivamente perso il vantaggio che avevano. Le ragioni principali per questa omogeneità raggiunta in Italia risiedono nella diffusione di prodotti di industria alimentare che hanno progressivamente sostituito i prodotti artigianali e di agricoltura tradizionale, la conseguente trasformazione di un modello alimentare di "Dieta Mediterranea" tipica delle regioni del Sud in una alimentazione più ricca di grassi animali, zuccheri, ed additivi chimici, l'uniformazione degli stili di vita indotta dalla pubblicità e dai mass media.

Nel pianificare interventi di prevenzione secondaria e di anticipazione diagnostica, bisogna considerare contemporaneamente sia la rilevanza del fenomeno sia l'organizzazione e l'efficienza delle strutture sanitarie che insistono nelle aree di intervento. Mentre nelle regioni del Centro Nord si osserva una riduzione della mortalità, conseguente a miglio-

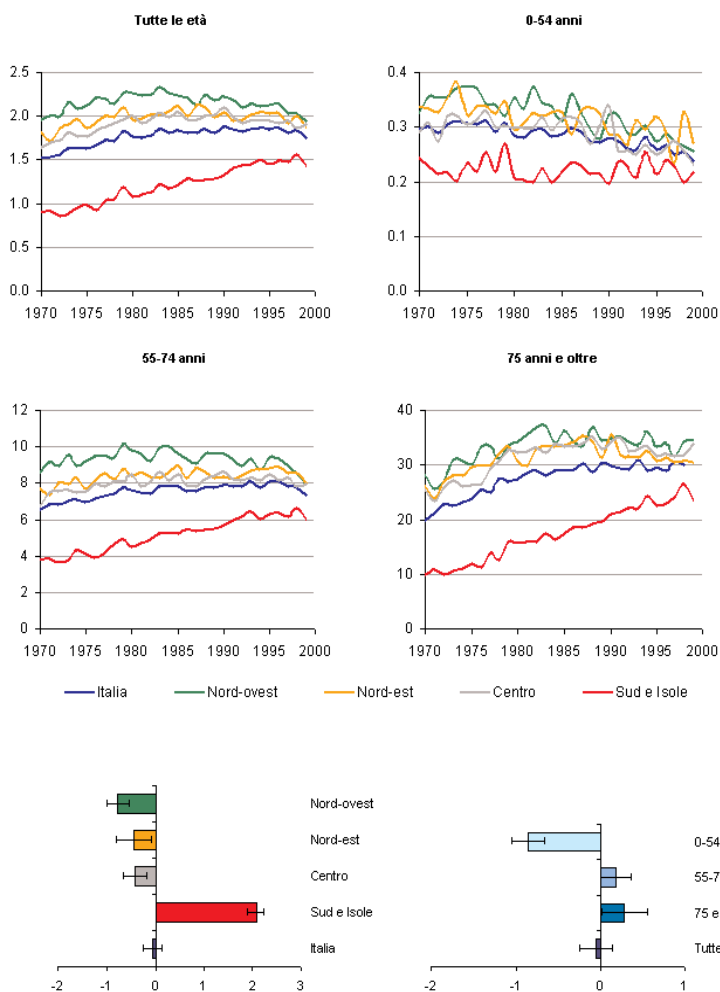


Figura 2a. Mortalità per tumori dell' intestino in Italia - Maschi (tassi standardizzati per 10.000 residenti)

menti diagnostici e terapeutici che migliorano la sopravvivenza dei malati, proprio nelle regioni del Sud dove il si assiste ad un aumento della mortalità esiste un problema emergente anche di minore organizzazione ed efficacia dei servizi diagnostici e terapeutici.

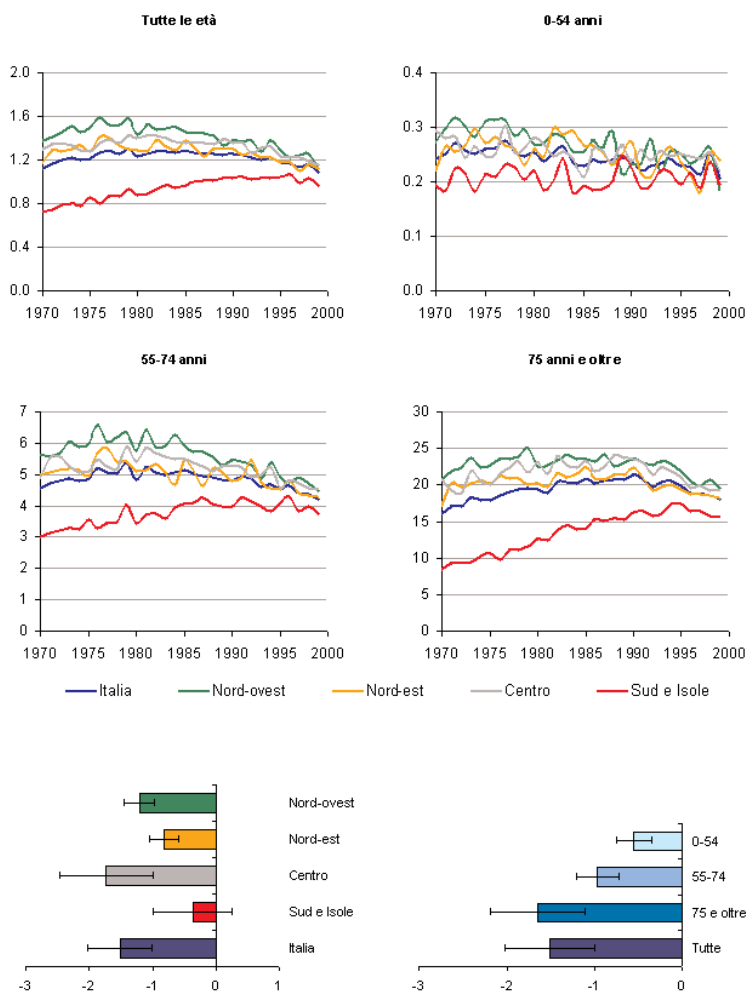


Figura 2b. Mortalità per tumori dell'intestino in Italia - Femmine (tassi standardizzati per 10.000 residenti)

L'attivazione di screening organizzati è quindi attesa avere problematiche e caratteristiche diverse nel Nord e nel Sud del paese

Area	Uomini			Donne		
	Casi	Tasso grezzo	Tasso std.	Casi	Tasso grezzo	Tasso std.
Piemonte	1.762	88	54	1.359	65	32
Aosta	51	88	54	38	65	32
Lombardia	4.232	98	68	3.202	71	39
Trentino	399	87	62	327	70	40
Veneto	1.882	87	62	1.555	70	40
F. V. G.	696	128	80	624	109	53
Liguria	749	103	56	650	83	35
E. Romagna	2.306	125	74	1.556	81	40
Toscana	1.704	104	60	1.182	69	34
Umbria	446	115	65	313	77	37
Marche	730	107	63	485	68	37
Lazio	2.075	83	58	1,491	56	56
Abruzzo	583	96	63	274	44	24
Molise	1	50	96	63	70	44
Campania	1.711	60	54	1.177	40	29
Puglia	1.193	193	60	47	855	41
Basilicata	261	88	61	158	53	31
Calabria	696	69	52	368	36	23
Sicilia	1	.532	62	47	1.125	44
Sardegna	639	80	62	401	49	30
ITALIA	23.797	86	61	17.208	60	34

Tabella 2. Tumore del colon-retto. Numero di nuovi casi, tasso grezzo di incidenza per 100.000, tasso standardizzato (standard europeo) per 100.000. Età: 0-84. Anno 2005

Nelle Tabelle 2-4 viene riportata l'incidenza, la mortalità e la prevalenza per i tumori dell'intestino per regione in Italia riportati nel sito "www.tumori.net". I dati sono stati stimati dal Reparto Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, mediante il software MIAMOD⁴.

L'incidenza dei tumori intestinali in Italia vede zone di picco come le aree del Centro-Nord con tassi standardizzati superiori a alla media nazionale (61 x 100.000 per gli uomini, 34 per le donne), quali Lombardia, Trentino AA, Friuli VG, Emilia Romagna, Umbria, Abruzzo e Molise e Sardegna. La variabilità geografica è comunque oggi molto ridotta rispetto a quella del passato⁵.

Area	Uomini			Donne		
	Decessi	Tasso grezzo	Tasso std	Decessi	Tasso grezzo	Tasso std
Piemonte	766	38	23	530	25	12
Aosta	22	38	23	15	25	12
Lombardia	1.497	35	24	1.116	25	13
Trentino	154	34	23	102	22	12
Veneto	729	34	23	486	22	12
F V G	227	42	25	193	34	15
Liguria	355	49	25	243	31	12
E. Romagna	748	41	23	527	27	12
Toscana	647	40	22	478	28	13
Umbria	176	45	24	126	31	14
Marche	294	43	24	197	28	14
Lazio	851	34	23	631	24	13
Abruzzo	246	41	25	136	22	11
Molise	63	41	25	35	22	11
Campania	708	25	22	562	19	13
Puglia	498	25	19	413	20	12
Basilicata	110	37	25	75	25	14
Calabria	288	29	21	179	17	10
Sicilia	685	28	20	577	22	14
Sardegna	260	33	25	192	23	14
ITALIA	9.325	34	23	6.810	24	13

Tabella 3. Tumore del colon-retto. Numero di decessi, tasso grezzo di mortalità per 100.000, tasso standardizzato (standard europeo) per 100.000. Età: 0-84. Anno 2005.

Necessità di prevenzione primaria e secondaria per i tumori del colon-retto si riferisce quindi necessariamente all'intero territorio nazionale anche se in ogni area problemi e modalità possono cambiare.

Come già presentato in Figura 2 la mortalità presenta un quadro di sostanziale omogeneità sia per gli uomini sia per le donne. Questo significa che le aree con livelli più bassi di incidenza (tipicamente le regioni del Sud) siano anche quelle con esiti per i tumori meno buoni rispetto ad aree con più alta incidenza.

Area	Uomini			Donne		
	Casi prev.	Prop. grezza	Prop. std	Casi prev.	Prop. grezza	Prop. std
Piemonte	10.153	505	309	9.243	444	219
Aosta	292	505	309	259	444	219
Lombardia	23.580	545	378	20.820	464	257
Trentino	2.643	576	411	2.037	436	246
Veneto	12.470	576	411	9.697	436	246
F. V. G.	3.958	726	446	3.519	616	295
Liguria	4.243	584	311	4.080	523	220
E. Ragna	13.116	711	414	10.400	543	268
Toscana	10.545	646	370	8.243	481	237
Umbria	2.396	617	349	1.963	485	233
Marche	4.307	628	372	3.435	484	254
Lazio	11.168	446	309	9.674	365	208
Abruzzo	2.626	434	284	1.632	260	142
Molise	674	434	284	416	260	142
Campania	7.864	275	249	6.453	217	160
Puglia	5.443	273	217	4.709	227	151
Basilicata	1.147	389	275	768	256	154
Calabria	3.018	301	230	2.071	202	131
Sicilia	6.486	263	204	5.607	217	142
Sardegna	2.817	353	276	2.055	251	160
ITALIA	128.947	468	323	107.081	374	212

Tabella 4. Tumore del colon-retto. Numero di casi prevalenti, proporzione grezza di prevalenza per 100.000, proporzione standardizzata (standard europeo) per 100.000. Età: 0-84. Anno 2005.

La prevalenza, ovvero del numero di soggetti che si sono ammalati di questa patologia e tutt'ora in vita, indica nel nostro paese un numero complessivo di 111.340 soggetti (128.947 maschi e 107.081 femmine) che sono presenti nella popolazione e sono portatori di un pregresso tumore del colon-retto e che in parte soffrono di sequele della malattia.

Questo dato risulta importante in termini di sanità pubblica per valutare i carichi che possono derivare al sistema sanitario dalla necessità di effettuare controlli successivi alla fase diagnostico-terapeutica.

Area	Uomini		Donne	
	1 anno	5 anni	1 anno	5 anni
Austria	73.3 (69.7-77.2)	50.8 (45.8-56.3)	75.0 (71.8-78.4)	54.0 (49.7-58.6)
Repubblica Ceca	59.2 (56.0-62.5)	32.3 (28.6-36.6)	61.5 (58.4-64.8)	37.1 (33.4-41.2)
Danimarca	68.6 (67.5-69.8)	42.6 (41.1-44.1)	70.2 (69.2-71.4)	46.6 (45.2-48.0)
Inghilterra	67.1 (66.6-67.5)	44.8 (44.2-45.4)	66.7 (66.2-67.2)	46.6 (46.0-47.2)
Estonia	57.9 (54.3-61.6)	35.5 (31.2-40.5)	55.7 (53.0-58.5)	33.5 (30.6-36.7)
Finlandia	73.5 (71.8-75.2)	51.7 (49.3-54.2)	73.2 (71.8-74.6)	52.0 (50.1-53.9)
Francia	76.5 (74.8-78.3)	54.1 (51.5-56.8)	77.8 (76.1-79.6)	60.0 (57.6-62.6)
Germania	72.6 (70.1-75.1)	49.0 (45.6-52.6)	74.8 (72.7-76.8)	53.5 (50.7-56.4)
Islanda	72.8 (65.8-80.6)	47.5 (38.7-58.3)	78.2 (71.9-85.1)	53.3 (44.9-63.3)
Italia	73.4 (72.6-74.2)	49.3 (48.2-50.4)	73.8 (73.0-74.6)	51.2 (50.1-52.2)
Malta	63.0 (54.3-73.0)	38.5 (27.9-53.3)	68.2 (59.1-78.7)	53.9 (43.1-67.5)
Olanda	74.7 (73.2-76.3)	53.2 (50.9-55.5)	76.3 (75.0-77.7)	54.0 (52.1-55.9)
Norvegia	74.2 (73.0-75.4)	51.1 (49.4-52.8)	75.5 (74.4-76.7)	54.5 (53.0-56.1)
Polonia	51.4 (49.0-54.0)	26.8 (24.3-29.6)	52.5 (50.3-54.9)	28.6 (26.3-31.0)
Portogallo	71.5 (67.7-75.6)	46.3 (41.0-52.2)	70.8 (66.9-74.8)	43.6 (38.9-49.0)
Scozia	67.2 (66.0-68.4)	44.1 (42.5-45.7)	67.4 (66.2-68.5)	46.7 (45.3-48.2)
Slovacchia	60.6 (59.0-62.2)	32.7 (30.8-34.7)	61.1 (59.5-62.8)	37.7 (35.8-39.8)
Slovenia	60.9 (58.4-63.5)	33.9 (31.0-37.1)	60.6 (58.3-63.1)	36.3 (33.6-39.2)
Spagna	72.2 (70.9-73.6)	53.0 (51.1-54.9)	73.4 (72.0-74.9)	54.7 (52.8-56.7)
Svezia	76.3 (75.4-77.2)	52.3 (51.0-53.6)	77.9 (77.1-78.8)	55.4 (54.2-56.5)
Svizzera	77.8 (74.6-81.1)	55.2 (50.7-60.1)	78.3 (75.3-81.3)	56.9 (52.8-61.2)
Galles	58.2 (56.7-59.8)	40.1 (38.2-42.2)	56.4 (54.9-58.0)	38.2 (36.5-40.1)
EUROPA	70.6 (70.0-71.3)	47.6 (46.7-48.4)	71.7 (71.1-72.2)	50.5 (49.7-51.3)

Tabella 5. Sopravvivenza relativa standardizzata per età, ad 1 e 5 anni dalla diagnosi, per i tumori del colon-retto comparativa tra paesi Europei. Data di diagnosi 1990-1994 - The EUROCARE-3 Study⁶.

Per quanto riguarda la sopravvivenza, dati relativi all'Europa, prodotti nell'ambito dello studio EUROCARE⁶ che raccoglie informazioni da registri tumori nazionali e locali in numerosi paesi europei, indicano che la sopravvivenza relativa a 5 anni è del 48% fra i maschi e del 51% per le femmine (Tabella 5), con valori più elevati per i paesi del nord Europa e valori sensibilmente più bassi per i paesi dell'Europa dell'est.

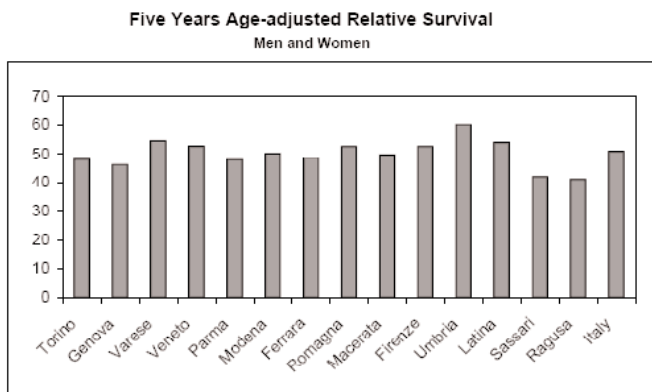


Figura 3. Sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi per i tumori dell'intestino comparativa tra i RT Italiani. Tassi percentuali standardizzati (M e F)

L'Italia si colloca in questo scenario a livelli intorno o leggermente superiori la media europea, 49% maschi e 51% femmine.

Nell'ambito del nostro paese, i dati dei diversi registri tumori relativi ai casi incidenti nel 1990-1994 (Tabella 5) indicano una certa variabilità intorno ad un valore medio complessivo di sopravvivenza relativa (maschi e femmine) a 5 anni di 52%, con valori più elevati per Umbria, Varese, Veneto e Romagna e valori inferiori alla media per i registri del meridione.

In Italia, la sopravvivenza ha mostrato, sulla base di quanto rilevato nelle aree di attività dei registri tumore di popolazione, una tendenza al miglioramento nel tempo sostanzialmente in tutte le aree, sia per il colon che per il retto, confrontando la sopravvivenza relativa a 5 anni dei casi incidenti nel 1990-1994 sia più elevata di quella relativa ai casi 1986-1989⁷.

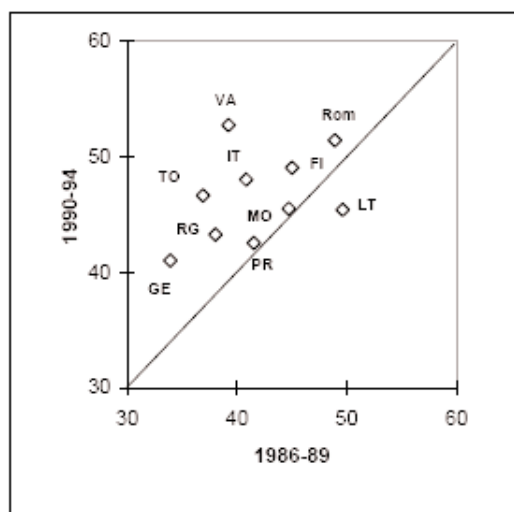
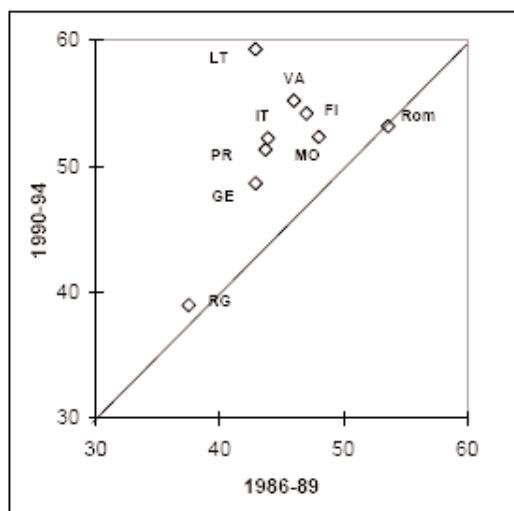


Figura 4. Tumore del colon (alto) e retto (basso). Confronto fra sopravvivenza relativa a 5 anni dei casi incidenti nel 1986-89 e 1990-94 (Maschi e Femmine).

In conclusione l'epidemiologia descrittiva dei tumori coloretali si caratterizza, in Italia, così come in gran parte dei paesi di tipo occidentale, per una tendenza alla riduzione, o alla stabilizzazione, della mortalità con una crescita delle nuove diagnosi (incidenza) ed un miglioramento della sopravvivenza,

Questo fenomeno, complesso nella sua interpretazione, risente, almeno in parte del miglioramento della diagnosi occorso negli ultimi decessi a seguito della diffusione e del potenziamento dei servizi di diagnostica endoscopica ma anche, sebbene questa parte sia difficilmente valutabile, della sempre maggiore diffusione delle iniziative di diagnosi precoce e di screening basate sulla ricerca del sangue occulto nelle feci.

Bibliografia

1. *Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati, decima revisione ICD-10*. Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra.
2. J.Ferlay, F. Bray, R. Sankila, M. Parkin. *EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1995, version 2.0*. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press, 1999.
3. Falcini F, Ponz de Leon M, Tumore del colon-retto. In E. Crocetti et al (eds): *Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: I dati dei registri tumori (1986-1997)*. Epidemiologia & Prevenzione 28 (2), 43-47, 2004.
4. Verdecchia A, *Nuove evidenze nell'evoluzione della mortalità per tumori in Italia: anni 1970-1999*. ISTAT Indicatori Statistici N. 5, 2005; 115p.
5. Verdecchia A., Capocaccia R., Egidi V. Golini A. (1989) *A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data*. Statistics in Medicine 8: 201-216.
6. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. *The EURO CARE working group. Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994 results and commentary*. Annals of Oncology 14:61-118,2003
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.

2. Terminologia e definizione in epidemiologia

2. Terminologia e definizioni in epidemiologia

Incidenza	Occorrenza di nuovi casi in una popolazione in dato periodo di tempo.
Prevalenza	Numero di persone malate in una popolazione ad un determinato momento.
Sopravvivenza	Proporzione di persone ancora in vita ad un dato tempo dalla diagnosi.
Mortalità	Numero di morti occorsi in un dato periodo, generalmente un anno, in una data popolazione.
Tasso standardizzato	Il tasso grezzo costituisce una stima del rischio di malattia e si compone di tre elementi essenziali: a) popolazione esposta al “rischio” di manifestare un certo evento b) un intervallo di tempo nel quale viene misurato il tasso c) il numero di eventi che si sviluppano nella popolazione durante il periodo di tempo scelto I tassi grezzi così calcolati subiscono però l'effetto della struttura per età delle rispettive popolazioni. Si ricorre allora alla standardizzazione, 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”. Solo operando con tassi standardizzati è possibile confrontare correttamente paesi con diversa struttura di popolazione (ad es. Italia e Grecia).
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.

Misure di associazione

Rischio relativo

Il rapporto fra il rischio di una malattia o di morte fra chi è esposto e chi non è esposto a un determinato agente o attività, può assumere valori fra 0 e + infinito: se è maggiore di uno vuole dire che gli esposti hanno una maggiore probabilità di ammalarsi o morire rispetto a chi non è esposto, se minore di uno gli esposti sono protetti.

Rischio attribuibile

Il rischio attribuibile è la proporzione di casi o di morti per una malattia attribuibile a una esposizione. Si può calcolare il rischio attribuibile sia nella popolazione sia fra gli esposti: nel primo caso si ottiene sottraendo il rischio nella popolazione generale al rischio fra gli esposti; nel secondo sottraendo il rischio fra i non esposti al rischio fra gli esposti.

Intervallo di confidenza

Un intervallo calcolato in modo tale che il valore vero di una variabile, come un rischio o un rischio relativo, sia contenuto nell'intervallo stesso con una data probabilità, generalmente il 95%. Corrisponde alle famose forchette che vengono fornite per le proiezioni dei risultati elettorali.

SMR (Standardized Mortality Ratio)

Il rapporto fra il numero di morti osservati in un gruppo di popolazione e il numero di morti atteso se lo stesso gruppo avesse gli stessi tassi di mortalità specifici (generalmente per classi di età e sesso) di una popolazione standard.

Concetti di screening

Adesione: percentuale di assistiti invitati che si sottopongono a test di primo livello.

Adesione grezza: totale rispondenti/totale popolazione invitata.

Adesione corretta: totale rispondenti/(popolazione invitata - assistiti che al momento dell'invito hanno segnalato di essere già coperti da esami recenti o in follow up).

Adesioni spontanee: assistiti appartenenti alla popolazione target non ancora invitati che si presentano spontaneamente per eseguire un test di screening di primo livello. I risultati di questo gruppo deve essere analizzato a parte in quanto spesso contiene una alta percentuale di pazienti sintomatici o a rischio elevato.

Cancro intervallo: cancro insorti dopo un episodio di screening risultato negativo e prima che il programma abbia invitato per il round successivo.

Copertura screening del CCR: percentuale della popolazione target che ha effettuato un test di prevenzione del cancro del colon-retto: una colonscopia (o clisma opaco a doppio contrasto) effettuata dopo i 50 o, se effettuata prima, da meno di 10 anni, una sigmoidoscopia negli ultimi cinque anni, un test del sangue occulto fecale da meno di due anni.

Copertura SOF: percentuale di persone che hanno effettuato un SOF da meno di due anni.

Copertura FS: percentuale di persone che hanno effettuato una FS da meno di 5 anni.

Copertura CS CDCC: percentuale di persone che ha effettuato una CS (o CDCC) dopo i 50 anni o da meno di 10 anni se effettuata prima.

Copertura d'inviti: percentuale della popolazione target effettivamente invitata dal programma di screening. In un tempo pari o minore dell'intervallo di screening dovrebbe raggiungere il 100%.

Criteri di esclusione: motivi per cui un individuo appartenente alla popolazione target viene escluso dal programma di screening. L'esclusione può essere permanente o temporanea.

Detection rate: numero di persone con lesioni neoplastiche rilevanti (generalmente adenoma di alto grado o più grave) identificate dallo screening sul totale delle persone sottoposte a screening.

Follow up: il percorso clinico del paziente dopo il primo intervento terapeutico per una lesione neoplastica. Con questo termine si intende anche il processo di recupero attivo dell'informazione sui casi insorti (stato in vita, recidive, ecc.)

Fase pre-clinica: periodo in cui la lesione è teoricamente diagnosticabile attraverso il test di screening, ma non induce sintomi.

Incidenza di cancro intervallo: numero di persone in cui insorge un tumore del colon retto dopo essersi sottoposte ad esame di screening ed essere risultate negative e prima di essere invitate per un nuovo round di screening sul totale delle persone screenate. Si calcola per tempo trascorso dal test negativo: incidenza nel primo anno dopo il test o incidenza nel secondo anno dopo il test.

Intervallo di screening: intervallo di tempo fissato tra due passaggi di routine deciso dal programma. Per il SOF l'intervallo raccomandato è 1 o 2 anni.

Lead time (anticipazione diagnostica): tempo guadagnato dalla diagnosi precoce di screening: la differenza fra la data di identificazione della lesione e quando questa sarebbe stata individuata in assenza di screening. L'anticipazione diagnostica, presente solo nei casi screen detected, rende non confrontabile la sopravvivenza dei malati diagnosticati dallo screening e la sopravvivenza dei malati diagnosticati

cl clinicamente, questa distorsione nella misura della sopravvivenza è detta lead time bias.

Lesione diagnosticata clinicamente: qualunque lesione individuata al di fuori dei programmi di screening: comprende cancri intervallo, lesioni in non rispondenti e lesioni in persone non ancora invitate ma appartenenti alla popolazione target.

Lesione screen detected: individuo in cui sia diagnosticata una lesione di alto grado o più grave in seguito a un episodio di screening che ha dato esito positivo, inclusa l'indicazione a ulteriori accertamenti. Rientrano nella definizione quei casi per cui il periodo di accertamenti è lungo.

Cancro in non aderente: cancro che insorge in un individuo appartenente alla popolazione target, dopo che questo è stato invitato e non si è sottoposto all'esame di screening.

Passaggio di screening (round): l'offerta sistematica alla popolazione bersaglio del test di screening da parte di un programma

Popolazione bersaglio (target): tutti gli individui a cui si rivolge il programma di screening. In mancanza di informazioni specifiche che ne giustifichino l'esclusione, tutti gli individui di età compresa fra i 50 e i 74 anni.

Popolazione eleggibile: popolazione bersaglio meno gli esclusi.

Recall rate: numero di persone richiamate per approfondimenti sul numero totale di persone che si sono sottoposte a screening.

Richiamo ravvicinato: invito a sottoporsi al test successivo prima della scadenza routinaria del programma di screening. In particolare dopo approfondimenti endoscopici.

Rispondente: individuo che una volta invitato dal programma di screening esegue il test di primo livello. Vengono considerati rispondenti anche gli individui che si sottopongono a test dopo sollecito.

Sessione di approfondimento diagnostico (secondo livello): fase in cui vengono effettuati gli esami di approfondimento in seguito a un test positivo di primo livello. L'appuntamento per gli approfondimenti deve essere garantita per chiunque partecipi allo screening e risulti positivo con percorso preferenziale.

Test di screening: il test di primo livello a cui si sottopongono persone appartenenti alla popolazione target all'interno del programma di screening.

Caratteristiche dei test:

Sensibilità: numero di malati (lesioni neoplastiche) positivi al test sul totale dei malati che si sono sottoposti al test.

Specificità: numero di soggetti negativi al test che non hanno lesioni sul totale di chi non ha lesioni e si è sottoposto al test.

Valore predittivo positivo: numero di positivi al test che effettivamente hanno lesioni. Si calcola generalmente per il test di primo livello. Dipende fortemente dalla specificità e dalla prevalenza.

Valore predittivo negativo: numero di negativi al test che non hanno lesioni. Dipende fortemente dalla sensibilità e dalla prevalenza.

Bibliografia

Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. Oxford University Press, New York, 2000.

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. *Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro del collo dell'utero*. Manuale operativo. *Epidemiol prev*, 1999, 23 (suppl): 1-32

Gruppo Italiano Screening mammografico. *Monitoraggio e promozione della qualità del trattamento del carcinoma mammario nei programmi di screening e nelle unità di senologia in Italia*. *Attualità in senologia*, 2001, suppl. n. 1 : 1-16.

European Commission. *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening European Commission*, 3rd edition. Luxemburg, 2001.

IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10 Cervix Cancer Screening. IARC, Lion, 2005

3. Fattori di rischio

3. Fattori di rischio

FATTORI DI RISCHIO

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 coloretale in Italia è valutato, in termini di rischio cumulativo, in circa il 6%¹ ed è sostanzialmente correlato all'età. Il cancro coloretale 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%¹ senza apprezzabili differenze fra i due sessi, con una mortalità del 50%. In Francia il rischio generico di presentare un cancro coloretale prima di 75 anni è stimato nel 3.5%^{2, 3}.

La Tabella 1 riporta il rischio cumulativo in relazione all'età, in assenza di altri fattori di rischio ed in assenza di sintomi.

Età del soggetto	Rischi di ammalare di Ccr entro i prossimi anni			
	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		

Tabella 1. Rischio cumulativo in soggetti a asintomatici

2. Rischio aumentato

L'aumento quantitativo del rischio di CCR è prevalentemente legato a fattori familiari e genetici (Tabella 2).

Il counselling genetico può permettere di quantificare l'incremento numerico o percentuale del rischio per i membri della famiglia. In circa il 15-20% dei casi, il cancro coloretale si presenta in pazienti con una familiarità semplice o complessa. Si ritiene infatti che il cluster familiare sia caratterizzato da fattori ereditari e che un terzo dei casi di cancro del colon abbia nell'ereditarietà una parte della sua patogenesi^{4,5,6}.

Situazione Familiare	Rischio approssimativo nella vita
Rischio popolazione generale	6%
1 parente primo grado con CCR	Aumento 2-3 volte
2 parenti primo grado con CCR	Aumento 3-6 volte
1 parente primo grado con CCR ≤ 50 anni	Aumento 3- 6
1 parente secondo o terzo grado con CCR	Aumento circa 1.5 volte
2 parenti secondo grado con CCR	Aumento circa 2-3 volte
1 parente primo grado con a polipo adenomatoso	Aumento circa 2 volte
<i>Parenti I° grado: genitori, fratelli e figli. II° grado: nonni, zii, prozii III° grado: bisnonni e cugini</i>	
Rischio per sindromi ereditarie	
Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)	(100%)
Cancro coloretale ereditario non-poliposico (HNPCC)	>80%
Altre condizioni di rischio aumentato	
Malattie infiammatorie intestinali Malattia di Crohn (5-10%) Colite ulcerosa (1.8 % dopo 20 anni di malattia fino a 43% dopo 35 anni) Acromegalia (aumento rischio CCR 13-14 volte dopo i 55 anni) Ureterosigmoidostomia (24% CCR dopo 20 anni) Obesità (per BMI > 32 vs BMI =23, RR(rate ratio) =1.90, 95% CI=1.46- 2.4)	
Storia personale di polipi adenomatosi e di cancro coloretale	
Rischio aumentato, non quantificabile (rientrano nei protocolli di sorveglianza)	

Tabella 2 Rischio Familiare di Cancro del Colon-retto (CCR)

Anche alcune malattie croniche, come le malattie infiammatorie intestinali, l'acromegalia e l'obesità possono aumentare il rischio di CCR.

Numerose sindromi ereditarie danno origine ad un rischio aumentato di cancro coloretale⁷⁻¹¹ (Tabella 2). Sono stati anche identificati i geni la cui mutazione dà origine alle sindromi che sono tutte autosomiche dominanti, eccetto la poliposi familiare causata da una mutazione del gene MYH che è ereditata in modo recessivo, ed è denominata poliposi MYH-associata (MAP). Tutte queste sindromi sono a rischio molto elevato di cancro del colon, eccetto la sindrome di Cowden in cui il rischio di cancro del colon è discusso

In tutte queste sindromi, però, il cancro del colon può essere prevenuto nella maggior parte dei casi se si ottiene una corretta diagnosi con i tests genetici. Il DNA necessario all'esecuzione dei test genetici deriva da leucociti del sangue periferico, visto che si cercano mutazioni ereditarie della linea germinale che sono presenti in tutte le cellule dell'organismo, mentre le mutazioni che si trovano solo nelle cellule del tumore sono spesso acquisite, e, facendo parte del processo di cancerogenesi, usualmente non sono utili per la diagnosi della sindrome ereditaria. - quindi di importanza critica distinguere fra mutazioni della linea germinale e mutazioni somatiche. Le sindromi ereditarie derivano usualmente dalla mutazione di un singolo gene. La probabilità di identificare la mutazione responsabile della sindrome in un caso indice o probando, cioè nel membro della famiglia che è clinicamente noto come portatore della malattia, varia a seconda della sindrome (vedi allegato 5 Tabella 2).

A. LE SINDROMI

A1. Poliposi Familiare Adenomatosa (FAP)

La FAP è una malattia ereditaria autosomica dominante con una prevalenza di circa 1 caso in 10,000 persone^{8,12,13}. - re-

sponsabile di meno dello 0.5% dei cancro del colon, ma è importante per il rischio estremo di cancro nei soggetti affetti. Aspetto prominente della FAP è la presenza di varie centinaia di polipi adenomatosi che compaiono in età precoce, con un rischio di cancro vicino al 100% se il colon non viene rimosso. L'età media di comparsa dei polipi è 16 anni, della neoplasia maligna 39 anni. Sono anche presenti polipi gastrici, duodenali e dell'intestino tenue, ma il rischio di cancro in queste sedi è più basso in confronto a quello del colon. Il 90% delle famiglie con FAP e le sue varianti origina da mutazioni del gene APC (adenomatous polyposis coli) che è un gene-soppressore. L'inattivazione del gene APC, provocata dalla mutazione, attiva il sistema di segnalazione Wnt e provoca un accrescimento cellulare incontrollato ed una disregolazione della migrazione delle cellule della cripta verso l'alto. - il primo gradino della carcinogenesi nella FAP, ma anche in più del 50% dei comuni casi di adenomi del colon e nello 80% degli adenocarcinomi. Le persone affette ereditano un allele mutato e, se un secondo allele è somaticamente inattivato con conseguente perdita della funzione del gene, si ha la formazione dei polipi. Un esempio di moderata predisposizione genetica è la AFAP (Attenuated Familial Adenomatous Polyposis), sindrome di poliposi adenomatosi familiare attenuata^{14,15}, dovuta a mutazioni all'estremità prossimale o distale del gene APC, ed in particolare nella regione dell'esone 9. Il rischio di cancro nella AFAP è comunque fra 50% e 80%, ma non così alto come nella FAP. Sono state descritte altre mutazioni del gene APC che danno origine a modesti aumenti del rischio di cancro del colon, stimati fra 1.5 e 2.0 volte, come la I1307K e la E1317Q¹⁶.

Mutazioni bialleliche del gene MYH sono state trovate nel 40% di pazienti con più di 15 polipi adenomatosi, considerati clinicamente simili alla AFAP. Questi pazienti sono oggi classificati come MAP (MYH-Associated Polyposis), poliposi MYH-associata, da cui deriva lo 1% dei cancro del

Tabella 3. Aspetti clinici delle sindromi genetiche ereditarie che predispongono al Cancro

Sindrome	Gene	Istologia	Distribuzione e frequenza polipi	
FAP	APC	Polipi adenomatosi eccetto stomaco: polipi ghiandole fundiche	Stomaco:23-100% Duodeno: 50–90% Digiuno: 50% Ileo: 20% Colon: 100%	
HNPCC	Geni "mismatch repair"	Polipi Adenomatosi	Colon: 2- 3 volte Caso sporadico	
S.Peutz-Jeghers	STK11 (LKB1)	Amartomi	Stomaco: 24% Int tenue: 96% Colon: 27% Retto: 24%	
S.poliposi-giovanile	MADH4, BMPR1A	Amartomi	Stomaco e int.te-nue: possibile Colon: usuale	
S.Cowden	PTEN	Lipomi, infiammatori giovanili; ganglio-neuromi	Lipomi, infiammatori giovanili; ganglio-neuromi	

Aspetti extra colici più importanti				
Età media	Rischio Ca	Benigno		Maligno
33 anni	100% (39 a.) AFAP, 80% (50a)	Desmoidi, cisti epidermoidali, fibromi, osteomi, pigmento della retina, anomalie epitelio dentale		Duodenale o periam-pollare, 3%-5%; raro pancreatico, tiroideo, SNC, gastrico, epatoblastoma
Circa 44 anni	80% (44 a)	Nessuna		Utero 40%; ovaie, stomaco, vie urinarie, vie biliari 10%-20%; reni, SNC, int.tenue: raro
22-26a	39% (46a)	chiazze orocutane di pigmento-melanico		Pancreas 36% stomaco 29%, intest.tenue 13%, mammella 54%, ovaie 21%, utero 9%, polmoni 15%
18,a	9-68% (34a)	Macrocefalia, ipertelorismo, 20%; anomalie congenite sporadiche		Stomaco e duodeno fino al 21%
Non nota	Approssimat. 9%	Trichelemmomi facciali, papillomi orali, gozzo multinodulare, malattia fibrocistica mammella		Tiroide 3% -10%, mammella 25%-50%, utero 2-5%

Hampel H et al,2000;Giardiello FM et al 2001;
Solomon CH et al 2002)

colon ed il 3% di quelli che compaiono in età precoce¹⁷. Non è noto l'esatto rischio di cancro nella MAP e neanche se la mutazione monoallelica MYH sia associata con aumentato rischio di adenomi o di cancro del colon; sicuramente è coinvolta la perdita del *base excision repair* (BER). Alcuni geni candidati sono associati con rischio di cancro del colon solo se si considera la loro associazione insieme all'esposizione a certi fattori ambientali, ed includono il polimorfismo della folato reduttasi (che interagisce con folati, vitamina B12, alcol), idrolasi (fumo, carne cotta), NAT2 (fumo). In persone con cancro del colon, adenomi ed anche con solo una storia familiare di cancro del colon è stato osservato un fenomeno genetico apparentemente ereditato come la perdita dell'imprinting del gene IGF2. L'allele TGF-betaR-I(6A) è stato anche associato con un rischio moderatamente aumentato di cancro del colon. Test genetici coinvolgenti questi ed altri geni potranno far parte dell'armamentario clinico per determinare il rischio di cancro del colon e determinare lo screening ottimale¹⁷⁻³⁰.

A2. Cancro colo-rettale non polipoide ereditario (HNPCC: Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer)

HNPCC deriva da mutazioni di uno dei geni del "mismatch repair": ovvero del meccanismo di riparazione di errori del DNA avvenuti durante la replicazione (mismatch) che usualmente consistono nell'addizione o nella delezione di uno o più nucleotidi³⁰⁻³². Se la mutazione inattiva uno di questi geni, la riparazione del DNA non funziona in modo appropriato e gli errori di replicazione persistono invece di essere riparati. Gli errori di replicazioni o "mismatches" non riparati in caso di HNPCC sono osservati più frequentemente nel segmento corto del DNA in cui avviene la riparazione di 1, 2 o 3 nucleotidi, denominati microsatelliti. I tumori che si formano per perdita di questa funzione genica mostrano frequenti errori nei microsatelliti e si parla perciò di instabilità microsatellitare MSI (Tabella 4) ed i tumori vengono perciò definiti come MSI positivi³³⁻³⁵. Quando si vuol

sapere se un tumore esibisce MSI, per convenzione vengono valutati per la mutazione 5 loci microsatellitari specifici²⁴ (vedi allegato 5). Gli errori di replicazione possono interessare molti geni, spesso diversi da quelli mutati nella APC. La via carcinogenetica correlata al "mismatch repair" è chiamata MSI pathway. Il tumore è detto a MSI stabile se nessuno dei loci è mutato, a bassa MSI se solo 1 dei 5 loci contiene mutazioni, ad alta MSI se 2 o più microsatelliti sono mutati.

HNPCC non ha un fenotipo clinico distintivo ma si deve sospettare quando c'è una forte storia familiare di cancro del colon e/o una diagnosi prima dei 50 anni^{36,37}. La definizione clinica segue, comunque, i criteri di Amsterdam riportati nella Tabella 5^{38,39}. Fra tutti i casi di cancro del colon il 2.6% risponde ai criteri di Amsterdam I ed il 5.5% ai criteri di Amsterdam II. Tuttavia soltanto lo 1%-3% dei cancri del colon ha origine da una mutazione identificata di uno dei geni del "mismatch repair" così che si possa definirla come una HPNCC geneticamente definita.

L'importanza di questa situazione è legata ad un rischio di circa lo 80% di cancro del corso nel corso della vita con una età media di diagnosi intorno ai 44 anni. Nel sesso femminile il rischio di cancro dell'endometrio è intorno 40%, quello di cancro dell'ovaio di circa il 10%. (Tabella 3). Vi è anche un rischio minore di cancro dello stomaco, dell'intestino tenue, delle vie urinarie, renali, biliari, del sistema nervoso centrale⁴⁰. Circa un terzo delle famiglie ritenute affette da sindrome di Turcot hanno geneticamente un HNPCC con tumore del SNC, in genere un glioblastoma. La sindrome di Muir-Torre è un HNPCC con adenoma delle ghiandole sebacee, carcinomi, o cheratoacantomi⁴¹. Famiglie con mutazioni MSH6 hanno un rischio aumentato di cancro uterino ed un rischio minore di cancro del colon paragonate alle famiglie con mutazioni nei geni MLH1 e MSH2. Lo screening per il cancro del colon si è dimostrato diminuire

La maggior parte è associata a mutazioni dei geni MSH2 e MLH1
MSH2 e MLH1 sono conosciuti come i geni del "mismatch repair" perché le proteine da loro prodotte sono responsabili della riparazione delle mutazioni che avvengono nel genoma. La inattivazione di questi geni provoca accumulo delle mutazioni in altri geni e porta al cancro
Le mutazioni dei geni del "mismatch repair" può essere sospettata quando si identifica una instabilità microsatellitare, identificabile in più del 90% dei casi di cancro del colon in HNPCC e nel 15-20% dei casi di cancro del colon sporadico
Queste mutazioni incrementano: • prima dei 50 anni del 20-25% vs 0.2% della popolazione generale il rischio di Ca colon ed endometrio • prima dei 70 anni, il rischio di CCR al 70-82% vs 2% della popolazione generale, del 42-60% il rischio di Ca dell'endometrio
HNPCC è associato con un rischio del 50% di un secondo cancro entro 15 anni dalla diagnosi del primo cancro

Tabella 4. Geni responsabili dello HNPCC

l'incidenza della mortalità in soggetti con HNPCC^{41,42}. La frequenza della colonoscopia deve essere regolata dall'osservazione che la progressione dal polipo al cancro è più breve dei 10-15 anni dei casi sporadici. - anche raccomandato, nel sesso femminile, lo screening per il cancro dell'endometrio ogni 1 - 2 anni dall'età di 25 anni⁴³. La sensibilità e specificità dei criteri di Amsterdam I nell'individuare il HNPCC (cioè famiglie con la malattia che causa mutazioni dei geni del "mismatch repair") sono fra il 54% ed il 91%, e fra il 62% ed il 84%, rispettivamente⁴⁴, quelle dei criteri di Amsterdam II del 78% e fra il 48% ed il 68%, rispettivamente⁴⁴. Quando sono presenti i criteri di Amsterdam I, la sequenziazione del DNA può evidenziare una mutazione di uno dei geni del "mismatch repair" in approssimativamente il 50% - 70% dei casi. Delezioni e riarrangiamenti maggiori

Criteri di Amsterdam I

3 o più consanguinei con cancro coloretale più uno dei seguenti aspetti:

- Uno degli affetti dovrebbe essere consanguineo di 1° grado degli altri 2;
- 2 o più generazioni successive dovrebbero essere affette;
- il cancro dovrebbe essere diagnosticato prima dei 50 anni in 1 o più dei consanguinei more;
- dovrebbe essere in ogni modo esclusa la FAP nei casi di cancro coloretale;
- i tumori dovrebbero essere confermati dall'autopsia .

Criteri di Amsterdam II

Gli stessi di Amsterdam I, eccetto che sia i cancri del colon che di altri organi (endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale) possono essere inclusi per definire la situazione.

Tabella 5. Criteri di Amsterdam

sono causa frequente di HNPCC e sono identificabili con la metodica del "southern blotting" in un 10-20% di soggetti in cui la sequenziazione del DNA ha dato risultati negativi⁴⁵.

Le Linee Guida Amsterdam I e II sono state integrate dalle linee guida di Bethesda (vedi allegato 5)

A3. Sindrome di Peutz-Jeghers

La prevalenza della syndrome di Peutz-Jeghers è approssimativamente di 1 su 200.000 persone. - una sindrome autosomica dominante ereditaria caratterizzata da polipi istologicamente tipici, prevalentemente nell'intestino, ma anche in altri tratti del tubo digerente e da tipica pigmentazione periorale. L'importanza di questa condizione deriva dalle possibili complicazioni di tipo benigno come sanguinamento, intussuscezione, dolore addominale, che usualmente

Sintesi per l' approccio ai test genetici per HNPCC⁴⁶⁻⁵⁴

- Se la famiglia ha i criteri Amsterdam I o II: direttamente test genetici
- Se c'è una storia familiare, ma i criteri di Amsterdam non sono osservati, si devono valutare le Linee Guida di Bethesda: se almeno un criterio è presente, cercare MSI e/o usare IIC sul tessuto tumorale.
- Se il tumore è MSI-positivo o è presente una mutazione di uno dei geni del "mismatch repair" deve essere eseguito il test genetico su sangue periferico.

compaiono nella seconda decade di vita, e dal sostanziale rischio di malignità a livello intestinale⁵⁵ che si avvicina al 40% nel corso della vita, mentre il rischio di cancro della mammella può superare il 50%. Vi è anche un sostanziale rischio di cancro pancreatico, gastrico, dell'intestino tenue, dell'ovaio, polmone, cervice, utero e testicoli. La degenerazione maligna ha origine dai polipi amartomatosi^{56,57}. Il 60% degli affetti ha una mutazione del gene *STK11*, un gene soppressore coinvolto nella trasduzione dei segnali di accrescimento intracellulare⁵⁸⁻⁶⁰. Il 25% dei casi non sono famigliari e rappresentano quindi nuove mutazioni o varianti a bassa penetranza. I test genetici prevedono la sequenziazione, ma sono utilizzati anche metodi che analizzano il RNA (vedi allegato 5).

A4. Sindrome della poliposi giovanile^{61,62}

La poliposi giovanile ha una prevalenza approssimativa di 1 su 100.000 persone. - ereditata in maniera autosomica dominante. - sospettabile clinicamente quando sono trovati nel colon o al di fuori di esso da 3 a 10 polipi in età inferiore ai 20 anni^{63,64}; il cancro deriva da alterazioni adenomatose dei polipi giovanili con un rischio del 60% nel corso della vita. Possono aversi cancro gastrici, dell'intestino tenue e pancreatici. Approssimativamente il 15% della sindrome ha mutazioni del gene *MADH4*, il 25% del gene *BMPR1A* ed il 5% del gene *PTEN*⁶⁵⁻⁶⁶. I geni *MADH4* e *BMPR1A*

sono coinvolti nei processi di segnalazione intracellulare e mediano i segnali dalle proteine morfogeniche dell'osso (BMP), che sono membri della superfamiglia del TGF-alfa. La funzione normale della BMPRI A consiste nel diminuire la formazione delle cripte e l'accrescimento dei polipi attraverso la via di segnalazione WntI^{67,68}. Anche altri geni della superfamiglia del TGF-alfa partecipano probabilmente ai meccanismi della sindrome, che compare nel 25% dei casi *de novo* per nuove mutazioni. Poichè la sindrome sporadica si ha nel 2% dei bambini e la sindrome ereditaria non ha un fenotipo specifico, i test genetici sono estremamente importanti per la diagnosi e sono raccomandati nella prima decade di vita se la condizione è nota nella famiglia.

A5. Sindrome di Cowden

La sindrome di Cowden è una situazione ereditata in maniera autosomica dominante con una prevalenza di circa 1 su 200.000 persone, caratterizzata dalla presenza di trichelemomi facciali, papillomi orali, gozzo multinodulare, malattia fibrocistica mammaria, acantosi esofagea glicogenica e frequenti polipi amartomatosi intestinali⁶⁹, con un rischio di cancro della mammella di circa il 50% e del 10% della tiroide. - in dubbio il rischio di cancro del colon. La sindrome di Bannayan-Ruvalcaba-Riley ha molti degli aspetti della sindrome di Cowden, con l'aggiunta di ritardato sviluppo psicomotorio e chiazze pigmentarie del pene⁷⁰. Entrambe sono considerate conseguenza, almeno nello 80% dei casi, di mutazioni del gene soppressore PTEN, coinvolto nel controllo dell'accrescimento cellulare⁷¹⁻⁷⁴. I test genetici con sequenziazione del DNA vanno eseguiti alla comparsa dei trichelemomi.

B. MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI (IBD)

I pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali, Colite Ulcerosa e morbo di Crohn del colon, sono a rischio aumentato di cancro coloretale. 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, chiare indicazioni per i pazienti con malattia di Crohn.

Le raccomandazioni attuali⁷⁵ si possono così riassumere

1. La colonscopia totale per la sorveglianza deve essere eseguita quando la malattia è in remissione
2. Tutti i pazienti debbono avere una colonscopia di screening

dopo 8-10 anni dall'insorgenza della malattia (comparsa dei sintomi) nella pancolite e dopo 15-20 anni per la colite sinistra

3. Poiché il rischio di cancro aumenta in modo esponenziale con il tempo gli intervalli di screening devono diminuire con l'aumento della durata della malattia. Per i pazienti con pancolite a partire dalla seconda decade di malattia la colonscopia deve essere eseguita ogni 3 anni, nella terza decade ogni 2 anni, nella quarta decade ogni anno III
C
4. Durante la colonscopia devono essere prelevati 2-4 biopsie random ogni 10 cm con prelievi addizionali nelle aree macroscopicamente sospette III
B
5. I pazienti con colangite sclerosante, anche se hanno ricevuto un trapianto di fegato, hanno un rischio maggiore e devono essere sottoposti a colonscopia ogni anno III
C

C. ACROMEGALIA

L'acromegalia è caratterizzata da elevati livelli ematici dell'ormone della crescita e del suo mediatore tissutale IGF-1. Attualmente grazie alle terapie che hanno come bersaglio l'ormone della crescita IGF-1, la vita media di questi pazienti supera i 60 anni, ma dopo i 55 anni è segnalato un aumento del rischio di CCR fra 13 e 14 volte rispetto ai controlli, con un aumento della mortalità per CCR di 2.5 volte. III
B
III
C

Le raccomandazioni attuali⁷⁶ si possono così riassumere: III

1. Tutti i pazienti con acromegalia debbono avere una colonscopia di screening dopo i 40 anni. B
2. La frequenza delle colonscopia successive dipende dalla situazione nel primo esame e dalla attività dell'acromegalia. III
B
3. Pazienti con un adenoma al primo esame o con aumento dello IGF-1 al di sopra dei livelli massimi corretti per età devono avere una colonscopia ogni 3 anni. III
B
4. Pazienti con prima colonscopia negativa o con un polipo iperplastico devono avere il controllo ad intervallo di 5 anni. III
B
III
5. - suggerita la colonscopia totale e non la sigmoidoscopia. B

D. PAZIENTI CON URETEROSIGMOIDOSTOMIA

Una neoplasia dell'anastomosi fra uretere e colon in pazienti con diversione urinaria che mischia urine e feci avviene in circa il 24% dei pazienti dopo 20 anni dall'intervento, ma in alcuni casi dopo 10 anni.

Le raccomandazioni attuali⁷⁷ si possono così riassumere:

1. Dopo 10 anni dall'intervento chirurgico tutti i pazienti dovrebbero avere una sigmoidoscopia.
2. Nei pazienti in cui la uretersigmoidostomia è stata convertita con diversione alternativa, la sigmoidoscopia dovrebbe essere eseguita se non si è certi che l'anastomosi fra uretere e sigma sia stata rimossa.

E. OBESITÀ

L'obesità è ritenuta incrementare il rischio di cancro del colon, specialmente nell'uomo in cui l'aumento correla con il BMI. La RR (rate ratio) è infatti risultata maggiore per uomini con BMI > 32,5 (rate ratio (RR) = 1,90, 95% CI: 1,46, 2,47) in confronto a BMI fra 22,00 e 23,49. Nella donna si è vista una più debole correlazione in 3 categorie di BMI: 27.5-29.9 (RR = 1.26, 95% CI: 1.03, 1.53), 30.0-32.4 (RR= 1.37, 95% CI: 1.09, 1.72), 32.5 (RR = 1.23, 95% CI: 0.96, 1.59)⁷⁸.

F. DIABETE TIPO 2

L'uso di insulina nei pazienti con diabete tipo 2 è potenzialmente associato ad un aumentato rischio di CCR. In uno studio retrospettivo condotto su dati del General Practice research Database - United Kingdom, l'incidenza di CCR in utilizzatori di insulina (n = 3160) era 197/100.000 persone/anno vs 124/100.000 in soggetti con diabete tipo 2 che non utilizzavano insulina (n = 21.758), con una Hazard Ratio (HR) aggiustata per età e sesso = 2.1 (LC95%=1.2-3.4, p=0.005) per coloro che consumavano insulina da più di 1 anno. L'Odds Ratio incrementate per ogni anno di uso ulteriore di insulina era 1.21 (LC95%=1.03-1.42, p=0.02)⁷⁹.

G. RISCHIO PERSONALE

La storia personale serve ad indirizzare i protocolli di sorveglianza. I pazienti che hanno eseguito una polipectomia hanno un rischio aumentato di sviluppare successivamente altri polipi o un CCR. La polipectomia endoscopica è la terapia definitiva se:

- il polipo è peduncolato
- l'eventuale tessuto tumorale è limitato alla sommità del polipo
- non c'è invasione venosa o linfatica
- il polipo non è scarsamente differenziato.

In particolare, il rischio risulta significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, in presenza di una storia di adenoma >1 cm, villosa, con displasia severa o di adenomi multipli >3. Lo scopo della sorveglianza endoscopica, in questi pazienti, è quello di rimuovere le lesioni metacroniche, 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 3 adenomi rilevati durante la prima colonscopia o con almeno 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.

Bibliografia

1. Burt RW. *Colon Cancer Screening*. Gastroenterology 2000;119:837-853
2. Société Nationale Française de Gastroenterologie. *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 1999
www.nhrc.health.gov.au
4. Johns LE, Houlston RS. *A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk*. Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.
5. Cannon-Albright LA, Thomas TC, Bishop DT et al. *Characteristics of familial colon cancer in a large population data base*. Cancer 1989;64:1971-1975.
6. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. *Environmental and heritable factors in the causation of cancer*. N Engl J Med 2000;343:78-85.
7. Burt RW, Jacoby RF. *Polypsis syndromes*. In Textbook of gastroenterology, T. Yamada. 4th ed. Textbook of gastroenterology Volume 2:2003 Lippincott Williams & Wilkins New York, eds T. Yamada. New York:2003. p. 1914-1939.
8. Grady WM. *Genetic testing for high-risk colon cancer patients*. Gastroenterology 2003;124:1574-1594.
9. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. *The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review*. Am J Gastroenterol 2005;100:476-490.
10. Half EE, Bresalier RS. *Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes*. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:32-42.
11. McGrath DR, Spigelman AD. *Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome*. Familial Cancer 2001;1:121-125.

- 12.Solomon CH, Pho LN, Burt RW. *Current status of genetic testing for colorectal cancer susceptibility*. Oncology (Huntingt) 2002;16:161-180.
- 13.Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. *The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor-genetics, function and disease*. Mol Med Today 2000;6:462-469
- 14.Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. *Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology 2004;127:444-451.
- 15.Frayling IM, Beck NE, Ilyas M, et al. *The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history*. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:10722-10727.
- 16.Beroud C, Soussi T. *APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines*. Nucleic Acids Res 1996;24:121-124.
- 17.Michils G, Tejpar S, Thoelen R, et al. *Large deletions of the APC gene in 15% of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): a Belgian study*. Hum Mutat 2005; 25:125-134
- 18.Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. *The molecular basis of Turcot,,s syndrome*. N Engl J Med 1995;332:839-847.
- 19.Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. *Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity*. Dis Colon Rectum 2002;45:127-136.
- 20.Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. *Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature*. Fam Cancer 2003;2:43-55.
- 21.Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. *Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology 2004;127:444-451
- 22.Ripa R, Bisgaard ML, Bulow S, et al. *De novo mutations in familial adenomatous polyposis (FAP)*. Eur J Hum Genet 2002;10:631-637.

23. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. *Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis*. Eur J Hum Genet 2004;12:52-58
24. King JE, Dozois RR, Lindor NM, et al. *Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis*. Mayo Clin Proc 2000;75:57-67.
25. Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, et al. *Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer*. Int J Cancer 2004;109:554-558.
26. Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA, et al. *Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants*. Nat Rev Cancer 2004;4:850-860.
27. Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, et al. *Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk*. Science 2003;299:1753-1755.
28. Cruz-Correa M, Cui H, Giardiello FM, et al. *Loss of imprinting of insulin growth factor II gene: a potential heritable biomarker for colon neoplasia predisposition*. Gastroenterology 2004;126:964-970.
29. Jirtle RL. *IGF2 loss of imprinting: a potential heritable risk factor for colorectal cancer*. Gastroenterology 2004;126:1190-1193.
30. Pasche B, Kolachana P, Nafa K, et al. *TâR-I(6A) is a candidate tumor susceptibility allele*. Cancer Res 1999;59:5678-5682.
31. Lynch HT, de la Chapelle A. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med 2003;348:919-932
32. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. *AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing*. Gastroenterology 2001;121:198-213.
33. Chung DC, Rustgi AK. *The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications*. Ann Intern Med 2003;138:560-570.
34. De la Chapelle A. *Microsatellite instability*. N Engl J Med 2003;349:209-210.

35. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, 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.
36. Chung DC. *The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis*. Gastroenterology 2000;119:854-865.
37. Marra G, Boland CR. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspective*. J Natl Cancer Inst 1995;87:1114-1125.
38. Vasen HFA, Mecklin J, Merra Khan P, et al. *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. Dis Colon Rectum 1991;34:424-425.
39. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT, International Collaborative Group on HNPCC. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome)*. Gastroenterology 1999;116:1453-1456.
40. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes*. Int J Cancer 1999;81:214-218
41. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, Hosseiny et al. *Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria*. Am J Hum Genet 1998;63:63-70.
42. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Gastroenterology 2000;118:829-834.
43. Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, et al. *Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Cancer Detect Prev 2000;24:137-142.

44. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer I. Hereditary nonpolyposis colon cancer.* Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997;277:915-919
45. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, et al. *Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polypoid colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis.* Clin Genet 2004;65:308-316.
46. Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, et al. *Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polypoid colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled.* Br J Surg 1997;84:233-237.
47. Lindor NM. *Recognition of genetic syndromes in families with suspected hereditary colon cancer syndromes.* Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:366-375.
48. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. *Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* J Clin Oncol 2000;18:2193-2200
49. Terdiman JP, Gum JRJ, Conrad PG, et al. *Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing.* Gastroenterology 2001;120:21-30.
50. Samowitz WS, Slattery ML, Kerber RA. *Microsatellite instability in human colonic cancer is not a useful clinical indicator of familial colorectal cancer.* Gastroenterology 1995;109:1765-1771.
51. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, et al. *The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC.* Gastroenterology 2004;126:42-48.
52. Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, et al. *Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors.* Am J Surg Pathol 1999;23:1248-1255.
53. Syngal S, Fox EA, Eng C, et al. *Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polypoid colorectal can-*

- cer associated mutations in MSH2 and MLH1.* J Med Genet 2000;37:641-645.
54. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, et al. *Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer.* Nat Rev Cancer 2004;4:153-158.
 55. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. *Peutz-Jeghers syndrome.* Am Gastroenterol 2000;95:596-604.
 56. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome.* Gastroenterology 2000;119:1447-1453.
 57. Lim W, Hearle N, Shah B, et al. *Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome.* Br J Cancer 2003;89:308-313
 58. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. *Relative frequency and morphology of cancers in stk11 mutation carriers.* Gastroenterology 2004;126:1788-1794
 59. Miyaki M, Iijima T, Hosono K, et al. *Somatic mutations of LKB1 and β -catenin genes in gastrointestinal polyps from patients with Peutz-Jeghers syndrome.* Cancer Res 2000;60:6311-6313
 60. McGrath DR, Spigelman AD. *Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome.* Familial Cancer 2001;1:121-125.
 61. Burt RW. *Colon cancer screening.* Gastroenterology 2000; 119:837-853
 62. Dunlop MG. *Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome.* Gut 2002;51:V21-V27.
 63. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. *Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations.* Ann Surg Oncol 2001;8:319-327.
 64. Hampel H, Peltomäki P. *Hereditary colorectal cancer: risk assessment and management.* Clin Genet 2000;58:89-97.

65. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. *The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis*. Ann Surg Oncol 1998;5:751-756.
66. Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, et al. *Germline mutations in bmpr1a/alk3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of cowden and bannayan-riley-ruvalcaba syndromes*. Am J Hum Genet 2001;69:704-711.
67. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. *Germline SMAD4 or BMPRIA mutations and phenotype of juvenile polyposis*. Ann Surg Oncol 2002;9:901-906.
68. Haramis AP, Begthel H, van den Born M, van et al. *De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine*. Science 2004;303:1684-1686
69. He XC, Zhang J, Tong WG, et al. *BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling*. Nat Genet 2004;36:1117-1121.
70. Eng C. *Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria*. J Med Genet 2000;37:828-830.
71. McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al. *GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations*. Am J Gastroenterol 2003;98:1429-1434.
72. Lowichik A, White FV, Timmons CF, et al. *Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: spectrum of intestinal pathology including juvenile polyps*. Pediatr Dev Pathol 2000;3:155-161.
73. Perriard J, Saurat JH, Harms M. *An overlap of Cowden,,s disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family*. J Am Acad Dermatol 2000;42:348-350
74. Wanner M, Celebi JT, Peacocke M. *Identification of a PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome*. J Am Acad Dermatol 2001;44:183-187
75. Eaden JA, Mayberry JF: *Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease*. Gut 2002,51(suppl V),v10-v12

- 76.Jenkins PJ,Fairclough PD: *ScreeningGuidelines for colorectal cancer in patients with acromegaly* Gut 2002,51(suppl V),v13-v14
- 77.Woodhouse CRJ. *Guidelines for monitoring of patients with ureterosigmoidostomy* Gut 2002,51(suppl V),v15-v16
- 78.Murphy TK, Calle EE,Rodriguez C, et al. Body Mass Index and colon cancer mortality in a large prospective study. Am J Epidemiol 2000;152:847-54
- 79.Yang Y, Hennessy S, Lewis JD: *Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients.* Gastroenterology 2004,127,1044-1050

4. La diagnosi di CCR: Le metodologie utilizzabili

4. La diagnosi di CCR: Le metodologie utilizzabili

PREMESSE

La tempestività della diagnosi, sia come capacità di "anticipazione" (diagnosi precoce) che di "riduzione dei tempi di accesso" alla diagnosi clinica definitiva di neoplasia, minimizzando il ritardo dell'intervento terapeutico efficace, fa parte degli aspetti tecnico-organizzativi evidenziati dal PSN 1998-2000 e dal D.L. 229/99 per la patologia neoplastica.

La tempestività diagnostica rappresenta peraltro la premessa indispensabile per il raggiungimento di buoni risultati terapeutici con favorevoli conseguenze sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita. Tale aspetto deve essere considerato sia dal punto di vista del singolo paziente che si presenti all'Ospedale come "caso sospetto" per il quale l'obiettivo primario è la diagnosi in tempi brevi grazie ad un corretto inquadramento clinico iniziale, che per la popolazione che dovesse partecipare a programmi di screening (vedi parte dedicata allo "screening").

La letteratura relativa al peso del ritardo diagnostico sugli esiti del CCR è scarsa e fornisce risultati controversi per intervalli di 3-10 mesi fra primi sintomi e diagnosi. Emerge tuttavia che gran parte del ritardo diagnostico corrisponde al tempo intercorso fra prima visita e diagnosi e che il peso, in termini di incertezza ed ansia, è, per il paziente, considerevole.

Il NHS inglese pone come obiettivo "*che tutti i pazienti che presentano sintomatologia di sospetta natura neoplastica possano poter accedere alla visita specialistica entro e non oltre le due settimane dal primo contatto con i servizi ed avere una diagnosi definitiva entro e non oltre un mese*"

Il miglioramento della tempestività della diagnosi è pertanto obiettivo rilevante da perseguire incrementando la potenzialità operativa e migliorando la comunicazione ed il coordinamento tra i diversi ambiti assistenziali interessati.

Appare necessario:

1. migliorare le procedure di accesso alla visita specialistica ed alle indagini di primo livello (colonscopia, clisma d.c. ecc.) per la diagnosi di CCR e, per esclusione, di malattie infiammatorie e funzionali del colon e del retto,
2. migliorare il rapporto con il medico di famiglia mediante contatti personalizzati, riunioni di gruppo, divulgazione delle modalità di accesso definite dalla Linea Guida,
3. valutare gli effetti della Linea Guida sui rapporti con il medico di famiglia.

I "RED FLAGS" per l'identificazione dei casi "sospetti", che dovrebbero pilotare l'accesso alla visita specialistica proposti dal NHS sono¹:

- a) emorragia rettale persistente senza sintomi anali in pazienti età > 65 anni e nessuna evidenza di patologia anale benigna,
- b) emorragia rettale e /o cambiamento delle abitudini intestinali per almeno 6 settimane,
- c) modifiche recenti nelle abitudini intestinali con feci poco formate e/o aumento della frequenza della defecazione, persistente per più di 6 settimane,
- d) anemia sideropiva con Hb < 10 g/dl senza causa evidente,
- e) massa rettale evidenziabile alla esplorazione rettale o massa addominale palpabile.

Deve anche essere considerato che i sintomi di allarme possono far prevedere la sede della eventuale neoplasia²

Sintomi d'allarme e loro frequenza (%) per sede

	colon dx	trasverso	colon sn	sigma-retto
< peso	60	45	65	50
alteraz. alvo	20	35	45	60
rettorragia	5	5	40	60
anemia	40	5	5	4
tenesmo	-	-	-	20

circa 10% = ostruzione intestinale 1° sintomo, indipendentemente dalla sede

circa 5% = perforazione 1° sintomo, indipendentemente dalla sede.

La seguente tabella riporta il valore di alcuni sintomi e test nel discriminare a favore o contro il CCR³:

Test	Sensibilità %	Specificità %	LR Test positivo	LR Test negativo	O R
Alterazione alvo	88	72	3.1	0.17	18.4
< peso	44	85	2.9	0.66	4.6
VES > 30	40	96	10.0	0.42	14.0
GB > 10.000	75	90	7.5	0.28	26.3
SO feci	50	82	2.7	0.16	4.6

Indicatori di vantaggi ottenuti dall'applicazione della Linea Guida:

- % di soggetti con sintomi "sospetti" (vedi sopra) che ricevono una valutazione specialistica entro 1 settimana dalla richiesta
- % dei soggetti che giungono alla diagnosi entro 2 settimane dalla richiesta
- % dei soggetti ricoverati d'urgenza per sintomatologia riferibile a CCR (valutazione del decremento % in un tempo determinato)

La prognosi del CCR migliora in modo drammatico se la neoplasia viene riconosciuta e trattata in uno stadio precoce, mentre qualunque trattamento è statisticamente inefficace in termini di sopravvivenza se la neoplasia è avanzata⁴.

In questo contesto appare importante sottoporre gli individui a rischio a procedure di screening allo scopo di identificare il CCR in fase precoce. I fattori di rischio per CCR ed il comportamento da mantenere nelle singole situazioni sono stati già discussi nel paragrafo relativo.

Il CCR origina in oltre il 90% dei casi da un precursore focale, l'adenoma o polipo adenomatoso. La distribuzione dei polipi nel grosso intestino rispecchia quella del cancro colo-rettale:

- | | |
|------------------------------|--------|
| • Sigma-retto | 44-53% |
| • Colon discendente/traverso | 32-36% |
| • Cieco/colon ascendente | 14-20% |

Da un punto di vista morfologico i polipi adenomatosi possono essere sessili o pedunculati; da un punto di vista istologico vengono classificati in adenomi tubulari, villosi e tubulovillosi. Il rischio di trasformazione maligna varia a seconda del tipo istologico, la maggiore incidenza di cancro si osserva negli adenomi villosi:

Frequenza di carcinoma:

- | | |
|--------------------------|-------|
| • Adenoma tubulare | 4.8% |
| • Adenoma tubulo-villoso | 22.5% |
| • Adenoma villosa | 40.7% |

In generale, il rischio di cancro varia con le dimensioni del polipo:

- Polipi < 1 cm = 1%
- Polipi 1-2 cm = 10%
- Polipi > 2 cm = 50%.

La degenerazione inizia alla sommità del polipo con la displasia attraverso i suoi gradi fino al "carcinoma in situ" cui segue l'invasione della muscolaris mucosae, dei linfonodi e dei vasi, la penetrazione nell'eventuale peduncolo, l'invasione della muscolare e della sierosa.

La progressione tumorale (sequenza polipo-cancro) è di 2,5/1000 adenomi/anno con un tempo stimato di 10-15 anni: è stato calcolato che il ciclo vitale prevede un periodo di almeno 5 anni perché da una mucosa normale si sviluppi un polipo e, nei soggetti predisposti, altri 5 anni sono necessari per arrivare al cancro invasivo.

In una piccola percentuale di casi (5-10%), specie del colon dx, il carcinoma sembra non essere preceduto da lesioni polipoidi (c.d. carcinoma "de novo").

1. Ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF)

I test per il sangue occulto fecale non sono invasivi, sono accettabili dai soggetti sani asintomatici, di basso costo ed alcuni di questi sono facilmente disponibili ed attuabili nelle strutture periferiche del sistema sanitario. Il razionale della ricerca del SOF si basa sul fatto che il cancro e parte dei polipi sanguinano.

Il metodo per la ricerca del SOF più largamente utilizzato è il test al guaiaco, ideato da Greigor nel 1967, che sfrutta l'attività perossidasi di vari tipi di emoglobina compresa quella di origine animale. In presenza di perossido di idrogeno si ha l'ossidazione di acido alfa-guaiaconico (un composto fenolico) ad una struttura chinonica con sviluppo di colore blu per reazione intramolecolare. Il test viene di solito effettuato su tre campioni fecali, allo scopo di incrementarne la sensibilità. I campioni vengono strisciati direttamente dal soggetto e la "test card" completata è poi consegnata al centro di riferimento o al medico. Il test al guaiaco può essere sottoposto a reidratazione, che consiste nel-

l'aggiunta di una goccia di acqua distillata prima dello sviluppo. Tale procedura incrementa notevolmente la sensibilità del test, ma con una caduta significativa della specificità. Il test al guaiaco, commercialmente noto come Hemocult II, è stato utilizzato nella maggior parte degli studi di popolazione. Un recente test, leggermente modificato, è l'Hemocult II SENSE, che consente una più chiara interpretazione della positività (vedi allegato 4).

I SOF basati sul guaiaco pongono problemi di risultati falsi positivi e falsi negativi legati alla dieta, per cui viene di solito effettuato in regime di restrizione dietetica per periodi di tempo di 3 o più giorni. 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.

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

Si tratta di metodiche specifiche per l'emoglobina umana che quindi non richiedono alcuna restrizione dietetica, con considerevoli vantaggi per quanto riguarda l'accettabilità e la facilità di effettuazione del test.

Gli studi finora pubblicati, pur non essendo studi randomizzati e controllati, mostrano che i test immunochimici presentano un migliore bilancio sensibilità/specificità ed un miglior rapporto costo/beneficio rispetto al tradizionale test al guaiaco (Tabelle 1 e 2).

In uno studio di Robinson²¹ su una casistica di 808 soggetti ad alto rischio sottoposti a colonscopia, la sensibilità del test RPHA era pari al 70% per cancro e al 44% per adenomi di

diametro maggiore a 1 cm mentre i corrispondenti valori per il test al guaiaco erano 33% e 18%, rispettivamente.

Allison⁶ in uno studio condotto su circa 8.100 soggetti di età superiore ai 50 anni ha confrontato le performance su tre giorni di prelievo di un tradizionale test al guaiaco (Hemoccult II) con quelle di un test al guaiaco di elevata sensibilità (Hemoccult II Sensa) e di un test immunochimico (Hemeselect). I soggetti positivi ad almeno uno dei test in studio erano stati sottoposti a colonscopia. I soggetti negativi ai test di screening sono stati sottoposti ad un follow-up nei due anni successivi al test per rilevare l'eventuale comparsa di tumori coloretali o adenomi di diametro superiore ad 1 cm. Lo studio ha mostrato che Hemoccult II aveva la più bassa sensibilità per cancro (37,1%), mentre maggiore sensibilità era rilevata per il test immunochimico (68,8%), a fronte di una specificità pari a 94,4%. Il valore maggiore di sensibilità era registrato per Hemoccult Sensa (79,4%), ma con valori di specificità molto bassi (86,7%).

Un ulteriore vantaggio dei test immunochimici è costituito dalla possibilità, in base a quanto risulta da studi giapponesi e italiani, di utilizzarli con tempi di prelievo (1 o 2 giorni) più brevi, con un presumibile incremento dell'accettabilità del test.

In uno studio, Iwase¹⁴ ha confrontato le performance del test al guaiaco con quelle di un test immunochimico RPHA in una casistica di soggetti sottoposti a rettosigmoidoscopia flessibile. Il test RPHA valutato sul primo giorno di campionamento fecale ha mostrato in questo studio una più alta sensibilità per cancro distale del test al guaiaco su tre giorni.

In uno studio randomizzato di confronto di diverse strategie di screening²², lo screening mediante SOF immunologico (1-day RPHA) non ha mostrato differenze significative nel tasso diagnostico per cancro coloretale rispetto alla retto-

Tabella 1. Studi di sensibilità del test al Guaico

Autore	Casistiche colonscopiche	Incidenza proporzionale	Incidenza metodo tradizionale	Confronto tra test
Alhquist 1993 ⁵	26%			
Allison 1996 ⁶				37%
Bang 1986 ⁷	25%			
Castiglione 1996 ⁸				71% (reidratato)
Church 1997 ⁹			89,4% (reidratato)	
Jahn 1992 ¹⁰	23%			
Jouve 200 ¹¹		43%		
Kewenter 1988 ¹²			22% (non reidratato) 86% (reidratato)	
Hope 1996 ¹³	25%			
Iwase 1992 ¹⁴	33%			
Launoy 1997 ¹⁵		48% (1 anno)	75% (1 anno)	
Moss 1999 ¹⁶		54%	59%	
Petrelli 1993 ¹⁷				65%
Tazi 1999 ¹⁸			62,6% (ad 1 anno) 42,7% (a 2 anni)	
Zappa 2001 ¹⁹		50% (a 2 anni)		
Gyrd-Hansen 1997 ²⁰			43,8% (a due anni)	

sigmoidoscopia flessibile, mentre si è dimostrato circa 4 volte meno efficiente nel reperire adenomi avanzati. (Tabelle 1 e 2)

Un recente studio svolto su un'ampia casistica di circa 21.800 soggetti asintomatici sottoposti a ricerca di SOF "1-day" di tipo immunologico e colonscopia totale²³ ha mostrato una sensibilità del test per cancro del 65,8% e per adenoma avanzato di 27,1%.

Mentre per i test al guaiaco non vi sono alternative allo sviluppo manuale con tutti gli elementi di soggettività correlati, nuove formulazioni tecniche oggi disponibili dei test per la ricerca del SOF immunochimici consentono l'automazione totale (metodica dell'agglutinazione su lattice). La procedura di sviluppo è semplificata e più rapida, con ovvi vantaggi per la

Tabella 2. Sensibilità e specificità del SOF per cancro in studi su casistiche di soggetti asintomatici

Autore	Test	Sensibilità %	Specificità%
Hiwatashi 1994 ²⁴	RPHA 1 giorno	71,4	97,7
	RPHA 2 giorni	84,7	96,6
	RPHA 3 giorni	90,9	96,6
Nakama e Kamijo 1994 ²⁵	Immunologico 1 o 2 giorni	90,9	95,6
Thomas 1992 ²⁶	Guaiaco 3 giorni	64,9	98,3
	Guaiaco 6 giorni	73,5	98,2
Allison 1996 ⁶	RPHA 3 giorni	68,8	94,4
	Guaiaco 3 giorni	37,1	97,7
	Hemoccult-Sensa 3 giorni	79,4	86,7
Zappa 2001 ¹⁹	RPHA 1 giorno	82	
	RPHA 3 giorni	50	
Morikawa 2005 ²³	Immunologico 1 giorno	65,8	94,6

standardizzazione dei risultati e la compliance dello staff del laboratorio, consente l'istituzione di controlli di qualità e la possibilità di scegliere il cut-off di positività, con costi commerciali comparabili a quelli dell'Hemoccult II.

2. Endoscopia

Oltre che a diagnosticare carcinomi in fase asintomatica, i test endoscopici mirano a ridurre la incidenza di CCR, attraverso la rimozione di lesioni pre-invasive (polipi adenomatosi), con riduzione della mortalità conseguente sia alla riduzione della incidenza che alla diagnosi di carcinomi asintomatici. - generalmente accettato che la maggior parte dei cancri coloretali deriva da adenomi.

La distribuzione degli adenomi è analoga a quella dei cancri e per ambedue le lesioni si osserva una tendenza all'aumento della prevalenza relativa nei segmenti prossimali del colon con l'aumentare dell'età. La curva dell'incidenza cumulativa è parallela a quella che si osserva per i cancri, con un anticipo di circa 10 anni. Per gli adenomi distali, ma non per quelli prossimali, si osserva una tendenza ad un plateau della curva di incidenza intorno ai 60 anni.

Due sono i test endoscopici presi in considerazione per un utilizzo sia diagnostico che in programmi di screening: la sigmoidoscopia, che permette di esplorare solo il retto-sigma e la parte terminale del discendente, in cui sono localizzati i 2/3 dei cancri e degli adenomi, e la colonscopia, che permette una esplorazione completa dell'intestino.

La sensibilità degli esami endoscopici per le neoplasie presenti nei segmenti colici esaminati è considerata molto elevata, più del 90% per le lesioni ≥ 10 mm. Tuttavia se la proporzione di adenomi piatti fosse più elevata di quanto finora ipotizzato, queste stime dovrebbero essere riviste.

SIGMOIDOSCOPIA

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.

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 intestinale

Nello studio inglese di confronto tra FS+SOF e SOF²⁷ e nei trial europei in corso²⁸⁻³¹ la preparazione utilizzata consiste in un singolo clistere auto-somministrato 1-2 ore prima del test, o effettuato presso il centro di screening. Come già evidenziato in un precedente trial³² l'uso di due clisteri non si è rivelato più efficace nel favorire una adeguata preparazione intestinale, rispetto ad un clistere singolo, nello studio di fattibilità del trial italiano³³. La preparazione orale utilizzata in due degli studi di confronto tra SOF e FS+SOF³⁴⁻³⁵ e nello studio inglese di confronto tra FS e SOF³⁶, garantirebbe una migliore pulizia intestinale rispetto a due clisteri³⁷, ma i risultati di un trial di grosse dimensioni³⁸ condotto nell'ambito dello studio inglese di efficacia della FS, indicano invece che la preparazione orale risulta meno accettabile per i pazienti rispetto all'uso di un clistere singolo, senza alcun vantaggio in termini di qualità della preparazione. L'utilizzo della preparazione orale associata ad un clistere 1 ora prima dell'esame risulterebbe ben tollerata dai pazienti e più efficace nel garantire una adeguata preparazione inte-

II

II

stinale rispetto all'uso di un clistere singolo, secondo uno studio di piccole dimensioni³⁹, ma questi risultati non sono stati confermati in uno studio successivo⁴⁰. Certamente l'accettabilità delle diverse procedure di preparazione intestinale è influenzata da fattori culturali e la scelta va anche operata tenendo conto del possibile impatto sull'adesione dei pazienti invitati.

Performance

Dobbiamo considerare 2 aspetti:

- la performance della sigmoidoscopia in relazione all'area esplorata è uguale a quella della colonscopia. Vengono identificati quasi tutti i cancro 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.
- quale percentuale di cancro colo-rettali può essere evidenziata. La proporzione di cancro o adenomi, globalmente presenti nel colon, che possono essere evidenziati con un sigmoidoscopia 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 sigmoidoscopia 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 cancro 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 cancro⁴¹.

Definizione di sigmoidoscopia positiva

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

- 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 (≤ 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 deve essere ripresa in considerazione. Già in uno studio del 1997⁴² era stato evidenziato che in 203 soggetti asintomatici a rischio medio per cancro coloretale in cui, ad una sigmoidoscopia di screening, erano stati trovati 137 polipi diminutivi, 52 piccoli e 14 grandi, si osservavano numerose lesioni del colon destro (Tabella 3)

In una metanalisi successiva⁴³ degli studi pubblicati fino al 2000 su pazienti asintomatici sottoposti a colonscopia si ot-

teneva una Odds Ratio= 16,3% (LC 95%=13,6-19,1) per l'associazione fra polipi adenomatosi osservati nel colon prossimale in rapporto a quelli del colon distale (utilizzando la giunzione sigma-colon discendente per identificare l'inizio del colon distale).

Tabella 3 Lesioni endoscopiche nel colon dx in soggetti con polipo del sigma

Sigma (N°)	Polipo N° (%)	Neoplasia avanzata N° (%)
Polipo <5mm (137)	40 (29)	8 (6)
Polipo 6-10mm (52)	15 (29)	5 (10)
Polipo >10mm (14)	8 (57)	4 (29)

La OR per i diversi tipi di polipo riportata nella Tabella 4 dimostra che i polipi adenomatosi distali sono associati con una aumentata prevalenza di neoplasie sincrone prossimali, mentre ciò non è dimostrabile per i polipi iperplastici.

Tabella 4 Polipi nel colon prossimale in pazienti con polipi nel colon distale (giunzione sigma-colon discendente per identificare il colon distale)

Colon distale	Ogni polipo colon prossimale (OR LC95%)	Polipo avanzato colon prossimale OR (LC 95%)
Ogni polipo	2.68 (1.93-3.73)	2.80 (1.45-5.42)
Polipi diminutivi	2.36 (1.30-4.29)	2.49 (0.96-6.44)
Polipi iperplastici	1.44 (0.79-2.62)	1.63 (0.61-4.33)

Quest'ultimo dato è confermato da una successiva metanalisi che prende in considerazione il rischio di neoplasie prossimali in soggetti con polipi iperplastici distali⁴⁴. Valutando gli studi di alta qualità, non si evidenzia una associazione significativa fra polipi iperplastici distali e neoplasia prossimale (RR per neoplasia prossimale in pazienti con polipi iperplastici vs polipi distali = 0,69 (LC 95% 0,60-0,80).

Nell'indagine cooperativa della Veteran Administration⁴⁵ è stata condotta una colonscopia totale in 1.463 donne, 230 delle quali (15,7%) avevano una storia familiare di cancro del colon.

La CS ha rivelato una neoplasia avanzata del grosso intestino in 72 casi (4,9%).

Se l'esame fosse stato limitato al sigma (sigmoidoscopia), la neoplasia sarebbe stata diagnosticata nello 1,7% (25 di 1463) e persa nel 3,2% (47 di 1463).

La sigmoidoscopia avrebbe perciò identificato 25 dei 72 casi diagnosticati, pari al 34,7%. La prevalenza di neoplasia nel colon prossimale nelle donne senza neoplasia nel colon distale era del 3,4% (47 casi fra 1367), comparata al 3,2% fra le donne con neoplasia del colon distale (3 casi fra 95 donne, $P=1.00$).

In un altro recente studio giapponese⁴⁶ è stato stimato il rischio di adenoma avanzato prossimale e di cancro in 6.196 pazienti consecutivi sottoposti a colonoscopia (età media 60 anni, 65% maschi, senza precedenti anamnestici di patologia coloretale).

La prevalenza degli adenoma avanzati prossimali era:

- 6,2% (95% CI, 5,5-6,9) nei 4.245 pazienti esenti da neoplasia rettosigmoidea,
- 6,9% (95% CI, 4,8-8,9) nei 598 pazienti con adenoma rettosigmoideo diminutivo,

- 12,0% (95% CI, 9,2-14,8) nei 500 pazienti con piccolo adenoma rettosigmoideo,
- 18,1% (95% CI, 15,2-21,0) nei 673 pazienti con adenoma avanzato,
- 17,8% (95% CI, 12,2-23,4) nei 180 pazienti con cancro rettosigmoideo.

Bisogna perciò rimarcare, in conclusione, che l'efficacia della sigmoidoscopia dipende anche dalla distribuzione dei casi di cancro tra i diversi segmenti colici. L'analisi dei dati dei registri di popolazione europei indica che nella fascia di età di screening (55-64 anni), i tumori localizzati nei segmenti colici prossimali al colon discendente rappresentano una proporzione variabile tra il 20% e il 25% negli uomini e tra il 25% e il 30% nelle donne sul totale dei casi registrati in tutti i paesi europei. Questa proporzione tende a salire nelle fasce di età più anziane. Questa osservazione è confermata anche da un'analisi condotta sui dati americani del SEER⁴⁷, utilizzando tassi d'incidenza (stratificati per sede, per coorti di 5 anni e per sesso), per gli anni 1977, 1986 e 1994. L'autore osserva che nel periodo 1977-1994, nell'intervallo d'età 55-74 anni, la proporzione di cancri del colon retto situati distalmente al colon discendente, ovvero tumori probabilmente diagnosticabili con la sigmoidoscopia, variano dal 50 al 65% tra le donne bianche e dal 53 al 67% tra i maschi bianchi con una leggera riduzione dal 1977 al 1994. Per quanto riguarda le donne bianche si osserva una predominanza di tumori distali nei gruppi d'età più giovani con un aumento del rischio nel colon prossimale con l'aumentare dell'età, in tutti i periodi. La proporzione di casi situati nel retto, nel rettosigma e nel sigma cade sotto il 50% solo dopo i 72 anni. Tra i maschi bianchi esiste la stessa distribuzione ma, nel 1994, i casi distali di tumore coloretale rappresentano più del 50% di tutti i tumori del colon retto fino all'età di 82 anni. L'analisi della distribuzione per sede anatomica dei casi incidenti di CCR registrati dai Registri Tumori Italiani mostra risultati simili a quelli evidenziati dall'analisi dei da-

ti europei e americani. Secondo i dati di Ponz de Leon et al.⁴⁸, la frequenza delle neoplasie maligne tende ad aumentare in entrambi i sessi, mentre la loro distribuzione anatomica non mostra grosse variazioni. I tumori sono localizzati in prevalenza distalmente alla flessura splenica (73,3% nel 1984 e 68,6% nel 1995), con una riduzione da 2,7% nel 1984-86 a 2,2% nel 1984-95 del rapporto tra tumori situati nel colon sinistro e quelli insorti nel colon destro.

COLONSCOPIA (CS)

- l'unica metodica 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.

Organizzazione generale: la colonscopia deve essere condotta in un ambito organizzativo ineccepibile, con tutte le strutture, gli strumenti e le competenze richiesti. 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. (per maggiori dettagli vedi Allegato)

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.

Performance: molteplici studi hanno documentato la sua elevata specificità e sensibilità che sono nettamente superiori a tutte le altre metodiche attualmente disponibili.

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 cattedartiche; 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 negativo⁴⁹. 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 asportazione con pinze o con ansa diatermica.

La durata complessiva di un esame esente da particolari difficoltà è di circa 15-20 minuti per un endoscopista esperto. 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 esami⁵⁰⁻⁵² e la profondità di inserzione dipende principalmente dall'esperienza dell'endoscopista e dall'accuratezza della preparazione. La maggior parte dei dati di performance provengono da valutazioni diagnostiche e da sporadiche esperienze di screening mediante colonscopia, in cui il cieco è stato raggiunto nel 98% circa dei casi (Anderson 98,6% - Lieberman 97,2%).

In uno studio italiano non ancora pubblicato condotto dall'AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri) in 308 Centri sono state studiate prospetticamente le colonscopie consecutive eseguite in un periodo di 2 settimane. Sono stati raccolti dati su 13.364 colonscopie, definendo la metodica come l'intenzione di raggiungere il cieco; 12.835 reperti (96%) sono stati utilizzabili per l'analisi. Il cieco è stato raggiunto (osservazione della valvola ileo-ciecale) nello 81% dei casi. Gli endoscopisti che hanno eseguito meno di 300 esami raggiungono il cieco nel 76% dei casi, quelli con più 500 esami nello 82,5%⁵³.

Se una colonscopia non viene completata potrebbe esser necessario ripetere l'esame o far eseguire un clisma opaco a doppio contrasto o, dove disponibile, una Colonscopia Virtuale; 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 le-

sioni, 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 lesioni⁵⁴. 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 mm⁵⁵⁻⁵⁸. Risultati falsamente positivi sono una rara evenienza, anche se circa 1/3 dei polipi rimossi non risultano essere adenomi all'esame istologico.

Complicanze

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

La maggior 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 sotto-stimata nella pratica ambulatoriale:

- a. gli studi sono rappresentati da reviews retrospettive che possono essere viziati da under reporting
- b. le stime provengono da esperienze in centri di riferimento, dove la frequenza di complicanze può essere inferiore a quella della pratica ambulatoriale,
- c. le stime 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 procedura⁵⁹⁻⁶¹.

La frequenza di complicanze è più elevata quando viene eseguita una polipectomia⁶². Questi dati si riferiscono a casistiche di alcuni anni fa. Oggi, con il progresso tecnologico degli strumenti endoscopici, si ritiene che la colonscopia diagnostica (depurata cioè delle complicanze legate alla polipectomia) faccia riscontrare complicanze trascurabili. In uno studio⁶³, su 3.196 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. In uno studio a lungo-termine in Svezia il tasso di complicazioni era dello 0,2% per emorragia e dello 0,1% per perforazione, senza alcun decesso correlato⁶⁴. Uno studio del National Health Service inglese ha trovato, in 9.223 colonscopie, sanguinamento rettale richiedente ricovero nello 0,1% (6 casi) e perforazione nello 0,1% (1 per 769), ma ha concluso che la colonscopia aveva rappresentato una possibile causa di morte in 6 persone (0,1%)⁶⁵.

Dati sovrapponibili vengono da uno studio retrospettivo svedese dove, su 6,066 colonscopie eseguite tra il 1979 ed il 1995, in cui il tasso generale di complicanze è stato dello 0,4%, ma solo dello 0,2% per le procedure diagnostiche⁶⁴. I pazienti più anziani non sembrano essere a rischio più elevato rispetto ai più giovani⁶⁶ ma tollerano meno bene la procedura. - 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 significativa⁶⁷. - buona norma, tuttavia, monitorare i soggetti esaminati, particolarmente quelli 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.

NUOVE METODICHE

Cromoendoscopia con magnificazione dell'immagine

I nuovi endoscopi magnificatori permettono, grazie ad un numero di pixel di circa 8 volte superiore rispetto a quelli tradizionali, di ottenere un ingrandimento dell'immagine di circa 150 volte. Assume così una particolare capacità diagnostica la cromoendoscopia, ovvero l'utilizzo di sostanze che, applicate alla mucosa, rendono maggiormente visibili e meglio contrastate alterazioni morfo-strutturali della superficie. La nuova classificazione dei polipi (vedi capitolo relativo) è basata su l'utilizzo di queste metodiche⁶⁸.

Endomicroscopia confocale

Si tratta della fusione dell'endoscopio con la microscopia confocale attraverso una luce laser blu che viene focalizzata attraverso la punta distale dello strumento sul tessuto da esaminare, permettendo la visione microscopica delle strutture sospette fino al nucleo, con una capacità di ingrandimento di 1000 volte a 0,7 micron di risoluzione, fino ad una profondità di 250 micron. Stanno per diventare di utilizzo routinario i nuovi endoscopi che permettono di ottenere questi risultati.

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 FS e con il SOF annuale. L'avvento possibile della colonscopia virtuale mette però in discussione qualsiasi tipo di approccio basato sul CDC.

COLONSCOPIA VIRTUALE (COLOGRAFIA)

Le Caratteristiche peculiari della "Colonscopia Virtuale" (CV) sono rappresentate da⁶⁹:

1. rapidità di esecuzione: l'indagine viene effettuata in un tempo di 5' (posizionando il paziente in decubito prono e supino, previa insufflazione gassosa dell'intestino crasso, ipotonizzato farmacologicamente). La successiva valutazione viene fatta senza la presenza del paziente con una ricostruzione in "post-processing" per mezzo di un sistema di "navigazione" endoluminale. Una volta effettuata la navigazione endoluminale l'intera documentazione viene completata in un lasso di tempo di 15-20 minuti. Questo tipo di indagine prevede una preparazione intestinale simile a quella che si effettua per la colonscopia convenzionale (CC), mentre non è necessaria la sedazione, per cui possono essere sottoposti all'indagine tutti i pazienti, anche quelli che possono avere una controindicazione allo studio con CC; non sono riportate in letteratura complicanze di tipo iatrogeno.
2. assenza di invasività: è soltanto necessaria l'insufflazione di gas per distendere il colon. Se fosse in realtà possibile, come si comincia ad intravedere in letteratura, eseguire la CV senza la preparazione con lassativi, il vantaggio sarebbe sicuramente competitivo nei riguardi della CC^{70,71}.
3. accuratezza diagnostica⁷²⁻⁷⁴: la sensibilità e la specificità della CV sono riportate nella tabella che raccoglie i dati dei più recenti studi e di una meta-analisi che hanno confermato dati di performance particolarmente interessanti, tranne il lavoro di Cotton, che peraltro ha il bias della numerosità dei Centri in cui è stata condotto, con evidente variabilità del livello tecnico (Tabella 5).

La metanalisi Mulhall et al.⁷⁵ ha valutato i lavori pubblicati fra il gennaio 1977 ed il febbraio 2005, includendo 33 studi prospettici su 6.393 pazienti che confrontavano la CV alla CC; gli studi erano per il 64% condotti negli USA con un numero medio di 248 partecipanti (range 20-1233) per centro:

- 16 studi utilizzavano uno scanner singolo, 13 uno scanner multiplo e 4 entrambi.
- 15 studi utilizzavano una immagine 2-dimensionale con una 3-d soltanto su sezioni selezionate; 14 studi utilizzavano immagini 2- 3-dimensionali dedicate e 2 un fly-through con ricostruzione 2-dimensionale.
- la collimazione media era 4 mm (range 1-5mm).

I risultati complessivi mostrano una eterogeneità che sembra riferibile ad aspetti tecnici:

- le sezioni di collimazione più sottili hanno una maggiore sensibilità (per 1-mm di aumento dell'ampiezza si ha una diminuzione di sensibilità pari al 4,9%, LC95%=0,8-7,1).
- l'utilizzo di scanner multidetector (7 studi) determina una sensibilità più omogenea (95% LC95%= 92-99) rispetto (9 studi) allo scanner singolo (82%, LC95%= 76-92).
- l'utilizzo della immagine 2-dimensionale confermata dalla 3-dimensionale soltanto quando necessario (10 studi) ottiene una sensibilità dello 81% (LC95%=71-91) vs 91% (LC95%=83-99) dell'utilizzo concomitante routinario (6 studi) di immagine 2- e 3-dimensionale.
- la tecnica fly-through (2 studi) ottiene una sensibilità del 99% (LC95% 95-100).
- possibilità di identificare lesioni perse o non raggiungibili dalla CC come nel caso di patologia tumorale che non consenta il passaggio dell'endoscopio a monte di una stenosi (nel 9 % dei casi è riportata la possibilità di un tumore sincrono, nel 55% la presenza di polipi a monte della stenosi)⁷⁶.
- possibilità di stadiazione del cancro del colon con valutazione dell'infiltrazione parietale e di eventuali linfonodi metastatici e/o di metastasi epatiche od in altri organi.

Tabella 5. Performance della colografia verso colonscopia

Misura Adenoma	Sensibilità % (LC95%)			
	CV			
	1-1,5mm	≥6mm	6-9	≥10mm
Cotton	14 (10-18)	39 (30-48)	30 (20-40)	55 (40-70)
Pickhardt		89 (33-93)	94 (86-98)	94 (83-99)
Rockey			51 (41-60)	59 (56-71)
Mullhal	48 (25-70)		70 (55-84)	85 (79-91)

Misura Adenoma	Specificità % (LC95%)			
	CV			
	1-1,5mm	≥6mm	6-9	≥10mm
Cotton	91 (87-94)	91 (88-93)	93 (91-95)	96 (94-96)
Pickhardt		79 (77-82)	92 (90-93)	96 (95-97)
Rockey				
Mullhal	92 (82-96)		93 (91-95)	97 (96-97)

Misura Adenoma	Sensibilità % (LC95%)			
	CS			
	1-1,5mm	≥6mm	6-9	≥10mm
Cotton	97 (95-99)	99 (97-99)	99 (96-99)	100
Pickhardt		92 (87-95)	91 (83-96)	89 (78-96)
Rockey				
Mullhal				

Misura Adenoma	Specificità % (LC95%)			
	CS			
	1-1,5mm	≥6mm	6-9	≥10mm
Cotton	100	100	100	100
Pickhardt				
Rockey			99 (98-100)	99 (98-100)
Mullhal				

(segue)

Tabella 5. Performance della colografia verso colonscopia

Attenzione particolare andrà ovviamente posta in una valutazione complessiva dei costi, che dovrà anche considerare il costo dei falsi negativi e della incompletezza esplorativa della CC.

ECOENDOSCOPIA

La ecoendoscopia transrettale (EkoTR) si è confermata recentemente come tecnica di imaging importante nella stadiazione pre-trattamento del cancro del retto, con risultati superiori a quelli della TAC⁷⁷ (Tabella 6).

Variabile	%	Range %
Sensibilità EkoTR per tumori T ₃ ,T ₄	90	80-95
Specificità EkoTR per tumori T ₃ ,T ₄	85	70-90
Sensibilità RM pelvica per tumori T ₃ ,T ₄	80	70-85
Specificità RM pelvica per tumori T ₃ ,T ₄	80	70-85
Sensibilità TC per tumori T ₃ ,T ₄	60	50-70
Specificità TC per tumori T ₃ ,T ₄	50	40-60

Tabella 6. Confronto della performance (% , LC95%) della EkoTR ,TAC e EkoTR+biopsia ago sottile per la stadiazione T e N del cancro del retto⁷⁸

	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
TAC: T	61 (42-77)	95 (75-100)	95 (76-100)	59 (41-76)	74 (60-85)
EkoTR: T	85 (68-95)	100 (83-100)	100 (88-100)	80 (59-93)	91 (79-97)
TAC:	52 (31-73)	92 (64-100)	92 (64-100)	71 (54-85)	76 (63-87)
Eko-TR: N	74 (52-90)	85 (62-97)	85 (62-97)	81 (63-93)	82 (69-92)
Eko-TR +bio: N,T	52 (31-73)	96 (82-100)	92 (64-100)	71 (54-85)	76 (63-87)

TEST DEL DNA FECALE

La genetica molecolare del cancro del colon fornisce le basi concettuali per una analisi del DNA fecale.

Lo 85% dei cancri coloretali derivano da una instabilità cromosomica con mutazioni che si accumulano progressivamente. mano a mano che il tessuto evolve dalla normalità all' adenoma ed al cancro, in particolare nel gene della poliposi adenomatosa del colon (APC), del gene soppressore p53 e dell'oncogene K-ras. L'altro 15% deriva da una perdita di geni coinvolti nella "mismatch repair" del DNA evidenziata dalla instabilità satellitare. Può anche essere ricercata la presenza di markers del DNA associati con una apoptosi disordinata⁷⁹.

In uno screening su circa 4000 persone asintomatiche condotto con test per il DNA fecale, Hemoccult II e colonscopia come standard di riferimento, la sensibilità del test per il

DNA fecale è risultata superiore a quella del SOF, ma comunque non soddisfacente e comunque non tale da essere consigliata per un programma di screening⁸⁰.

Sensibilità

	DNA	SOF
Adenoca invasivo	56.5%	13.0%
Carcinoma in situ	40.8%	14.1%
Adenoma con displasia alto grado	32.5%	15.0%
Adenomi < 1m	<20%	<20%

Specificità

	DNA	SOF
Colonscopia negativa	94.4%	95.2%
Piccoli polipi	92.4%	95.2%

Il futuro di questo tipo di approccio potrebbe essere promettente se la sensibilità sarà incrementata e se il costo diminuirà.

Che cosa fare una volta identificata una lesione neoplastica:

Polipo

La dimostrazione radiologica o endoscopica di uno o più polipi deve essere seguita dalla loro asportazione.

L'asportazione di un polipo con aree di malignità viene considerata radicale se l'adenoma è peduncolato e la linea di sezione del peduncolo è indenne da tessuto maligno, mentre se il polipo è sessile l'asportazione è radicale solo se la malignità è limitata agli strati più superficiali della sottomuco-

sa. Vengono considerate non radicali le asportazioni di adenomi cancerizzati praticate in frammenti per l'impossibilità di valutare con precisione l'entità della cancerizzazione. La polipectomia endoscopica può essere causa di complicazioni quali:

- il sanguinamento nel 2% dei casi (nel 30% possibilità di terapia endoscopica; nel 2,8% necessità di trasfusione); non si ritiene comunque indispensabile uno studio preventivo della emocoagulazione, mentre devono essere sospesi, da 4-5gg prima a 2-3gg dopo, i farmaci anticoagulanti ed i FANS; deve anche essere raccolta una attenta anamnesi relativa a possibili diatesi emorragiche.
- la perforazione: 0,3%.
- il dolore post-polipectomia: 1%.
- reazione infiammatoria peritoneale, alterazioni del ritmo, incarcerazione dell'ansa, esplosione sono eventi eccezionali, non quantificabili.

Per la definizione diagnostica del polipo è requisito irrinunciabile l'asportazione completa. Prelievi biotici, anche multipli, della testa del polipo non consentono la definizione del tipo istologico, la valutazione attendibile del grado di displasia, la esclusione certa di una componente carcinomatosa.

Sorveglianza post-polipectomia.

Le raccomandazioni più attuali sulla sorveglianza post-polipectomia derivano dal National Polyp Study con un primo studio randomizzato 1993⁸¹, a cui seguiranno le linee guida nel 1997⁸² rivisitate nel 2003⁸³ ove venne stratificato il rischio di recidiva della neoplasia e quindi i tempi di sorveglianza postpolipectomia a seconda dei soggetti con basso, intermedio ed alto rischio di neoplasia. Attualmente un Consensus Update della U.S. Multi-Society Task Force per il cancro colo-rettale e dell'American Cancer Society ha prodotto una linee guida basata sull'evidenza attuale (revisione dal 1995-2005) relativa ai programmi di sorveglianza postpolipectomia enfatizzando i fattori predittivi del ri-

schio di recidiva e l'importanza della qualità della colonscopia alla prima diagnosi, che permette di disegnare i tempi del follow-up in funzione del grado di rischio⁸⁴.

Il rischio è aumentato se i polipi al momento della polipectomia erano:

- >3
- di dimensioni >1cm
- in soggetti con familiari di primo grado con CCR

In questi casi deve essere eseguita una colonscopia di controllo entro 3-6 mesi per verificare la completezza della asportazione; se è presente polipo residuo, deve essere asportato ed una nuova colonscopia eseguita entro 3-6 mesi.

In caso di polipo di diametro <0.5 cm il follow up dovrà essere individualizzato tenendo conto dell'età, della comorbidità, dell'anamnesi personale e familiare, in particolare riguardo a neoplasie del colon.

I pazienti il cui polipo mostra note istologiche di malignità vanno sottoposti ad intervento chirurgico, a meno che l'istologo *sia in grado di determinare che il margine di escissione non è infiltrato, che il cancro non è scarsamente differenziato e che non vi è coinvolgimento vascolare e/o linfatico.*

Un controllo endoscopico entro 3 mesi è tuttavia necessario per escludere la presenza di tessuto anomalo residuo. Dopo un primo controllo negativo, la scheda di follow up diventa quella del polipo benigno.

L'AIOM propone, per i pazienti con polipo T1-T2 trattati con sola eradicazione endoscopica, una colonscopia a 6 mesi, e per tutti una colonscopia a 12 e 24 mesi e, successivamente, ogni 3-4 anni dopo una colonscopia negativa. Per i polipi sessili, può essere prevista una colonscopia a 3 mesi

per identificare l'eventuale ricrescita, in caso di asportazione incompleta.

Il follow up non è indispensabile:

- nei polipi iperplastici
- nei polipi adenomatosi singoli di diametro < 1 cm

Tipizzazione dei polipi

La cromoendoscopia e la magnificazione endoscopica hanno permesso una stimolante revisione delle possibilità diagnostiche delle neoplasie iniziali del colon e nuovi schemi di classificazione.

La Classificazione di Parigi⁸⁵ distingue (Tabella 7):

- lesioni polipoidi o protrudenti = altezza > 1/3 diametro
- lesioni non polipoidi o non protrudenti = altezza < 1/3 diametro.

Classe	Morfologia
0-I polipoide	0-Ip peduncolato 0-Is sessile
0-II non polipoide	0-IIa lievemente rilevata 0-IIb piatta 0-IIc depressa
0-III non polipoide	0-III scavata o ulcerata
Forme miste	0-IIc+0-IIa depressione centrale con margini rilevati

Tabella 7. Classificazione dei polipi

A parte sono classificati i ***lateral spreading tumors*** (LST) o ***carpet-like*** a diffusione laterale caratterizzati da numerosi polipi di dimensioni superiori a 10 mm.

Tipologia:

- Granulare uniforme
- Granulare mista
- Non granulare

L'applicazione della magnificazione endoscopica al colon permette anche di identificare, con sempre maggiore certezza, i **foci di cripte aberranti (ACF=aberrant crypt foci)**, aggregati di cripte aberranti, ispessite, più scure delle cripte normali⁸⁶.

Per il pattern magnificato delle lesioni non-polipoidi del colon-retto è oggi ampiamente adottata la classificazione di Kudo^{87,88}.

Classe	Definizione	Morfologia
I	ACF non iperplastico non displastico	round aperture ghiandolari più ampie semicircolari o ovali
II	ACF iperplastico	slit-like aperture ghiandolari a fessura o allungate
III	ACF displastico	deformed + raised deformato, rilebato con compressione del lume ghiandolare

Tabella 8. Classificazione di Kudo

- accettata, anche se ancora discussa, la correlazione fra aspetto macroscopico, tipo istologico della lesione e grado di infiltrazione della sottomucosa secondo la classificazione di Fuji⁸⁹.

Tipo	Morfologia
I	Pit circolari a distribuzione regolare
II	Pit stellati o a croce poco più grandi della norma
III	Pit tubulari larghi o allungati leggermente ricurvi o rotondeggianti
III_s	Pit tubulari piccoli o rotondeggianti compatti e più piccoli della norma
IV	Pit arboriformi, larghi e tortuosi (cerebri-formi)
V	Pit irregolari per forma, disposizione e dimensioni o destrutturato

Tabella 9. Classificazione di Fuji

Classe di Kudo	Classificazione di Fuji	Profondità invasione
I	Non neoplastico	-
II	Non neoplastico	-
III_s	Neoplastico non invasivo	m
IV	Neoplastico non invasivo	m
V	Neoplastico non invasivo Neoplastico invasivo	m, sm1 sm2

Tabella 10. Confronto fra le classificazioni di Fuji e Kudo

DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA DEI POLIPI

Trattamento dei reperti

Tutte le lesioni asportate o i frustoli corrispondenti a biopsie vengono inviati al Laboratorio di Anatomia Patologica fissate in formalina tamponata al 10%. Le formazioni polipose diminutive ($< 0,5$ cm) saranno, a cura dello staff di Endoscopia, previamente appoggiate su supporto rigido con la faccia corrispondente alla superficie di exeresi. L'Endoscopista seleziona tra i polipi $> 0,5$ cm quelli con caratteristiche (polipi semipedunculati, pedunculati con peduncolo $<$ di $0,3$ cm, ecc.) che presumibilmente rendono difficile la identificazione della base di resezione dopo fissazione e provvede alla marcatura della stessa mediante trasfissione con idoneo repere o con inchiostro di china. Le dimensioni del polipo vengono definite dal maggior diametro e, se significativi, dai due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti di pertinenza del peduncolo, ove macroscopicamente identificabile⁹⁰.

Un prelievo para-centrale, condotto secondo il piano medio-sagittale garantisce la valutazione su ampia superficie della interfaccia tra tessuto epiteliale adenomatoso ed asse vasculo-stromale comprensivo della sottomucosa. La settorializzazione della sezione medio-sagittale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere compresi in un'unica inclusione. Ulteriori sezioni parallele a quella medio-sagittale ogni 2-3 mm con inclusione finale delle calotte laterali residue.

Diagnosi istopatologica

Definizione di Istotipo (polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso)^{91,92}.

Polipo Adenomatoso (Adenoma): Architettura. La identificazione della componente villosa e la concordanza dia-

gnostica sono mandatori, e essendo tale tipo di architettura correlata (oltrechè al potenziale di trasformazione maligna del polipo) al rischio di lesioni neoplastiche sincrone o metacrone ("Advanced Neoplasia")⁹³.

- Adenoma Tubulare: > 80% architettura tubulare
- Villosa: > 80% architettura villosa
- Tubulo-Villosa: ciascuna delle due componenti < 80%

Tutte le configurazioni morfologiche dei villi (digitiforme, foliaceo) qualificano l'architettura villosa dell'adenoma.

Polipo Adenomatoso (Adenoma): Displasia. In ragione della scarsa riproducibilità della distinzione morfologica tra displasia lieve e moderata e delle analogie nelle caratteristiche fenotipiche e biologiche tra le due forme, è ragionevole il loro accorpamento in "Displasia di Basso Grado", riservando alla sola displasia grave o severa l'Alto Grado⁹⁴. Non esistono attualmente evidenze che giustifichino la distinzione ed una diversa ponderazione dei parametri architettureali della displasia rispetto a quelli cito-cariologici: di conseguenza tutti i parametri vengono considerati cumulativamente nella gradazione della displasia. Altrettanto infondata è la distinzione nella distribuzione istopatografica delle aree di displasia grave tra le localizzazioni prossime alla superficie del polipo e quelle a ridosso della muscularis mucosae.

Aspetti esasperati della displasia di alto grado (crescita ghiandolare back-to-back, configurazione cribriforme, polimorfismo ed ipercromasia nucleare) vengono talora riportate come "Carcinoma in Situ". L'infiltrazione neoplastica della tonaca propria e/o dei fasci della muscularis mucosae (senza superamento ed invasione della sottomucosa) viene da molti patologi riferita come "Carcinoma Intramucoso del Colon". Dal punto di vista istologico entrambe le definizioni sono corrette ma siccome sia il carcinoma in situ che il carcinoma intramucoso del grosso intestino sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia l'uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nell'ambito della displasia di alto grado.

- pratica comune identificare differenti gradi di displasia nel contesto di un singolo adenoma: il grado diagnostico è basato sulla componente più altamente displastica osservata, indipendentemente dalla sua estensione nel tessuto adenomatoso.

Adenoma Cancerizzato. Tale dizione è riservata agli adenomi in cui può essere inequivocabilmente accertata l'infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della muscularis mucosae da parte di tessuto neoplastico. - la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1 sec. TNM), dotata di potenziale metastatico linfonodale variabile (8-37%). Si possono tuttavia distinguere, in base alle caratteristiche istopatologiche, due gruppi: uno a basso ed uno ad alto rischio di metastasi linfonodali^{95,96}. Tali parametri istologici (che orientano la programmazione delle successive scelte terapeutiche: resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico), devono essere esplicitati nel referto istologico:

1. **Grado istologico di differenziazione del carcinoma** (G 1 e G 2 - Basso Grado - vs G. 3 - Alto Grado). Eventuale componente anaplastica, anche minima, equivalente a G4.
2. **Embolizzazione neoplastica** (linfatica o venosa): assente, focale, discreta, massiva.
3. **"Budding tumorale"**. Descrive la presenza di cellule di carcinoma isolate o disposte in gruppi di meno di 5 elementi nello stroma del margine di avanzamento tumorale: basso grado (0-9 focolai di budding all'osservazione con obiettivo 25x) vs alto grado (10 o più focolai)⁹⁷.
4. **Stato del margine di resezione endoscopica**. Positivo quando si identifichino cellule di carcinoma a meno di 1 mm dal margine, o entro la banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento di essa⁹⁸.

5. *Microstadiazione:*

- Rapporto Percentuale Tessuto Adenomatoso/Adenocarcinoma: valutazione quantitativa del rapporto percentuale tra tessuto adenomatoso e carcinomatoso (lesioni con piccoli volumi di carcinoma invasivo hanno potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo).
- Livello di infiltrazione del peduncolo (terzo superficiale-medio-profondo, Livelli di Haggitt) e di invasione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili (sm1, sm2, sm3). Misurazione microscopica (micron) della massima profondità ed ampiezza di invasione del carcinoma.

La presenza di almeno uno dei parametri istologici 1-4 caratterizza l'adenoma cancerizzato ad alto rischio di progressione neoplastica. La microstadiazione consente di evidenziare, nell'ambito delle lesioni a basso rischio, un sottogruppo di adenomi cancerizzati in cui il potenziale metastatico linfonodale è prossimo allo zero: profondità di invasione < 300 micron⁹⁹; profondità di invasione < 2000 micron associato ad ampiezza massima < 4000 micron in assenza di budding tumorale¹⁰⁰.

La diagnosi di cancerizzazione può essere effettuata unicamente su reperti di polipectomia endoscopica completa: prelievi biotici, anche multipli, della testa del polipo o la frammentazione della lesione (anche se con un volume tissutale complessivo quantitativamente adeguato) non consentono la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. La dislocazione in sede sottomucosa di isole di tessuto adenomatoso, verosimilmente per fenomeni di pulsione meccanica peristaltica in polipi con lungo peduncolo (c.d. "Pseudoinvasione"), non modifica la storia naturale ed il comportamento biologico della lesione. Il tessuto erniato nella sottomucosa deve comunque essere differenziato dalla vera invasione carcinomatosa.

A favore della pseudoinvasione sono^{101,102}:

- la presenza di un mantello connettivale istologicamente identico a quello della tonaca propria attorno alle ghian-dole,
- l'assenza di reazione desmoplastica,
- i depositi emosiderinici.

Polipi Misti, Polipi Serrati. Lesioni polipose caratterizzate da commistione di cripte iperplastiche ed adenomatose (polipi misti, iperplastico-adenomatosi) e polipi con cripte a configurazione serrata come quelle del polipo iperplastico ma tappezzate con varia estensione da epitelio displastico e/o con distorsioni architetturali (**Polipi Serrati**) daranno origine a diagnosi specifiche in accordo con le classificazioni istopatologiche attualmente proposte (**Adenoma Serrato/Adenoma Serrato Tradizionale/Adenoma Serrato Tipo Polipoide/Adenoma Serrato Tipo 1; Adenoma Serrato Sessile/Adenoma Serrato Tipo Superficiale/Adenoma Serrato Tipo 2/Polipo Serrato con Anomalie Proliferative; Adenoma Misto, Adenoma Serrato Sessile - Adenoma Tubulare**)^{90,103,104} ma, ai fini delle procedure di sorveglianza e follow-up, saranno comparati ai polipi adenomatosi in termini di estensione e grado della displasia⁹⁰. In effetti, è dimostrato che il rischio di carcinoma varia dal 6% al 58% a seconda del numero, delle dimensioni e dal grado di displasia dei polipi serrati e che l'intervallo tra la diagnosi di polipo serrato con anomalie proliferative (c.d. adenoma serrato sessile) e la diagnosi di carcinoma coloretale è maggiore di tre anni nel 90% dei casi e maggiore di cinque anni nel 55% dei casi¹⁰⁵.

Cancro

Il sospetto endoscopico di CCR rende indispensabile il campionamento biotipico della lesione, con biopsie multiple (almeno 8-10) ai margini ed al centro della lesione, per identificare, quando possibile, il tipo istologico (sec.WHO):

- Adenocarcinoma, non altrimenti specificato (NAS).
- Adenocarcinoma mucinoso

- Carcinoma a cellule ad anello con castone
- Carcinoma squamoso.
- Carcinoma adenosquamoso,
- Carcinoma a piccole cellule (oat cell carcinoma)
- Carcinoma indifferenziato
- Altri tipi(specificare).

La esatta tipizzazione avverrà sul pezzo operatorio, con accurata analisi sia macro che microscopica (vedi: Morfologia del Cancro).

Il processo clinico richiede, a questo punto, la stadiazione della neoplasia in preparazione all'intervento chirurgico.

La pianificazione degli esami necessari alla stadiazione dovrà definire:

- a. il grado di infiltrazione (T)
- b. la presenza di linfonodi interessati (N)
- c. la presenza di metastasi (M)

Colon: la determinazione dei parametri T e N non influenza il trattamento chirurgico.

Per la scelta degli accertamenti strumentali utili al fine di una corretta stadiazione, possono valere i criteri che saranno successivamente enunciati a proposito del follow-up.

L'ecografia addominale fornisce informazioni in particolare sulla presenza di metastasi epatiche. La TAC, in particolare la TAC spirale, è una tecnica più sensibile: tuttavia, nella scelta non si può non tener conto della disponibilità di apparecchiature, dei costi e della possibilità che i risultati di questi accertamenti influenzino le scelte terapeutiche successive.

Le metastasi polmonari possono essere ricercate con un esame radiografico del torace. La TAC, soprattutto la TAC spirale, è verosimilmente migliore; tuttavia nessuno studio randomizzato ha confrontato le due metodiche.

La TAC mantiene il suo valore come esame di seconda linea nella definizione dei casi dubbi.

Le metastasi ossee ed encefaliche non vengono ricercate routinariamente.

Retto: l'esplorazione rettale, l'endoscopia, l'ecografia transrettale e la TAC pelvica danno informazioni essenziali sulla operabilità e sulla opportunità di terapia radiante pre-operatoria.

– prevedibile nel prossimo futuro un maggiore spazio per la RMN della pelvi che ha dimostrato di fornire indicazioni precise sulla possibilità di ottenere una radicalità chirurgica nel cancro del retto.

Ecografia epatica e TAC dell'addome superiore vanno utilizzate come per il colon. Le metastasi polmonari devono essere sempre ricercate con un Rx torace. Le metastasi ossee e cerebrali sono più rare e per quanto riguarda la determinazione preoperatoria del CEA, viene raccomandata per avere un valore basale prima di ogni trattamento. Ciò è utile in quei pazienti che risultano avere un valore alterato di questo marcatore prima dell'intervento; in questo caso la periodica valutazione di CEA potrà essere di ausilio nel valutare la radicalità dell'intervento stesso e nel monitorare un'eventuale ripresa di malattia durante il follow-up. – opportuno ricordare che i valori di questo marcatore non sono sempre correlati con l'estensione della malattia.

L'American Society of Clinical Oncology aveva emanato nel 1997 delle raccomandazioni relative all'uso dei marcatori tumorali nelle neoplasie del colon-retto; tali raccomandazioni sono state oggetto di revisione nel 2000 e sono state pubblicate nel 2001¹⁰⁶. Allo stato attuale delle conoscenze, il CEA (antigene carcino-embrionario) resta il marcatore di scelta e non viene raccomandato l'uso di nessun altro marcatore.

- bene ribadire che nei pazienti in stadio A e B i valori di CEA non danno indicazioni prognostiche aggiuntive, mentre nei pazienti in stadio C il valore prognostico aggiuntivo non ha, allo stato attuale, alcuna rilevanza clinico-terapeutica. In ogni caso, non esistono evidenze per raccomandare l'uso di CEA come unico criterio per decisioni cliniche e terapeutiche.

La tabella riporta il confronto fra sistemi diversi di stadiazione del CCR (UICC-TNM classification of malignant tumours, sixth edition 2002)¹⁰⁷

Dukes	Astler Coller	Astler Coller modif*	TNM (UICC/AJCC)	
			T_x	Tumore primitivo non definibile
			T₀	Tumore primitivo non evidenziabile o invasione della lamina propria
			Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria
A	A	A	T₁N₀	Linfonodi negativi; lesione che invade la sottomucosa
	B₁	B₁	T₂N₀	Linfonodi negativi; lesione che invade la muscolare propria ma ancora all'interno della parete
B	B₂	B₂	T₃N₀	Linfonodi negativi; tumore che invade, attraverso la muscolare propria, la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo
		B₃	T₄N₀	Linfonodi negativi; tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o supera il peritoneo viscerale
C	C₁	C₁	T₂N⁺	Linfonodi positivi; lesione che invade la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo
	C₂	C₂	T₃N⁺	Linfonodi positivi; lesione oltre la muscolare
		C₃	T₄N⁺	Linfonodi positivi; invasione di organi o strutture circostanti
			-N₁	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali*
			-N₂	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali*
			-M₀	Non evidenza di metastasi sistemiche
			-M₁	Metastasi a distanza presenti

** Sono considerati regionali i linfonodi pericolici, perirettali e quelli situati lungo le catene ileo-colica, colica destra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferiore, rettale (emorroidaria) superiore, iliache interne.*

Bibliografia

- 1) Referral Guidelines for suspected cancer. Consultation document 1999 Dept Health, London
- 2) Dixon A, Thornton-Holmes J, Cheetham N. *General practitioners, aware of colo-rectal cancer: a 10 years review*. British Medical Journal 1990; 301, 152-3
- 3) Kottner JA, Van Weel C, Muris WM. *Evidence base of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures*. British Medical Journal 2002; 324, 477-80
- 4) Winawer SJ, Gottlieb LS, Stewart ET, et al. *First progress report of the National Polyp Study*. Gastroenterol 1983; 84, 1352-56
- 5) Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al. *Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests*. Journal of American Medical Association 1993; 269 :1262-7
- 6) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. *A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening* N Engl J Med 1996; 18;334(3):155-9
- 7) Bang KM, Tillett S, Hoar SK, et al. *Sensitivity of fecal hemoccult testing and flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening*. J Occup Med 1986; 28(8):709-13
- 8) Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. *Immunochemical vs. guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer*. Br J Cancer 1996; 74(1):141-4
- 9) Church TR, Ederer F, Mandel JS. *Fecal occult blood screening in the Minnesota Study: sensitivity of the screening test*. J Natl Canc Inst 1997; 89:1440-8
- 10) Jahn H, Joergensen OD, Kronborg O, et al. *Can Hemoccult-II replace colonoscopy in surveillance after radical surgery for colorectal cancer and after polypectomy?* Dis Colon Rectum 1992 ; 35(3):253-6

- 11) Jouve JL, Remontet L, Dancourt V, et al. *Estimation of screening test (Hemoccult) sensitivity in colorectal cancer mass screening* Br J Cancer 2001;84(11):1477-81
- 12) Kewenter J, Bjork S, Haglind E, et al. *Screening and re-screening for colorectal cancer: a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects.* Cancer 1988; 62:645-1
- 13) Hope RL, Chu G, Hope AH, et al *Comparison of three faecal occult blood tests in the detection of colorectal neoplasia.* Gut 1996; 39(5):722-5
- 14) Iwase T, *The evaluation of an immunochemical occult blood test by reversed passive haemoagglutination compared with Hemoccult II in screening for colorectal cancer.* In ‡Fecal Occult blood tests: Current issues and New tests· ed. G.P. Young and H Saito, pag. 90-95 (1992), Smith Kline Diagnostics Inc., San José
- 15) Launoy G, Smith TC, Duffy SW, et al. *Colorectal cancer mass screening: estimate of faecal occult blood test sensitivity taking into account cancer mean sojourn time* Int J Cancer 1997; 73:220-24
- 16) Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, et al. *VC Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test* Int J Epidemiol 1999; 28(3):386-90
- 17) Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, et al. *Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program.* Surg Oncol 1993; 3: 27-36
- 18) Tazi MA, Faivre J, Lejeune C, et al. *Interval cancers in a community-based programme of colorectal cancer screening with faecal occult blood test.* Eur J Cancer Prev 1999; 8(2):131-5
- 19) Zappa M, Castiglione G, Paci E, et al. *Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience.* Int J Cancer 2001; 92: 151-4

- 20) Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. *Analysis of screening data: colorectal cancer*. Int J Epidemiol 1997; 26(6): 1172-81
- 21) Robinson MH, Kronborg O, Williams CB, et al. *Fecal occult blood testing and colonoscopy in the surveillance of subjects at high risk of colorectal neoplasia*. Br J Surg 1995; 82, 318-20
- 22) Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. and SCORE2 Working Group/Italy. *Randomized Trial of Different Screening Strategies for Colorectal Cancer: Patient Response and Detection Rates* J Natl Cancer Inst 2005; 97:347-57
- 23) Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. *A Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the Asymptomatic Population* Gastroenterology 2005; 129:422-28
- 24) Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A, et al. *An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in a case control study*. JPN J Cancer Res 1993; 84 (11): 1110-2
- 25) Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, et al. *Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study*. J Med Screen 1996; 3(2):63-5
- 26) Thomas WM, Pye G, Hardcastle JD, Walder AR. *Screening for colorectal carcinoma: an analysis of the sensitivity of Hemoccult*. Br J Surg 1992; 79:833-35
- 27) Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD. *Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening*. British Journal of surgery 1997; 84: 1274-76
- 28) UK Flexible sigmoidoscopy trial investigators. *Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicenter randomized trial*. The Lancet 2002;359(i)1291-1300

- 29 Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. *Baseline Findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled Trial of "Once-Only Sigmoidoscopy"-SCORE*. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (23):1763-72
- 30 Gondal G, Grotmol G, Hofstad B. *The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work up in age groups 50-64 years*. Scandinavian J Gastroenterol 2003; 38: 635-42
- 31 Segnan N, Senore C, Andreoni B N, et al. *Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates*. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 2;97(5):347-57
- 32 Preston KL, Peluso FS, Goldner F. *Optimal bowel preparation for flexible sigmoidoscopy-are two enemas better than one*. Gastrointest Endosc. 1994 Jul-Aug;40(4):474-6
- 33 Senore C, Segnan N, Rossini FB, et al. *Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy flexibility study in Turin, Italy*. Journal Medical screening 1996; 3, (2): 72-8
- 34 Brevinge H., Lindholm E., Buntzen S, et al. *Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years old population* J colorectal Dis, 1997, 12, 291-5.
- 35 Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, et al. *Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomised study*. Scand J Gastroenterol 1999; 34:73-8
- 36 Bini EJ, Unger JS, Rieber JM. *Prospective, randomized, single-blind comparison of two preparations for screening flexible sigmoidoscopy*. Gastrointest Endosc. 2000; Aug; 52(2): 218-22.
- 37 Verne JE, Aubrey R, Love SB, et al. *Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing*. BMJ. 1998 Jul 18;317(7152):182

- 38 Atkin WS, Cuzick J., Northover JMA, et al. *Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy*. Lancet, 1993; 341: 736-740.
- 39 Osgard E, Jackson JL, Strong J. *A randomized trial comparing three methods of bowel preparation for flexible sigmoidoscopy*. Am J Gastroenterol. 1998 Jul;93(7):1126-30
- 40 Fincher RK, Osgard EM, Jackson JL, et al. *A comparison of bowel preparations for flexible sigmoidoscopy: oral magnesium citrate combined with oral bisacodyl, one hypertonic phosphate enema, or two hypertonic phosphate enemas*. Am J Gastroenterol. 1999 Aug;94(8):2122-7.
- 41 Segnan N, Senore C, Andreioni B, et al. *Baseline finding of the Italian Multicenter Randomized Controlled trial of "Once-Only Sigmoidoscopy" SCORE* J Natl Cancer Inst 2002,94, 1763-72
- 42 Read TE, Read JD, Butterly LF. *Importance of adenoma 5mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy*. New Engl J Med 1997,336,8-12
- 43 Lewis JD, KimmieNg, Hunt KE, et al. *Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy. A systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy*. Arch Int Med 2003,163,413-420
- 44 Lin OS, Gerson LB, Soon MS, et al. *Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps*. Arch Int Med 2005;165,382-90
- 45 Schoenfeld P., Cash B, Flood A, et al. *Colonoscopic Screening of Average-Risk Women for Colorectal Neoplasia*. New Engl J Med 2005, 352,2061-68
- 46 Makoto Okamoto, Takao Kawabe, Yutaka Yamaji, et al. *Rectosigmoid findings are not associated with proximal colon cancer: Analysis of 6,196 consecutive cases undergoing total colonoscopy*. World J Gastroenterol 2005,21,2249-2254
- 47 Richard L, Nelson, MD, Persky V et al. *Time trends in distal colorectal cancer subsite location related to age and how it affects choice of screening. modality*. Journal of Surgical Oncology 1998; vol 69: 235-38

- 48 Ponz de Leon M, Benatti P, Percesepe A, et al. *Epidemiology of cancer of the large bowel--the 12-year experience of a specialized registry in northern Italy*. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999 Jan-Feb;31(1):10-8
- 49 Schrock TR. *Conceptual developments through colonoscopy*. Surg Endosc 1988;2,240-44
- 50 Cass OW, Freeman ML, Peine CJ, et al. *Objective evaluation of endoscopic skills during training*. Ann Intern Med 1993; 118,74-4
- 51 Anderson ML, Heigh RI, McCoy GA, et al. *Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists*. Gastrointest Endosc 1992; 38,560-3
- 52 Liebermann DA, Smith FW. *Screening for colon malignancy with colonoscopy*. Am J Gastroenterol 1991; 86: 946-51
- 53 Minoli G, et al. *Indagine AIGO sulla performance della colonoscopia* in pubblicazione, 2005
- 54 Byrd RL, et al. *Reliability of colonoscopy*. Dis Col Rect 1989; 32,123-5
- 55 Warneke J, et al. *Accuracy of the colonoscopy for the detection of colorectal polyps*. Dis Colon Rectum 1992 ; 35,981-5
- 56 Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE et al. *Prospective study of the frequency and site distribution of polyps missed by colonoscopy* JNCI 1990; 82,1769-72
- 57 Hoff G, Foerster A, Vatn MH 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
- 58 Wayne JD, Lewis BS, Frankel A. *Small colon polyps* Amer J Gastroenterol 1988; 83,120-2
- 59 Jorgense OD, Kronborg O, Fenger C. *The Funen adenoma follow-up study. Incidence and death from colorectal cancer in an adenoma surveillance program*. Scand J Gastroenterol 1993; 28,869-74

- 60 Wayne JD, Lewis BE, Yessayan S. *Colonoscopy: a prospective report of complications*. J Clin Gastroenterol 1992; 15, 347-51
- 61 Jentshura D, Raute M, Winter J, et al. *Complications in endoscopy of the lower gastrointestinal tract*. Surg endosc 1994; 8,672-6.
- 62 Rosen L, et al. *Hemorrhage following endoscopic polypectomy*. Dis Colon Rectum 1993 ; 36,1126-31
- 63 Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, et al. *Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy*. Gastrointest Endosc 2002; 55:307-314
- 64 Dafnis G, Ekblom A, Pahlman L, et al. *Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden*. Gastrointest Endosc 2001; 54:302-9
- 65 Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, et al. *A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow?*. Gut 2004; 53:277-3
- 66 Bat L, A Pines, E Shemesh et al. *Colonoscopy in patients aged 80 years or older and its contribution to the evaluation of the rectal bleeding*. Poster Med J 1992; 68,355-8.
- 67 Kaira L, Hamlyn AH. *Comparative evaluation of investigations for colorectal cancer in symptomatic patients*. Poster Med J 1988; 64,666-8
- 68 *The Paris Endoscopic Classification of superficial neoplastic lesions*. Gastrointest endosc 2003; 58(suppl),S3-S27
- 69 Van Dam J, Cotton P, Johnson CD, et al. *AGA future trends report: CT colonography*. Gastroenterology 2004; 127:970-984.
- 70 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. *Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps*. Gastroenterology 2004; 127:1300-1311.

- 71 McFarland EG, Zalis ME. *CT colonography: progress toward colorectal evaluation without catharsis*. Gastroenterology 2004; 127:1623-1626
- 72 Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, et al. *Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia*. JAMA 2004; 291:1713-1719
- 73 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. *Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults*. N Engl J Med 2003; 349:2191-2200
- 74 .Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. *Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison*. Lancet 2005; 365:305-16.
- 75 Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. *Meta-analysis: computed tomographic colonography* Ann Intern Med 2005; 142,635-0
- 76 Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, et al. *Location of adenomas missed by optical colonoscopy*. Ann Intern Med 2004; 141:352-35.
- 77 Harewood GC, Wiersema MJ. *Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer*. Am J Gastroenterol 2002; 97,874-2
- 78 Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. *A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer*. Gastroenterol 2002; 123,24-2
- 79 Koomstra JJ, de Jong S, Hollema H, et al. *Change in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature*. Crit Rev Oncol hematol 2003; 45,37-3
- 80 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. *Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population*. N Engl J Med 2004; 351:2704-14

- 81 Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. *Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopy of newly diagnosed adenomatous polyp*. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 328: 901-6
- 82 Byres BL, Rothenberg D, Dodd G et al. *American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997*. CA Cancer J Clin 1997; 47: 154-0
- 83 Winawer SJ, Fletcher R, Rex D et al. *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence*. Int J Cancer 2003; 105: 82-7
- 84 Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. *Guidelines for colonoscopy Surveillance after Polypectomy: a Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer Society*. Ca Cancer J Clin 2006; 56:143-9
- 85 Lambert R, Lightdale CJ. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesion: esophagus, stomach and colon*. Gastrointestinal Endosc 2003; 58: 6 (supp)
- 86 Yokota T, Sugano K, Kondo H, et al. *Detection of aberrant crypt foci by magnifying colonoscopy*. Gastrointest Endosc. 1997 Jul;46(1):61-5.
- 87 Kudo S, Tamura T, Nakajima T, et al. *Diagnosis of colorectal tumors lesions by magnifying endoscopy*. Gastrointest Endosc 1996; 44: 8-14
- 88 Kudo S, Hirota S, Kakajima, et al. *Colorectal tumors and pit pattern*. J Clin Path 1994; 47: 880-5
- 89 Kato S, Fuji T, Koba L, et al. *Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying*. Endoscopy 2001; 33, 4: 306-10
- 90 Risio M, et al. *Gruppo Italiano Screening Tumori del Colon-Retto (GISCOR). Diagnosi anatomo-patologica negli screening del carcinoma colo-rettale: indicazioni*. Pathologica 2006 (in stampa)].
- 91 Zamboni G, Lanza G, Risio M. *Adenoma-carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi*. Pathologica 1999; 9: 286-94

- 92 Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, et al. *Carcinoma of the colon and rectum*. In Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) *Pathology & Genetics. Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press 2000: 105-9
- 93 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. *Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings*. N Engl J Med 2000; 343:169-4]
- 94 Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, et al. *Reliability in the classification of advanced colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2002; 11: 660-3
- 95 Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, et al. *Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential*. Cancer 1989; 64: 1937-47
- 96 Hassan C, Risio M, Rossini FP, et al. *Risk Factors and Clinical Outcome in Colorectal Malignant Polyp: A Pooled-Data Analysis*. Dis Colon Rectum 2005; 48:1588-96
- 97 Ueno H, Murphy J, Jass JR, et al. *Tumor " budding " as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer*. Histopathology 2002; 40: 127-2
- 98 Cooper HS, Deppisch LM, Kahan EI, et al. *Pathology of the malignant colorectal polyp*. Hum Pathol 1998; 29: 15-6
- 99 Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. *Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines*. Dis Colon Rectum 1995; 38: 1286-95
- 100 Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. *Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma*. Gastroenterology 2004; 127: 385-4
- 101 Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, et al. *Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential*. Cancer 1989; 64: 1937-47
- 102 Cooper HS, Deppisch LM, Kahan EI, et al. *Pathology of the malignant colorectal polyp*. Hum Pathol 1998; 29: 15-6

- 103 Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. *Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps*. Am J Surg Pathol 2003; 27: 65-1
- 104 Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, et al. *Serrated polyps of the large intestine. A morphological and molecular review of an evolving concept*. Am J Clin Pathol 2005; 124: 380-91]
- 105 Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, et al. *Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas*. Am J Clin Pathol 2003; 119: 778-6
- 106 Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. *2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol 2001; 19: 1865-8
- 107 John Wiley e Sons, Hoboken, New Jersey, 2002. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition*

5. Lo screening del CCR: Metodiche utilizzabili

5. Lo screening del CCR: Metodiche utilizzabili

RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE (SOF)

In questo paragrafo viene affrontato il problema dell'efficacia, efficienza e fattibilità di programmi di screening per il carcinoma colo-rettale basati sul test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF), provando a rispondere alle seguenti domande:

- Le evidenze attuali disponibili suggeriscono che il 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"?

Evidenza di efficacia dello screening del carcinoma colo-rettale mediante ricerca del sangue occulto fecale

Nel 1993 sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato (Minnesota Colon Cancer Control Study), che hanno dimostrato una riduzione del 33% della mortalità¹ per neoplasia coloretale in soggetti sottoposti alla ricerca del sangue occulto con test al guaiaco annuale sviluppato previa reidratazione (Tabella 1 e 2). Nel 1996 sono giunti a conclusione due trials randomizzati condotti in Danimarca e Gran Bretagna²⁻⁵, che hanno valutato l'efficacia di un programma di screening basato su un test al guaiaco non reidratato biennale. Entrambi gli studi riportano una riduzione statisticamente significativa di mortalità nel braccio sotto-

posto a screening. Esistono sostanziali diversità tra i tre studi, soprattutto per quanto riguarda il tipo di test utilizzato o meglio le sue modalità di sviluppo, che rendono conto dei diversi risultati in termini di efficacia. Nel marzo 1999 (Tabelle 1,2,3) sono stati infine pubblicati i risultati del Minnesota Study basati su un intervallo di follow-up più lungo, che evidenziano una riduzione (21%) significativa della mortalità anche nel braccio biennale⁶.

Nello studio di Mandel, la gran parte dei test erano reidratati, con un tasso di positività variabile dal 2,4% al 9,8%, mentre nei trials europei, che utilizzano un test non reidratato, i tassi di positività sono più contenuti. Nello studio del Minnesota, a causa delle più alte percentuali di positività del test, si è rilevato un tasso complessivo di colonscopie del 38% nel braccio annuale e del 28% in quello biennale.

Più recentemente, è stata segnalata, in seguito ai risultati emergenti da un follow-up a 18 anni del trial del Minnesota⁷, una riduzione anche dell'incidenza del cancro coloretale di circa il 20% nel braccio biennale e del 17% in quello annuale attribuibile allo screening con SOF, presumibilmente dovuta alla bonifica degli adenomi colici conseguente all'alto tasso di colonscopie nei soggetti SOF-positivi che si è registrato in quello studio.

I risultati dei trials finora condotti confermano l'effetto protettivo della ricerca del SOF già osservato in numerosi studi caso-controllo^{1,8-16}, condotti nell'ambito di programmi che utilizzavano test al guaiaco o i più recenti test immunologici.

Nel 2004 sono stati inoltre pubblicati i risultati di uno studio controllato di popolazione condotto in Francia¹⁷, anch'esso basato sull'impiego di un test al guaiaco non reidratato. Lo studio, pur presentando problemi di randomizzazione, mostra risultati di riduzione di mortalità da neoplasia coloretale (16%), coerenti con quelli già disponibili.

Autori		Popolazione	Test	Frequenza	Partecipazione	Efficacia	Periodo di follow-up
MANDEL USA 1976-1991	Volontari 50-80 anni	Guaiaco reidratato (nell'82% dei casi)	Annuale	A tutti i test 46% Ad almeno 1 test 90%	Riduzione mortalità 33% Riduzione incidenza 20%	13 anni	
	MANDEL USA 1976-1991	Volontari 50-80 anni	Guaiaco reidratato (nell'82% dei casi)	Biennale	A tutti i test 58% Ad almeno 1 test 90%	Riduzione mortalità 21% Riduzione incidenza 17%	18 anni
KRONBORG DK 1985-1995	Popolazione generale 45-74 anni	Guaiaco non reidratato	Biennale	Primo 67% successivi (se lo aderenti 1° invito) 92-94%	Riduzione mortalità 18%	11 anni	
KRONBORG DK 1985-1995	Popolazione generale 45-74 anni	Guaiaco non reidratato	Biennale	A tutti i test 38% Ad almeno 1 test 60%	Riduzione mortalità 13%	11 anni	
FAIVRE Francia	Popolazione generale 45-74 anni	Guaiaco non reidratato	Biennale	52,8%	Riduzione mortalità 16%	11 anni	

Tabella 1. Studi randomizzati e controllati sull'efficacia dello screening con ricerca del SOF

Autori		Tasso di Positività (%)	% di colonscopie	VPP	Sensibilità del test per cancro
MANDEL USA Braccio annuale		9,8 reidratato 2,4 non reidratato	38	Per cancro 2,2% reidratato 5,6% non reidratato Per adenoma >1cm Per N° slides positive: Braccio annuale Da 5,99% a 7,87% Braccio biennale Da 6,86% a 10,8%	92,2% reidratato 80,8 non reidratato
	MANDEL USA Braccio biennale		28		
KRONBORG DK		1,0 (1° round)	4,3	Per cancro 17% Per adenoma >1cm 32% 43,8%	43,8% (a due anni)
HARDCASTLE UK		2,1 (1° round)	1,9	Per cancro 15,6% Per adenoma >5 mm 35%	59%
FAIVRE Francia		2,1 (1° round) 1,4 (round successivi)	3,7% (dopo 6 round)	Per cancro 9,8% Per adenoma >1cm 17,7%	Non stimata

Tabella 2. Efficacia dello screening con ricerca del SOF

Studio	Paese	O.R.	95% C.I.
Selby 1993	USA	0,69	0,5 – 0,9
Wahrendorf 1993 M,F	Germania	0,92 0,43	Ns 0,2 – 0,9
Lazovich 1995	USA	0,72	0,5 – 1,0
Saito 1995	Giappone	0,43	0,3 – 0,6
Zappa 1997	Italia	0,61	0,4 – 0,9
Bertario 1999	Italia	0,64	0,4 – 1,1

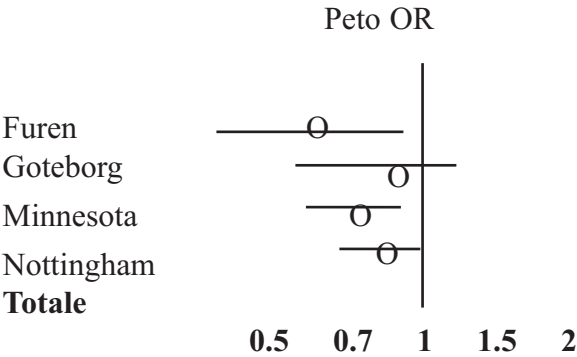
Tabella 3. Studi caso-controllo sull'efficacia dello screening con ricerca del SOF

Utilizzando i dati provenienti da quattro studi randomizzati controllati è stata effettuata una metanalisi¹⁸, pubblicata dalla Cochrane Library (Tabella 4) nel 2000, che ha dimostrato una riduzione significativa del 16% della mortalità per CCR con lo screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale ($RR=0,84$ LC 95% = 0,77- 0,83), che sale al 23% quando aggiustata per la compliance. Complessivamente, se 10.000 persone sono invitate ad effettuare un SOF nell'ambito di un programma di screening e $\frac{2}{3}$ di queste effettuano almeno un test, ci aspettiamo che 8,5 morti da cancro coloretale possano essere evitate nell'arco di 10 anni. In tutti questi studi è stata inoltre notata una modificazione favorevole dello stadio della neoplasia, che determina esiti migliori: nello studio di 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.

Tabella 4. Metanalisi: Screening per CCR con Hemoccult

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



(Towler BP,Irwing L,Grasziou P et al: Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test Hemoccult. In:The Cochran Lib,1999)

La ricerca di SOF mediante metodo immunologico è stata utilizzata in alcune esperienze di screening.In Giappone, dove un programma di screening di popolazione per il carcinoma coloretale mediante ricerca del SOF è in corso dagli anni '80, Saito e coll.¹⁹ svilupparono nel 1983 la metodica di emoagglutinazione inversa passiva (RPHA) per la determinazione dell'emoglobina fecale mediante anticorpi an-

tiemoglobina altamente purificati, pubblicando nel 1995 i risultati di uno studio caso-controllo (12), che hanno evidenziato Odds ratio per mortalità da cancro coloretale nei soggetti screenati entro 1, 2 e 3 anni vs. i soggetti non screenati di 0.40 [95% LC 0.17-0.92], 0.41 (95% LC 0.20-0.82), e 0.48 (95% LC 0.25-0.92). Nello studio di Castiglione²⁰, su una casistica di circa 8.000 soggetti reclutati nell'ambito di un programma di screening, il test immunochimico RPHA su un solo giorno di prelievo sviluppato a due diverse soglie di sensibilità mostra migliori performance per quanto concerne il tasso diagnostico per cancro ed adenoma rispetto al test al guaiaco sviluppato su tre giorni di prelievo. A fronte della maggiore sensibilità del test immunochimico, lo studio mostra più elevati valori predittivi sia per cancro che per adenoma dei test immunochimici rispetto al test chimico, con una specificità (97,1%) migliore del test al guaiaco e tassi di positività (3,1%) più contenuti, quando si consideri il test a soglia più elevata. Uno studio²¹ di valutazione della sensibilità del SOF al guaiaco e di quello immunochimico 1 day-RPHA è stato condotto in Italia nell'ambito del programma di screening per il carcinoma coloretale della provincia di Firenze, mediante il metodo dell'incidenza proporzionale dei cancri intervalli. La sensibilità stimata a due anni per cancro del test al guaiaco era intorno al 50%, mentre quella del test immunochimico mostrava valori superiori, intorno all'82%.

Castiglione²² in uno studio condotto in circa 5.800 soggetti di età compresa tra i 50 ed i 70 anni, reclutati nell'ambito dello programma di screening della provincia fiorentina, ha confrontato le performance del test RPHA e il test con metodica di agglutinazione su lattice (LAT) valutato su diverse soglie di positività, non trovando differenze statisticamente significative tra le due metodiche. Ulteriori considerazioni basate sul rapporto costo/beneficio²³ hanno indotto gli Autori a raccomandare il test al lattice sviluppato con soglia a 100 ng/ml come test di riferimento per il programma

di screening con SOF avviato nella Regione Toscana, in sostituzione del test RPHA, non più disponibile commercialmente in Italia.

Effetto degli screening mediante ricerca del SOF su la riduzione della mortalità

La riduzione di mortalità è pressoché simile nei diversi studi, ma può variare in base a fattori determinanti. Tra questi, ricordiamo la frequenza di ripetizione del test (annuale vs. biennale) e la reidratazione delle slides. Entrambi i fattori sono in rapporto alla sensibilità del test. Nello studio di Mandel, in cui si sono realizzate queste due condizioni, la riduzione di mortalità è stata più consistente (33%). Anche l'età dei soggetti arruolati allo screening influenza l'impatto dell'intervento; infatti, per la maggiore prevalenza di lesioni neoplastiche nelle età più avanzate, il numero di vite salvate sarebbe maggiore iniziando lo screening in età più avanzate.

Un fattore critico dello screening del carcinoma coloretale, in grado di influenzare l'impatto in termini di efficacia dell'intervento, è costituito dalla partecipazione della popolazione invitata. Negli studi di popolazione svolti in Europa, la partecipazione è subottimale, variando dal 58% al 67%. In esperienze di screening italiane, la partecipazione varia dal 30-75% circa ²⁴⁻²⁷.

<http://www.osservatoriotumori.it/osservatorio/giscor/giscor.htm>).

La partecipazione sembra decrescere nei round successivi. Nello studio di Nottingham, per esempio, il 60% degli invitati ha effettuato il primo screening, ma solo il 38% circa ha completato tutti i round. Nello studio del Minnesota, il 90% circa dei volontari ha effettuato il primo test, mentre il 46% ed il 58% circa dei soggetti reclutati ha effettuato tutti i test, rispettivamente nel braccio annuale ed in quello biennale.

La partecipazione è influenzata da molti fattori; tra questi, oltre a determinanti psico-sociali, nei vari studi è stata registrata una correlazione inversa con la frequenza annuale vs. biennale di ripetizione dello screening, la presenza di restrizioni dietetiche, il numero dei campionamenti fecali^{28,29}.

Per quanto riguarda la fascia d'età che dovrebbe essere oggetto dello screening, nei trials ad oggi disponibili i soggetti arruolati avevano un'età variabile tra i 45 e gli 80 anni. Nello studio di Nottingham, a causa della maggiore prevalenza di malattia nelle età più avanzate, il tasso diagnostico per cancro e adenoma è risultato maggiore nei soggetti di età superiore ai 65 anni: 3.4 vs. 1.1/1000 screenati per il cancro e 7.7 vs. 4.4 /1000 screenati per gli adenomi. Dato che l'incidenza del cancro coloretale aumenta in maniera significativa a partire dai 50 anni di età, la maggior parte delle raccomandazioni esistenti indicano tale età per l'inizio dello screening.

Per quanto riguarda invece l'età in cui cessare lo screening, non esistono evidenze dirette a tale proposito. Nello stabilire un limite di età oltre il quale l'intervento di screening viene interrotto, bisogna tenere in considerazione numerosi fattori, tra cui l'aspettativa di vita dei soggetti, la minore tollerabilità di soggetti più anziani ad eventuali procedure diagnostiche invasive, la storia naturale dei precursori adenomatosi che impiegano in media 10 anni a percorrere le tappe della trasformazione maligna ed infine le risorse allocate al programma di screening. Nella maggioranza delle esperienze italiane e internazionali, lo screening è proposto a soggetti di età compresa tra i 50 e i 70/74 anni.

Complessivamente, 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 LC 95% abbastanza ridotti da consentire la conclusione che il test è efficace in una politica di screening di popolazione.

Concludendo, è possibile 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, sono state condotte esperienze di popolazione basate sull'impiego di test immunochimici^{24,26,27,30} e programmi di screening sono in fase di attivazione in molte regioni italiane (consultabile all'indirizzo URL <http://www.osservatoriotumori.it/osservatorio/giscor/giscor.htm>).

Sulla base di queste evidenze, numerose agenzie nazionali ed internazionali raccomandano lo screening con SOF, definendolo come metodica che ha raggiunto il livello massimo di evidenza di efficacia (livello 1)

1. Canadian Task Force 2001³¹ raccomanda lo screening con SOF al guaiaco negli individui di età superiore ai 50 anni senza altri fattori di rischio, esprimendo tuttavia perplessità per l'alto tasso di falsi positivi ed il modesto beneficio di tale screening in termini di vite salvate (1.000 individui screenati in 10 anni per evitare una morte)
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network³²: raccomanda lo screening con SOF al guaiaco
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI 2004) USA³³: lo screening con SOF al guaiaco annuale o biennale riduce la mortalità
4. National Health and Medical Research Council (NHMRC - Australia 1999³⁴) raccomanda lo screening con SOF al guaiaco negli individui di età superiore ai 50 anni senza altri fattori di rischio

5. American Cancer Society (ACS 2003): raccomanda lo screening per i soggetti di età superiore ai 50 con diversi approcci:

- SOF annuale
- Sigmoidoscopia flessibile ogni 5 anni
- SOF annuale più sigmoidoscopia flessibile ogni 5 anni
- Colonscopia ogni 10 anni

In seguito a quanto emerso nel corso del workshop dell'American Cancer Society "Emerging Technologies in Screening for Colorectal Cancer" svoltosi nel 2003³⁵, le linee guida dell'ACS sono state però aggiornate affermando che i SOF immunochimici presentano vantaggi, essendo più accettabili per la popolazione e con sensibilità e specificità comparabili o superiori al test al guaiaco.

6. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF): stabilisce che ci buone evidenze circa l'efficacia del SOF nella riduzione di mortalità da cancro colo-rettale (forza della raccomandazione A) (consultabile all'indirizzo URL

(www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/colorectal/colorr.htm)

7. American Gastroenterological Association: dà raccomandazioni simili a quelle dell'American Cancer Society³⁶.

8. Il Working Party on screening for colorectal cancer (Nuova Zelanda 1998³⁷), a differenza delle precedenti organizzazioni, ha deciso, nonostante le evidenze scientifiche, di non raccomandare lo screening con FOBT in Nuova Zelanda, a causa del modesto beneficio offerto da questo approccio di screening, gli alti costi e gli eventuali effetti negativi.

Esperienze di screening per il carcinoma colo-rettale mediante SOF

Nonostante le evidenze disponibili, l'implementazione di programmi di screening mediante SOF è stata ostacolata in questo ultimo decennio dalle perplessità dovute alla scarsa sensibilità per le lesioni avanzate del test al guaiaco. Le stime di sensibilità per cancro coloretale di questo tipo di test, basate sul follow-up a due anni dei soggetti con test negati-

vo negli studi di popolazione inglese, danese e svedese sono rispettivamente del 59%, 48% e 22%. In questi stessi studi, la specificità stimata varia tra il 96% e il 99%. Nello studio americano del Minnesota, la sensibilità per cancro coloretale stimata su un follow-up annuale era di circa il 90%³⁸, ma la reidratazione del test ha comportato una consistente perdita di specificità, con un aumento della percentuale di casi positivi e del numero di falsi positivi.

Non sono molte le esperienze di programmi organizzati di screening (con invito attivo di una popolazione) svolte a livello internazionale. I principali dati provengono infatti dai trial randomizzati fin qui condotti e da studi di confronto tra test o strategie.

D'altra parte, una comparazione tra le varie esperienze internazionali è anche difficile data la diversa organizzazione della sanità nei diversi paesi.

In alcun Stati, quali il Giappone e Israele, sono stati attivati programmi di screening a livello nazionale, mentre studi pilota sono in corso o programmati in Gran Bretagna, Australia, Finlandia, Canada, Olanda, Danimarca, Francia e Svizzera.

In Giappone, in cui il cancro coloretale è al 4° posto tra i tumori negli uomini ed al 2° nelle donne, il Ministero della Sanità ha attivato fin dal 1992 un programma di screening mediante SOF offerto a uomini e donne a partire dai 40 anni. Il test di screening utilizzato è il test immunochimico RPHA su due campioni fecali. Sono stati sottoposti a screening 4,5 milioni di persone ogni anno e sono stati diagnosticati 6.527 cancro, con un tasso diagnostico per cancro pari a 1,5 per mille ed un Valore Predittivo Positivo per cancro del 3,4%^{39,40}.

In Israele, un programma di screening per il carcinoma colo-rettale è iniziato alla fine degli anni 70 finanziato dalla Israel Cancer Society. È stato poi attivato un progetto pilota a Tel Aviv, gestito dalle Unità di Gastroenterologia, sotto forma di un programma di "case-finding" rivolto a soggetti self-referred, a cui veniva offerto il SOF e/o una rettosigmoidoscopia. Nel 1993, è iniziato un programma di massa su volontari con SOF al guaiaco. Il Ministero della Sanità Israeliano include tra i servizi minimi di prevenzione anche lo screening per il carcinoma colo-rettale^{41,42}

Di particolare rilevanza sono i dati provenienti dall'esperienza britannica. In Gran Bretagna, infatti, è stato portato a termine nel 2003 un progetto pilota condotto in due contee inglesi ed una scozzese, che aveva lo scopo di valutare la fattibilità dello screening con SOF, dopo i risultati dei trial randomizzati, di cui si è svolto appunto in quel paese.

Il progetto era rivolto ai soggetti residenti di età compresa tra i 50 e di 69 anni ed utilizzava come test di screening il test al guaiaco non reidratato.

I risultati sono riassunti nella Tabella 5.

Nel Final Report (maggio 2003), gli autori concludono⁴³ che lo screening del carcinoma coloretale con SOF è fattibile ed in grado di riprodurre gli effetti visti sperimentalmente nel trial di Nottingham.

Si individuano però alcuni indirizzi futuri, mediante l'impiego di test immunochimici, definiti come probabilmente più cost-effective e l'integrazione con altre strategie di screening, come la rettosigmoidoscopia.

Considerazioni conclusive

Alla luce delle attuali conoscenze, esistono forti evidenze circa l'efficacia della diagnosi precoce del carcinoma colo-

rettale mediante SOF nell'ambito di un programma di screening organizzato. L'esistenza di test efficaci nel ridurre la mortalità del carcinoma coloretale è comunque condizione necessaria ma non sufficiente per raccomandarne l'adozione. Infatti, l'esecuzione del programma deve attenersi a standard e indicatori di qualità nelle diverse fasi, dall'invito all'esecuzione del test fino al follow-up della popolazione target. La realizzazione del programma di screening deve accompagnarsi ad una adeguata informazione della popolazione che deve essere coinvolta attivamente e informata sui possibili rischi e benefici di ogni programma di screening. Il servizio di screening deve garantire adeguata informazione sui risultati. Devono essere disponibili sistemi di sorveglianza epidemiologica per la valutazione della performance, della partecipazione e dell'impatto sull'incidenza e mortalità. L'esecuzione del test al di fuori del programma organizzato di screening deve comunque essere sottoposto ad un controllo di qualità che consenta di valutarne l'adeguatezza

"English Colorectal Cancer Screening Pilot"	
Tasso Positività al SOF	1,6% in Inghilterra 2,1% in Scozia
Adesione all'invito	60% più bassa negli uomini, nei più giovani, in chi vive in aree socialmente depresse, negli Indiani, in Scozia
Valore Predittivo Positivo per cancro	10,1% in Inghilterra 11,7% in Scozia
Valore Predittivo Positivo per neoplasia	46,8% in Inghilterra 47,3% in Scozia
Tasso diagnostico per cancro	1,26‰ in Inghilterra 1,99‰ in Scozia
Distribuzione per stadio	71-73% dei k in stadio A-B di Dukes
(52, www.cancerscreening.nhs.uk)	

Tabella 5. Risultati del progetto pilota

e i risultati. Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, il Piano Sanitario Nazionale per il triennio 2003-2005 promosso dal Ministero della Salute indica che "... allo stato attuale delle conoscenze, esami di screening di comprovata efficacia sono il Pap-test, la mammografia e la ricerca del sangue occulto fecale..."

(www.ministerodellasalute.it/psnHome.jsp). Allo stesso modo, la raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea (2003/878/CE) sullo Screening dei Tumori del 2 dicembre 2003 individua come test di screening che soddisfa i requisiti della raccomandazione stessa "...la ricerca del sangue occulto nelle feci in uomini e donne di età compresa tra 50 e i 74 anni...", ponendo, nella la relazione (A5-0381/2003) del 5 Novembre 2003 della Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la politica dei consumatori, una particolare attenzione al possibile impiego dei test immunochimici.

II

In conclusione, in base alle esperienze internazionali e nazionali finora condotte, si è potuto constatare che una strategia di screening mediante SOF è fattibile.

In particolare, i test immunochimici sembrano avere un migliore rapporto costo/beneficio rispetto al tradizionale test al guaiaco e sono perciò da raccomandare come test di riferimento per lo screening del CCR.

SIGMOIDOSCOPIA

Come metodo di screening la sigmoidoscopia è dotata di un'elevata sensibilità e specificità per gli adenomi ed il cancro del tratto distale del colon.

Di conseguenza, oltre la diagnosi dei cancro iniziale 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, come

è stato discusso nel paragrafo precedente, i polipi ed i cancri del tratto di viscere esplorato, per cui, nei casi in cui sia stata evidenziata una qualsiasi lesione neoplastica deve comunque essere successivamente eseguita la colonscopia. Inoltre 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.

Preparazione

A

I risultati degli studi randomizzati condotti nell'ambito dei trial inglese e italiano forniscono una buona evidenza per sostenere la raccomandazione di utilizzare nell'ambito di un programma di screening con FS un clistere singolo auto-somministrato entro 2 ore dall'ora prevista per l'esame.

Partecipazione

La partecipazione della popolazione è uno dei principali problemi aperti e la valutazione della rispondenza della popolazione alle diverse modalità di screening è rilevante nella scelta del test. La differenza nel tasso di identificazione cumulativa a favore del SOF osservata nello studio di confronto tra i due trial danesi⁴⁴ dipende, ad esempio, in gran parte dalla forte differenza (dell'ordine del 25%) nell'adesione a favore del programma basato sul SOF biennale.

I

Negli studi di confronto tra SOF e FS+SO^{45,46} l'adesione in quest'ultimo braccio è stata costantemente inferiore a quella osservata tra i pazienti invitati per il SOF (I). Occorre però considerare che l'esecuzione dei due test può aver rappresentato un ostacolo addizionale alla partecipazione: nello studio svedese⁴⁵. La differenza di adesione a favore del SOF si è ridotta dal 17% al 10% per il gruppo di pazienti invitato ad effettuare la sola FS.

II

L'accettabilità dei test è inoltre influenzata dal contesto in cui viene proposto e dalla cultura e dai valori delle popolazioni interessate. Nello studio condotto in un ambulatorio di medicina generale inglese⁴⁷, il fatto che il medico stesso eseguisse la FS spiega probabilmente la maggiore adesione all'invito alla FS rispetto al SOF (II). I risultati dello studio SCORE 2⁴⁸ indicano che, in Italia, la partecipazione ad un programma di screening sigmoidoscopico non sarebbe sostanzialmente inferiore a quella ottenibile proponendo il SOF.

II

II

Inoltre, diversamente dal SOF, nel caso di un test come la FS che può essere proposto a intervalli lunghi o eventualmente una sola volta nella vita, non interessa tanto la rispondenza ad ogni singolo invito, quanto la proporzione cumulativa di persone che si sottopone a screening anche a seguito di successivi inviti. Nello studio SCORE2 due inviti ripetuti a distanza di uno e due anni dall'invito iniziale hanno determinato un aumento del 6% dell'adesione nel gruppo assegnato allo screening sigmoidoscopico, passata dal 22% dopo il primo invito al 28% nei due anni successivi.

II

Negli studi di valutazione dell'efficacia della FS inglese⁴⁷ e americano⁴⁹ e nello studio italiano⁴⁸ di confronto tra diverse strategie di screening la partecipazione allo screening con sigmoidoscopia è risultata significativamente più bassa tra le donne e tra le persone di età più anziana. Nello studio Norvegese⁵⁰ è stato osservato invece un trend significativo all'aumento della partecipazione nei soggetti più anziani e una partecipazione più elevata tra le donne rispetto agli uomini.

Nei trial europei le persone vengono invitate con lettera di invito personale contenente l'offerta di un appuntamento prefissato da confermare con una lettera di invito personale. - previsto il coinvolgimento del medico di famiglia. Anche se manca evidenza diretta relativa all'efficacia di questa modalità di invito per lo screening sigmoidoscopico,

I

esiste un forte evidenza di efficacia di questa modalità di invito per altri programmi di screening (mammografico e citologico)

Efficacia clinica dello screening mediante sigmoidoscopia

II

L'evidenza derivata da studi sperimentali è limitata ai risultati di un piccolo studio⁵⁰ norvegese (400 casi e 399 controlli) in cui, a 13 anni di follow-up, è stata osservata una riduzione pari all'80% dell'incidenza di CCR nel gruppo sottoposto a screening (RR:0.20; 95% LC:0.03-0.95). La mortalità totale era significativamente più elevata nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Questa differenza potrebbe comunque essere casuale, date le ridotte dimensioni dello studio, ma potrebbe anche essere almeno in parte dovuta alle procedure adottate per la randomizzazione, che non garantivano la confrontabilità tra i due gruppi. Per i soggetti del gruppo di controllo non erano stati applicati gli stessi criteri di esclusione utilizzati per il gruppo di intervento. Questi ultimi inoltre erano stati campionati tra i nati nei primi due mesi dell'anno, mentre questa restrizione non è stata applicata nel campionamento dei soggetti allocati al gruppo di controllo, e questa scelta può rappresentare un fattore di distorsione, in quanto è stata osservata una variabilità nei tassi di mortalità associata al mese di nascita. Una forte riduzione, variabile tra il 60% e l'80%, dell'incidenza⁵¹⁻⁵³ e della mortalità per CCR è stata osservata in vari studi caso-controllo e di coorte condotti su soggetti a rischio intermedio per CCR, sottoposti a rettosigmoidoscopia. Tale effetto protettivo era specificamente osservabile per i tumori ad insorgenza nei segmenti intestinali esaminati.

II

III

III

IV

Frequenza dello screening

IV

Mancano ancora informazioni accurate sulla *durata dell'effetto protettivo* di una singola sigmoidoscopia e quindi vi è incertezza sull'opportunità di ripetere il test a intervalli regolari e di conseguenza sull'intervallo ottimale tra i test. La

durata dell'effetto protettivo osservata negli studi caso-controllo era di almeno 10 anni per la mortalità⁵⁴ e fino a 16 anni per l'incidenza⁵⁵. In una coorte di pazienti con precedente sigmoidoscopia negativa il tasso di incidenza di cancro distale si manteneva su livelli pari al 20% del tasso atteso in base ai dati del SEER dopo 5 anni di follow-up. Si osservava anche una riduzione, seppur più modesta (intorno al 40%), del tasso di incidenza dei tumori prossimali. Nello studio PLCO⁵⁶, una seconda FS a 3 anni di distanza dal primo esame negativo ha rilevato adenomi avanzati o CCR nell'1.3% dei soggetti. La quota di lesioni distali (0.8%) è compatibile con le stime di sensibilità degli esami endoscopici per questo tipo di lesioni, e, secondo gli autori, difficilmente eliminabile anche utilizzando la CT. L'incidenza di cancro nel tratto distale a 3 anni da una sigmoidoscopia negativa non è significativamente diversa da quella osservata nel precedente studio di coorte. Il rapporto tra tasso di identificazione di lesioni avanzate distali al primo esame e al controllo a 3 anni, pari a 4/1, è compatibile con le stime sull'effetto protettivo della FS derivate dagli studi osservazionali. I tre studi di valutazione di efficacia della sigmoidoscopia, in corso in Inghilterra, in Italia e negli USA permetteranno entro 4-5 anni di ottenere dati più precisi su questi aspetti.

III

III

Diversi studi hanno suggerito che l'incidenza del CCR è caratterizzata da uno shift a destra, con un aumento dei tumori insorti nei segmenti prossimali al colon discendente ed una corrispondente riduzione dei casi distali. Occorre però considerare che l'interpretazione dei risultati di molti studi è limitata dal fatto che mancava una stratificazione per età della distribuzione proporzionale dei casi, per cui il trend osservato potrebbe riflettere il cambiamento della distribuzione per età dei casi, con un aumento della proporzione di pazienti diagnosticati in età più anziana negli anni più recenti. Diversi autori hanno anche sottolineato il ruolo che la crescente diffusione della colonscopia potrebbe aver avuto

nel contribuire a determinare i trend osservati. L'esame è attualmente praticato più frequentemente che in passato e permette di individuare un maggior numero di lesioni precoci (determinando un aumento del tasso di incidenza), anche nei segmenti prossimali, e di classificare come prossimali un gran numero di casi per cui, qualche anno fa, la sede non sarebbe stata specificata. L'analisi dei dati di incidenza di Torino dal 1983 al 1998 supporta questa ipotesi: il trend ad un aumento proporzionale dei tumori prossimali non appare più evidente ove si considerino insieme i casi prossimali e quelli a sede non specificata (Registro Tumori Piemonte)⁵⁷.

In conclusione, questi risultati sostengono le ipotesi relative alla capacità della sigmoidoscopia flessibile di identificare un numero di lesioni tale da giustificare l'utilizzo come test di screening e non confermano la presenza di uno spostamento a destra dell'incidenza del CCR che sembrerebbe in larga misura un effetto di cambiamenti dell'accuratezza diagnostica e delle pratiche di classificazione negli anni recenti. Inoltre, poiché la distribuzione per sede dei tumori sembra coincidere con quella degli adenomi, con un plateau nella prevalenza degli adenomi distali intorno ai 60 anni, questi risultati confermano le stime di Atkin e coll⁵⁸ che suggeriscono che lo screening con una singola sigmoidoscopia nella vita all'età di 55-60 anni può prevenire il 70% dei tumori distali in soggetti di 58-74 anni ed il 50% in persone di 75-79 anni.

Combinazione di Sigmoidoscopia (FS) e Sangue Occulto Fecale (SOF)

La sigmoidoscopia è considerata una opzione accettabile se combinata con la SOF e, nel Regno Unito, come possibile test da effettuare una volta nella vita⁵⁸.

Tre studi sperimentali europei hanno confrontato l'accuratezza della FS associata al test al guaiaco^{48,57,60}. Il tasso di

identificazione diagnostica osservato nel braccio sottoposto ad ambedue i test (FS + SOF) è risultato 5 volte più elevato per gli adenomi avanzati e 2 volte più elevato per il CCR rispetto al gruppo che effettuava il solo SOF. In tutti gli studi il contributo specifico del SOF all'identificazione di lesioni neoplastiche nel braccio in cui il test era offerto insieme alla FS risultava trascurabile.

I

Risultati analoghi sono stati osservati in uno studio condotto tra i pazienti di un ambulatorio di medicina generale inglese⁴⁷ assegnati in modo randomizzato a tre interventi: sigmoidoscopia, SOF (test al guaiaco), FS+SOE.

II

Un più recente trial randomizzato italiano di valutazione di diverse strategie di screening ha confrontato l'accuratezza della FS e di un SOF immunologico, offerti ad una popolazione a rischio intermedio⁴⁸. In questo studio si mantiene una forte differenza nel tasso di identificazione diagnostica degli adenomi avanzati a favore della FS (OR:3.58; 95%LC:2.49-5.14). Inoltre, a fronte di questa forte differenza quantitativa, non sono state rilevate differenze nella distribuzione delle caratteristiche istopatologiche predittive del rischio di trasformazione maligna nelle lesioni avanzate riscontrate dal SOF rispetto a quelle individuate dalla FS. Risulta invece molto più ridotta la differenza tra i due test nel tasso di identificazione diagnostica di CCR, verosimilmente per la maggiore sensibilità del test immunologico rispetto a quello a guaiaco utilizzato negli studi precedenti.

II

Anche se nessuno degli studi considerati aveva dimensioni sufficienti per valutare le differenze nella distribuzione per stadio dei carcinomi identificati allo screening, in tutti gli studi vi è una tendenza ad una più favorevole distribuzione dello stadio alla diagnosi dei CCR individuati con la sigmoidoscopia: complessivamente il 31% (5/16) dei casi individuati dal SOF e il 67% dei casi individuati alla FS (26/39) sono stati classificati come Dukes' A.

Un sottogruppo di pazienti assegnato al braccio FS+SOF nello studio di confronto danese⁴⁴ è stato confrontato in un secondo studio⁶⁰ con un gruppo di pazienti appaiato per età, reclutato nel braccio di intervento del trial danese di valutazione del SOF (test al guaiaco biennale). Il tasso di identificazione diagnostica per CCR per 1000 persone invitate nel programma di screening con FS era analogo all'incidenza cumulativa dopo 3 round di screening con SOF biennale; la proporzione di adenomi avanzati per 100 persone invitate si eguagliava nei due studi dopo 8 round di screening con SOF biennale. Si può stimare che, a parità di rispondenza, un singolo passaggio di screening con FS permetta di identificare una quota di CCR e di adenomi avanzati pari alla proporzione cumulativa osservata rispettivamente dopo 5 (per il CCR) e 8 (per gli adenomi avanzati) round di screening con SOF. Il limite di questa analisi è che si basa sul confronto di due coorti di pazienti estratte dai bracci di intervento di due studi randomizzati indipendenti, iniziati a 7 anni di distanza. Un'analisi (Lieberman DA et al. NEJM 2001;345:555-60) condotta nell'ambito di uno studio di screening con colonscopia (CS), ha concluso che una FS, seguita da CS in caso di riscontro di uno o più adenomi distali, permetterebbe di identificare il 70% delle lesioni avanzate prevalenti.

La combinazione di SOF annuale e di FS ogni 5 anni è una delle strategie raccomandate dall'American Cancer Society e da altre associazioni scientifiche in USA..

Criteri di invio in colonscopia

In una strategia di screening, si deve considerare quale sia la performance della sigmoidoscopia, seguita da colonscopia, quando sono presenti lesioni del tratto distale.

La proporzione di pazienti inviati in colonscopia negli studi di screening con sigmoidoscopia varia dal 5% al 23%. Questa variabilità riflette la mancanza di evidenze forti relativamente al rischio di lesioni prossimali e, forse in misu-

ra anche maggiore, diversi approcci alla gestione di questo rischio in ambito di programmi di screening.

Mentre esiste un largo capitolo sulla scelta di non inviare in colonscopia soggetti con polipi iperplastici nel colon distale (vedi capitolo su Sigmoidoscopia, Diagnosi), il trattamento dei soggetti con adenomi è controverso. L'incertezza è anche in parte determinata dalla disomogeneità degli studi disponibili sia in relazione alla classificazione delle lesioni ad alto rischio sia in relazione alle caratteristiche delle popolazioni esaminate. La prevalenza di lesioni avanzate prossimali (cancri, adenomi con componente villosa e/o displasia di alto grado o di dimensioni ≥ 10 mm) tende ad essere più elevata, indipendentemente dal reperto distale, negli studi che includono consistenti proporzioni di soggetti anziani (oltre i 65 anni di età), ma questo dato, che riflette il trend all'aumento con l'età di queste lesioni, non è direttamente applicabile ai pazienti dei programmi di screening che normalmente sono rivolti a soggetti più giovani (intorno ai 60 anni o comunque tra 55 e 64 anni).

La scelta di restringere l'invio in colonscopia ai soli pazienti con polipi distali che presentino caratteristiche associate ad un aumentato rischio di lesioni prossimali sincrone (almeno un polipo ≥ 10 mm, o un adenoma avanzato < 10 mm, o adenomi in numero uguale o superiore a 3), adottata nel trial inglese⁵⁹ e nel trial italiano⁴⁸ di confronto tra diverse strategie di screening, è sostenuta dai risultati dell'analisi di diversi studi di coorte che mostrano un forte (fino a 3-4 volte) aumento del rischio di lesioni sincrone prossimali in questo sottogruppo di pazienti rispetto ai pazienti che non presentano lesioni nel tratto distale. La prevalenza di neoplasie avanzate prossimale nei pazienti con polipi a basso rischio (polipi iperplastici o 1-2 adenomi tubulari con displasia di basso grado di diametro < 10 mm) risulta invece analoga o solo di poco superiore a quella osservata nei soggetti con reperto distale negativo. I risultati di uno studio

condotto sui pazienti inviati in colonscopia nell'ambito del trial italiano⁴⁸ confermano che la prevalenza di lesioni avanzate prossimali in pazienti con polipi distali a basso rischio di dimensioni comprese tra 6 e 9 mm è analoga a quella che si riscontra nei soggetti nella stessa fascia di età senza lesioni distali (III). Anche nello studio NORCCAP⁶⁰, nei pazienti nella fascia di età bersaglio degli studi italiano e inglese, la prevalenza di lesioni prossimali avanzate nei soggetti con adenomi a basso rischio nel tratto distale risulta sovrapponibile a quella osservata nello studio italiano. Il protocollo adottato in quest'ultimo, che prevede di inviare in colonscopia tutti i soggetti cui veniva diagnosticato un adenoma nel tratto distale, riflette un atteggiamento che mira a massimizzare la sensibilità dell'intervento di screening. Questo approccio ha determinato un aumento della la proporzione di pazienti inviati in colonscopia che è passata dal 5% - 7% negli studi inglese e italiano al 19%.

In un contesto di screening di popolazione, in considerazione dell'aumento dei costi e dei rischi per i pazienti associato all'aumento della proporzione di richiami in colonscopia appare perciò giustificabile adottare un approccio più restrittivo analogo a quello adottato nello studio inglese (B). Questo approccio è inoltre giustificato dal riscontro, nei soggetti nella fascia di età bersaglio dei programmi di screening (55-64 anni), di una prevalenza di lesioni avanzate prossimali nei soggetti con polipi a basso rischio sovrapponibile a quella osservabile nei soggetti con reperto distali negativo.

Studi in corso

Gli studi di valutazione di efficacia della sigmoidoscopia, in corso in Inghilterra, in Italia e negli USA e lo studio NORCCAPP hanno mostrato come l'offerta della sigmoidoscopia rappresenti una opzione di screening fattibile e accettabile per la popolazione bersaglio. I risultati osservati, pur con una certa variabilità legata ai diversi criteri utilizzati per de-

finire la positività del test e per la gestione dei pazienti inviati ad approfondimento con colonscopia, sono sostanzialmente consistenti nei diversi studi, per quanto riguarda i tassi di identificazione diagnostica di adenomi avanzati e cancro, e sono compatibili con le dimensioni dell'effetto protettivo atteso.

Conclusioni

La plausibilità biologica, la relazione osservata tra estensione dell'effetto protettivo e estensione dell'esame, la riproducibilità dei risultati in termini di riduzione di incidenza e mortalità rilevata in studi osservazionali indipendenti, la migliore capacità di identificare lesioni invasive e preinvasive asintomatiche rispetto al SOF, forniscono convincenti elementi di evidenza a sostegno dell'efficacia della sigmoidoscopia

Dai risultati dei trial in corso sarà possibile stimare in modo più preciso l'efficacia della sigmoidoscopia, la durata dell'effetto protettivo e quindi definire l'intervallo ottimale per una eventuale ripetizione del test.

Raccomandazioni di altre Agenzie Internazionali

Diverse agenzie internazionali giudicano comunque l'evidenza disponibile sufficiente per includere la sigmoidoscopia tra i test proponibili per lo screening di persone a rischio intermedio al di sopra dei 50 anni.

La Canadian Task Force on Preventive Health Care (2001) conclude che esiste evidenza discreta/sufficiente per includere la sigmoidoscopia tra i controlli periodici previsti per le persone a rischio intermedio a partire dai 50 anni.

B

La US Preventive Services Task Force raccomanda di offrire lo screening per i tumori colorettali a partire dai 50 anni. L'evidenza che supporta la conclusione che il test riduce la mortalità è valutata buona per il SOF e discreta/sufficiente

A

per la sigmoidoscopia.

Le linee guida delle associazioni gastroenterologiche Americane includono tra i test raccomandati per lo screening del CCR la sigmoidoscopia, offerta ogni 5 anni (raccomandazione supportata da un livello di evidenza forte).

La Commissione per il Technology Assessment Neozelandese (2005) ritiene invece tale evidenza non sufficiente per proporre la sigmoidoscopia come test di screening per la popolazione generale.

Nessuna indicazione relativamente alle modalità di screening viene fornita nell'ultimo aggiornamento delle linee guida scozzesi

3. COLONSCOPIA

Tra le metodiche utilizzabili a scopo di screening, la colonoscopia riveste un ruolo di primaria importanza tanto da essere considerata il "gold standard" di riferimento per tutte le altre metodiche.

Efficacia clinica

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

- 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 colonoscopia evidenzia una parte sostanziale delle lesioni^{61,62}.
- Uno studio italiano⁶³, 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 1.693 soggetti sottoposti ad

una colonscopia completa in cui era stato rimosso almeno un adenoma ≥ 5 mm. Al termine del follow-up (media 10.5 anni) sono stati trovati 6 cancro mentre il numero di cancro attesi nella popolazione di riferimento era 17.7 (OR 0.34; 95% LC 0.23-0.63).

- Uno studio caso-controllo⁶⁴ ha dimostrato che un minor numero di cancro colo-rettali è insorto in soggetti che avevano eseguito una colonscopia (OR 0.61; 95% LC 0.48-0.77) o una polipectomia (OR 0.48; 95% LC 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.
- Un supporto indiretto per la colonscopia di screening proviene anche da uno studio di analisi delle decisioni condotto dall'American College of Gastroenterology⁶⁵. 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 1.763 casi.
- Uno studio norvegese⁶⁶ 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% LC: 0.03-0.95).
- Una revisione critica dei modelli matematici che esplorano il costo-efficacia della colonscopia di screening è stata pubblicata di recente^{67,68} indicando la colonscopia quale test di screening più vantaggioso rispetto al SOF, alla FS ed alla combinazione delle due metodiche, gravato principalmente da problemi di compliance.

Tuttavia, soltanto l' American College of Gastroenterology ha usato per la colonscopia di screening la definizione di "***preferred strategy***,"(strategia preferibile) aggiungendo qualora siano disponibili risorse ed operatori appropriatamente preparati⁶⁹. La US Preventive Services Task Force nel 2002 ha pubblicato una dettagliata analisi su la superio-

rità della colonoscopia^{70,71}. Alcuni ricercatori ritengono che la superiorità della colonscopia come singolo test di screening sia provata dalle recenti evidenze che ne dimostrano la maggiore accuratezza e la hanno perciò raccomandata come procedura di scelta. Tuttavia, non sono state sempre adeguatamente considerate le differenze reali sul campo, le complicazioni, e la reale performance, che non sempre favoriscono la colonoscopia^{72,73}. L'affermazione che la colonoscopia non è necessariamente la metodica più efficace a qualsiasi costo è in parte legata alla biologia del cancro del colon ed al suo modo di crescere. Sebbene la colonscopia possa essere il test migliore nel singolo caso, non è detto che sia il più efficace, cioè il più sensibile, nel ridurre la mortalità per cancro coloretale in un programma di esami ripetuti nel tempo. La ragione biologica è che un test meno sensibile, come il SOF utilizzato ripetutamente, cioè più spesso che ad intervalli di 10 anni come raccomandato per la colonscopia, può avere più probabilità di diagnosticare una lesione a rapido accrescimento che non era stata identificata al primo esame e che si sarebbe persa con la minore frequenza del test. Peraltro se si aumenta la frequenza delle colonoscopie si può avere un maggior numero di complicazioni. L'analisi della Task Force conclude che:

- i confronti devono essere fatti fra programmi piuttosto che fra singoli tests di screening
- anche sulla base della valutazione del rapporto costo-efficacia che confronta differenti tests e programmi, la strategia di screening più efficace sembrerebbe la colonoscopia ogni 10 anni o la combinazione della ricerca del SOF annuale con la sigmoidoscopia ogni 5 anni⁷⁴.

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, 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. Deve essere infatti ricordato che, sebbene il rischio di complicazioni di una singola colonoscopia sia molto basso, il rischio cumulativo di esami ripetuti eseguiti nel tempo può diventare importante. La Tabella 6 mostra il rischio cumulativo di complicazioni gravi e di morte per un soggetto fra i 50 e gli 80 anni sottoposti ad esami ripetuti⁷². La tabella vuole evidenziare che, mentre il rischio per un singolo esame è basso, può aumentare per esami ripetuti

Numero di colonoscopie, età 50 -80 anni (intervallo anni)	Rischio Cumulativo	
	Complicazioni gravi	Morte
3 (ogni 10 anni)	1%	0.1%
6 (ogni 5 anni)	2%	0.2%
10 (ogni 3 anni)	3%	0.3%

Tabella 6. Stima de tasso cumulative di complicazioni gravi e di morte per colonoscopie ripetute eseguite fra i 50 e gli 80 anni

Il rischio cumulativo di colonscopie ripetute può essere poi confrontato con il beneficio dello screening, cioè con la riduzione della mortalità per cancro colo-rettale. Per una persona a rischio generico. Fra i 50 e gli 80 anni il rischio overall di morte per cancro colo-rettale è all'incirca del 2%. Non è noto il grado esatto di riduzione della mortalità con lo screening, ma viene valutato intorno al 60% sulla base de-

gli studi caso-controllo su lesioni raggiungibili dal sigmoidoscopia. La riduzione di incidenza del cancro con la colonscopia di screening è stimato dal National Polyp Study⁶¹ (NPS) fra il 76% ed il 90%; tuttavia, il NPS non riporta un confronto diretto, come avviene negli studi caso-controllo, con soggetti non sottoposti a colonscopia. Se la colonscopia di screening riducesse la mortalità per cancro colo-rettale del 60% (così che il rischio assoluto del 2% si riducesse allo 0.8%), questa riduzione sarebbe paragonabile con il rischio cumulativo della ripetizione della colonscopia, come evidenziato nella Tabella 6. Valutando invece un 90% di riduzione dell'incidenza, basato sul limite superiore di riduzione della mortalità stimata nel NPS, la riduzione assoluta di mortalità per cancro colo-rettale sarebbe 1.8%. Una considerazione addizionale riguarda il rischio della colonscopia che, nonostante la riduzione della mortalità per effetto del programma di screening, può interessare tutti coloro che vi si sottopongono, compresi coloro che non avrebbero mai sviluppato un cancro colo-rettale e che non traggono, perciò, alcun vantaggio dallo screening. Questo rischio è relativamente alto per persone sane, e deve perciò essere considerato con attenzione.

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(13), 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: Williams⁷⁴ ha trovato che l'88% dei pazienti giudicano la colonscopia una procedura accettabile, mentre quasi un quarto dei pazienti studiati hanno trovato la procedura dolorosa e non confortevole. Una analisi di fattibilità di colonscopia di screening è stata recentemente pubblicata⁷⁵

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.

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.. In aggiunta la colonscopia ha dimostrato di ridurre l'incidenza di cancro in due coorti di pazienti con adenomi^{61,63}.

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 dal-

lo 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 anatomico-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 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. Analoga raccomandazione viene confermata nella lineeguida della ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)⁷⁶.

Bibliografia

- 1.1. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood.* N Eng J Med 1993 328: 1365-71
2. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. *Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer.* Lancet 1996 348:1472-7
3. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. *A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds.* Gut. 2002 50(1):29-32
4. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test.* Lancet 1996 348 :1467-71
5. Scholefield JH, Moss S, Sufi F et al. *Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial.* Gut 2002 50(6):840-4
6. Mandel JS, Church TR, Ederer F. *Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood.* J Natl Cancer Inst 1999 3;91(5):434-7
7. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer* N Engl J Med 2000 343:1603-7
8. Bertario L, Russo A, Crosignani P et al. *Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study.* Eur J Cancer 1999 35:973-7
9. Faivre J, Tazi MA, El Mrini T et al. *Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study.* Br J Cancer 1999 79:680-3
10. Lazovich D, Weiss NS, Stevens NG et al. *A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood.* J Med Screen 1995: 84-9

11. Nakajima M, Saito H, Soma Y et al. *A Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study.* Br J Cancer 2003;79(1):23-8
12. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T et al. *Reduction in risk of mortality by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study.* Int J Cancer 1995;61: 465-9
13. Saito H, Soma Y, Nakajima M et al. *A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test.* Oncol Rep 7(4):815-9, 2000
14. Selby JV, Friedman G.D., Quesenberry C.P., Weiss N.S *Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study.* Ann Intern Med 1993 118:1-6
15. Wahrendorf J, Robra B.P., Wiebelt H. et al. *Effectiveness of colorectal cancer screening: result from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany.* Eur J Cancer Prev 1993 2: 221-7
16. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G et al. *Effect of faecal occult blood testing on colorectal cancer mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy.* Int J Cancer 73:208-10, 1997
17. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. *Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study.* Gastroenterology 2004 126(7): 1674-80
18. Towler BP, Irwig L, Glasziou P et al. *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult.* Cochrane Database Syst Rev (2) 2000: CD001216
19. Saito H: *Screening for colorectal cancer: current status in Japan.* Dis Col Rectum 2000, 43 (10 suppl):S78-84
20. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G et al. *Immunochemical vs. guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer.* Br J Cancer 74(1):141-4, 1996

21. Zappa M, Castiglione G, Paci E et al. *Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience* Int J Cancer 2001 92: 151-154
22. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G et al. *Screening for colorectal cancer CRC by fecal occult blood test: comparison of immunochemical tests.* J Med Screen 2000,7,35-7
23. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G et al. *Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood.* J Med Screen 2002 9:99-103
24. Crotta S, Castiglione G, Grazzini G et al. *Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing: results in a northern Italian community* European J Gastroenterol Hepatol 2004 16:33-37
25. Grazzini G, Castiglione G, Isu A et al. *Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience.* Tumori 2000 86:384-8
26. Grazzini G, Castiglione G, Zappa M et al. *Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results* Eur J Cancer Prev 2004 vol 13 (1): 19-26
27. Zambelli A., Lupinacci G, Alquari P, Bianchi et al. *Screening for colorectal cancer in Cremona province: preliminary results.* Digestive and Liver Disease Vol 36 Suppl 2, 324, 2004
28. Robinson MH, Pye G, Thomas WM et al. *Haemoccult screening for colorectal cancer: the effect of dietary restrictions on compliance.* Eur J Surg Oncol 20:545-48, 1994
29. Vernon SW *Participation in colorectal cancer screening: a review.* J Natl Cancer Inst 89:406-22, 1997
30. Grazzini G, Visioli CB, Castiglione G et al. *I programmi di screening coloretale in Toscana. Risultati dell'anno 2003 e andamenti temporali degli indicatori.* In "I programmi di screening della Regione Toscana fi 5° rapporto annuale. Risultati e attività di ricerca dati 2003", pag. 33-43, 2004

31. McLeod, R., with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Screening Strategies for Colorectal Cancer: Systematic Review & Recommendations*. CTFPHC Technical Report #01-2. February, 2001. London, ON: Canadian Task Force.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Management of colorectal cancer A national clinical guideline* March 2003
33. Institute for Clinical Systems Improvement ICSI USA - *Health Care Guidelines Colorectal cancer Screening* Ninth Edition June 2004
34. National Health and Medical Research Council NHMRC - *The prevention, early detection and management of colorectal cancer* March 1999 Ed. Biotext, Canberra
35. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy, *Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report*. Am J Gastroenterol 2002 97(10):2499-50
36. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology 1997 112:594-642
37. Working Party on screening for colorectal cancer *Population Screening for colorectal cancer* published by National Advisory Committee on Health and Disability, 1998
38. Lang CA, Ransohoff DF. *On the sensitivity of faecal occult blood test screening for colorectal cancer* J Natl Canc Inst 1997 89:1392-3
39. Saito H, Yoshida Y. *Mass screening: Japanese perspective*. In "Prevention and early detection of colorectal cancer" Edited Young GP, Rozen P, Levin B. 301-11, W.B. Saunders Company L.T.D., London, 1996

40. Saito H. *Screening for colorectal cancer: current status in Japan*. Dis Colon Rectum 2000 43(10 Suppl):S78-84
41. Niv Y. *Screening the average risk population for colorectal cancer: the Israeli experience 1985-97*. Colorectal Dis. 5(4): 358-61, 2003
42. Rozen P. *Colorectal cancer screening in Israel*. Gastrointestinal Endoscopy, 47(1): 97-100, 1998
43. Alexander F, Weller D. *UK CRC screening pilot evaluation team Evaluation of the UK colorectal cancer screening Pilot Final Report, Report Supplement*
www.cancerscreening.nhs.uk
44. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. *Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to once-only screening with flexible sigmoidoscopy and hemoccult-II*. Scand J Gastroenterol 2003; 1:114-18
45. Brevinge H., Lindholm E., Buntzen S et al. *Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population*. . Int J Colorectal Dis, 1997, 12, 291-5.
46. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, et. *Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study*. Scand J Gastroenterol 1999; 34:73-8
47. Verne JE, , Aubrey R, Love SB et al. *Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing*. BMJ. 1998 Jul 18;317(7152):182-5
48. Segnan N, Senore C, Andreoni B, and SCORE2 Working Group, Italy. *Randomized Trial of Different Screening Strategies for Colorectal Cancer: Patient Response and Detection Rates* J Natl Cancer Inst 2005 97:347fi57
49. Müller AD, Sonnenberg A. *Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control-study of 32,702 veterans*. Ann. Intern. Med. 1995 123: 904-910

- 50.Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al.- *Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I.* Scand J Gastroenterol, 1999, 34, 414-20
- 51.Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS et al. *Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men.* Cancer Causes Control. 1998 Aug;9(4):455-62.
- 52..Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE,et al. *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality.* J Natl Cancer Inst 1992;84:1572-5
- 53.Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr et al. *A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colo-rectal cancer.* New Engl J Med 1992;326:653-7
- 54.Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM et al. *Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence.* J Natl Cancer Inst. 2003 Apr 16;95(8):622-5.
- 55.Doria-Rose VP, Levin TR, Selby JV et al. *The incidence of colorectal cancer following a negative screening sigmoidoscopy implications for screening interval.* Gastroenterology. 2004 Sep;127(3):714-22.
56. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. *Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination.* JAMA 2003, 290(1):41-8
- 57.Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. *Baseline Findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled Trial of "Once-Only Sigmoidoscopy" - SCORE.* J Natl Cancer Inst 2002; 94 (23):1763-72
- 58.Atkin WS, Cuzick J., Northover JMA., Whynes DK *Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy.* Lancet, 1993; 341: 736-740
59. UK Flexible sigmoidoscopy trial investigators. *Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial.* The Lancet 2002;359(i)1291-1300

60. Gondal G. et al, "*The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years*". Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2003; 38(6): 635-42.
61. Winawer S, Zauber AG, Ho MN et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup* N Engl J Med 1993;329:1977-81
62. Mandel SJ, Church TR, Bond JH et al. *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer* NEJM 2000; 343 (22): 1603 fi 1607
63. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia et al. *Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence.* Gut 2001;48:812-5
64. Muller AD Sonnenberg A. *Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans.* Ann Intern Med 1995;123:904-10
65. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L. et al. *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale.* Gastroenterology 1997; 112: 594-642
66. Thiis-Evensen et al. *Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer* Scand J Gastroenterol 1999;34:414-20
67. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM: *Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer.* Ann Intern Med 2000;133:573-84
68. Frazier AL, Colditz GA et al *Cost-effectiveness of screening colorectal cancer in the general population.* JAMA 2000;284:1954-61
69. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. *Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology.* Am J Gastroenterol 2000;95:868-877

- 70 Pignone M, Rich M, Teutsch SM et al. *Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2002;137:132-141
- 71 Pignone M, Saha S, Hoerger T et al. *Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2002;137:96-104
- 72 Ransohoff DF. *Screening colonoscopy in balance. Issues of implementation*. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:1031-1044
- 73 Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM et al. *Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender and family history*. Amer J Gastroenterol. 1993;88:625-31
- 74 Williams CB, Macrae FA, Bartram CI. et al. *A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up*. Endoscopy 1982;14:74-8
- 75 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al. *Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer*. N Engl J Med 2000;343:162-168
- 76 ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; v 63, n. 4. 546-565

6. Terapia

6. Terapia

L'atto chirurgico costituisce il momento fondamentale per il trattamento di tutti i tumori primitivi del grosso intestino. L'obiettivo è l'eradicazione di tutta la malattia macroscopicamente individuabile. Altre modalità terapeutiche sono poi necessarie per eliminare residui microscopici di malattia tanto a livello locale quanto a livello sistemico (radioterapia e chemioterapia).

L'integrazione di queste tre modalità terapeutiche avviene tuttavia in modo diverso per i tumori del colon fino al retto superiore rispetto a quanto avviene per i tumori del retto extraperitoneale. Questi ultimi sono infatti caratterizzati da una diversa storia naturale, in particolare da una incidenza nettamente superiore di recidive locali rispetto ai tumori dei distretti intestinali più a monte.

Ad eccezione dei pazienti con tumore primitivo e metastasi sincrone all'esordio che dovrebbero essere valutati collegialmente dal chirurgo e dall'oncologo medico per programmare una strategia terapeutica ottimale prima di qualsiasi intervento, tutti i malati con tumore primitivo del colon al di sopra della riflessione peritoneale vengono indirizzati inizialmente all'intervento chirurgico e poi, soltanto dopo l'acquisizione di una stadiazione patologica completa, all'oncologo medico per valutare la necessità di un trattamento chemioterapico complementare. La radioterapia non trova in-

vece generalmente indicazione nel trattamento complementare del cancro del colon intraperitoneale.

I tumori del retto extraperitoneale richiedono invece un approccio multidisciplinare con una valutazione collegiale da parte del chirurgo, del radioterapista e dell'oncologo medico, possibilmente supportata dal gastroenterologo e dal radiologo, prima dell'atto chirurgico. Vista la maggiore incidenza di recidive locali, il rischio di sacrificio dello sfintere anale e la peggior prognosi globale è infatti generalmente necessario un trattamento radiante o chemioradiante complementare.. Questo concetto è stato ribadito dai risultati di uno studio randomizzato pubblicato nel 2001¹ che ha dimostrato che anche quando venga impiegata una tecnica chirurgica ottimale (escissione totale del mesoretto), un trattamento radioterapico (preoperatorio) è in grado di determinare una significativa riduzione delle recidive locali rispetto ai pazienti trattati con la sola chirurgia. Uno studio randomizzato condotto in Germania, pubblicato nel 2004², ha evidenziato un miglior controllo locale, una minore tossicità e una maggiore conservazione dello sfintere nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria rispetto a quelli che avevano ricevuto lo stesso trattamento dopo la chirurgia. Recentemente i risultati preliminari di due studi europei (EORTC 22921, FFCD 9203) hanno evidenziato una significativa riduzione delle recidive locali nei pazienti trattati preoperatoriamente con radiochemioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia³⁻⁴. La scelta delle modalità terapeutiche da impiegare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) dipende dallo stadio, mentre, quando indicata, la radioterapia in associazione concomitante con la chemioterapia sembra offrire dei vantaggi se eseguita prima dell'intervento chirurgico⁵⁻⁷.

6.1 TERAPIA CHIRURGICA⁸⁻¹⁷

Circa lo 80% dei pazienti nei quali viene diagnosticato un CCR è sottoposto ad intervento chirurgico. La chirurgia,

pertanto, rappresenta la prima linea di trattamento nella grande maggioranza di casi ed offre le maggiori possibilità di cura.

La chirurgia del CCR trova applicazione sia in condizioni di urgenza che di elezione.

Urgenza

In circa il 20% del totale dei casi, specie in soggetti anziani che hanno a lungo sottovalutato o ignorato i sintomi della neoplasia, il CCR si manifesta in urgenza con una delle sue complicanze tipiche: l'occlusione intestinale, la peritonite da perforazione, l'emorragia massiva. In funzione dell'età del paziente, delle sue condizioni generali, delle patologie associate, della durata dell'evento complicativo, della definizione diagnostica della neoplasia e della competenza dell'operatore, l'intervento chirurgico d'urgenza può essere orientato:

- a risolvere unicamente la complicanza, rinviando la cura delle neoplasia
- a curare contemporaneamente la complicanza e la neoplasia.

Premesso che in urgenza non vi è possibilità di attuare alcuno schema di preparazione intestinale, ma che è invece imperativo provvedere al riequilibrio idro-elettrolitico, proteico ed eritrocitario, alla copertura antibiotica, alla profilassi antitromboembolica dove possibile, le possibilità operatorie variano a seconda del caso.

Occlusione intestinale

Per la cura della neoplasia deve essere eseguita una resezione tipica.

Per le lesioni che richiedono una emicolectomia sinistra o una resezione sigmoide-rettale si può procedere alla anastomosi immediata con l'impiego di wash-out colico intraoperatorio con eventuale stomia di protezione a monte.

Si può anche procedere a resezione secondo Hartmann con ripristino della continuità intestinale in un secondo tempo.

Per i tumori localizzati nel retto-sigma si possono adottare, in urgenza, provvedimenti endoscopici (stent, laser) con lo scopo di risolvere lo stato occlusivo ed intervenire poi in elezione.

Peritonite da perforazione

Risoluzione della complicanza: stomia derivativa (esteriorizzazione), toilette addominale, drenaggi, risoluzione della complicanza e cura della neoplasia: resezione tipica "à la demande" conclusa con duplice stomia o stomia unica (Hartmann) e successivo ripristino della continuità intestinale oppure con anastomosi eventualmente protetta da una stomia a monte, in funzione della gravità e diffusione della peritonite.

Emorragia massiva

Non vi è gesto chirurgico teso solo alla cura della complicanza : l' obiettivo può essere raggiunto o per arresto spontaneo del sanguinamento o attraverso procedure endoscopiche (elettrocoagulazione, laser). Se l'emorragia non si arresta si deve procedere a resezioni tipiche "à la demande" generalmente concluse da anastomosi, protette o meno da stomia.

In generale occorre sottolineare che:

- in condizioni d'urgenza non si dispone della stadiazione del tumore
- se si opta per la contemporanea risoluzione della complicanza e cura della neoplasia, l'exeresi, quale che sia, deve essere condotta secondo i classici criteri della radicalità oncologica
- le metastasi epatiche sincrone non vengono trattate in urgenza

Elezione

La scelta del tipo di intervento varia in base alla sede del tumore ed al suo stadio, nonché in funzione dell'età del paziente e delle sue condizioni generali.

- In assenza di metastasi e di co-morbilità di rilievo, lo scopo dell'intervento è l'asportazione completa della neoplasia primitiva e del suo bacino di drenaggio linfatico di primo e secondo livello.
- In presenza di metastasi non resecabili la resezione del tumore primitivo dovrebbe essere limitata ai casi di complicanze in atto o incipienti (occlusione, emorragia, ecc) o comunque far seguito ad una valutazione collegiale insieme all'oncologo per valutare la miglior strategia e sequenza terapeutica sulla base della sede dominante di malattia e del sito più probabile di scompenso iniziale.
- In presenza di metastasi non resecabili o di co-morbilità significativa, si opta, con decisione da prendersi caso per caso, per resezioni atipiche o per interventi di minima, soprattutto allo scopo di prevenire le complicanze e, ove possibile, di evitare una stomia. Anche in presenza di metastasi epatiche resecabili è auspicabile che la decisione per una resezione in tempo unico col primitivo intervento o per una resezione in un tempo successivo venga presa anche sulla base di una valutazione multidisciplinare con l'oncologo medico.
- In presenza di metastasi resecabili l'obiettivo deve consistere, almeno nei pazienti senza comorbilità di rilievo, nella loro asportazione chirurgica. La strategia può variare non solo a seconda della complessità dell'intervento e dalla localizzazione del tumore, ma anche in funzione dell'organo colpito o anche soltanto della localizzazione della lesione nel suo ambito.
- Le metastasi epatiche resecabili attraverso la laparotomia necessaria per l'exeresi viscerale, sempre che quest'ultima non risulti troppo complessa, possono essere asportate contemporaneamente al tumore primitivo; è riportato un guadagno in sopravvivenza a 5 anni del 24-38%. Le me-

tastasi epatiche che non soddisfano questo criterio dovrebbero essere resecate in un secondo momento, eventualmente previa esecuzione di cicli di chemioterapia. La selezione dei pazienti deve tener conto dell'età, del "performance status", della percentuale di coinvolgimento epatico (numero delle metastasi, loro sede), dell'assenza di altre localizzazioni extra-epatiche. La resezione chirurgica delle metastasi epatiche, se radicale, può essere curativa in casi selezionati

Occorre tener presente che la disponibilità di tecniche ablativo non chirurgiche (ad esempio mediante radiofrequenza) ha ampliato le indicazioni al trattamento anche a pazienti non candidati alla resezione; queste metodiche trovano inoltre indicazione anche in associazione alla chirurgia.

Infine il miglioramento dell'efficacia dei trattamenti farmacologici, sia sistemici sia somministrati per via locoregionale, consente di riconsiderare per l'intervento chirurgico con intento di radicalità anche una certa quota di pazienti inizialmente giudicati non operabili.

La chirurgia mantiene la sue indicazioni sulla neoplasia primitiva, anche se in presenza di metastasi, con intento palliativo.

- Le metastasi polmonari vengono trattate in un tempo successivo rispetto alla resezione intestinale.
- Altre metastasi aggredibili chirurgicamente, anche se in situazioni estremamente particolari, sono quelle ovariche.

Standardizzazione pre-operatoria

Preparazione intestinale

L'intervento in elezione deve essere eseguito dopo accurata pulizia intestinale:

- 24ore prima dell'intervento somministrazione di SELG (o prodotto simile), 4 buste in 4 litri di acqua e dieta liquida;

- 12 ore prima dell'intervento 2 clisteri evacuativi; in caso di subocclusione la preparazione viene effettuata a partire da 48-72 ore prima, con digiuno assoluto e supporto idro-elettrolitico e.v., seguito da 2 clisteri evacuativi 12 ore prima dell'intervento
- imperativo il digiuno assoluto accompagnato da supporto infusionale.

Profilassi antibiotica

Interventi puliti-contaminati:

Cefazolina, 1 g e.v. + Metronidazolo, 500 mg e.v.

al momento dell'induzione della anestesia, eventualmente ripetuto intraoperatoriamente se la durata della procedura supera le 6 ore. In casi particolari :1 g dopo 12 ore dalla prima dose. procedure sporche, o con fattori di rischio aggiuntivi: dopo la dose profilattica, Cefotetan 1g.x 2 e.v., in monoterapia. La scelta della molecola è dettata da criteri clinici e di farmaco economia. In base a periodiche revisioni (valutazione di % di infezioni delle ferite chirurgiche, complicanze specifiche e aspecifiche, prevalenze batteriche negli isolati dei campioni inviati in laboratorio) avviene la sostituzione della molecola in uso.

Profilassi trombo-embolica

Eparina a basso peso molecolare di 2000 o 4000 U.I. sottocute in base al peso corporeo del paziente, dalla sera precedente l'intervento.

La somministrazione prosegue, nei casi non complicati, per almeno cinque giorni.

Bendaggio elasto-compressivo degli arti inferiori per due giorni in tutti i casi i cui è prevista una durata dell'intervento superiore ai 120 minuti e in tutti i casi con fattori di rischio già noti.

Necessità di emoderivati

Il giorno precedente l'intervento: determinazione del gruppo sanguigno, cross-match, richiesta per 2 unità di emazia concentrate (salvo casi particolari come trombocitopenia ed anemia severa, deficit di fattori della coagulazione, convinzioni religiose).

- auspicabile il ricorso a procedure di trasfusione autologa mediante predeposito e/o emodiluizione, dove possibile.

Consenso informato

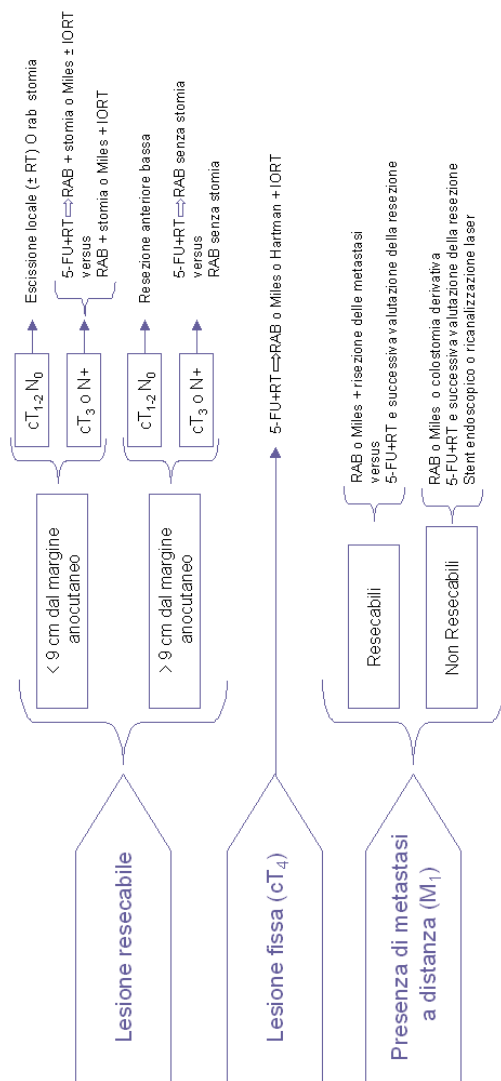
Nei giorni precedenti l'intervento tutti i pazienti devono ricevere adeguate spiegazioni sulla natura della malattia e sulle indicazioni, alternative e rischi della procedura chirurgica prevista. In particolare, devono essere sottolineate le probabilità di ricorso ad una stomia temporanea o permanente e delineata la durata prevista del ricovero ed il trattamento postoperatorio. Al termine di tale processo di informazione, il paziente viene invitato a firmare un apposito modulo di consenso informato.

6.1.2 INTERVENTI CHIRURGICI

La scelta del tipo di intervento chirurgico varia in base allo stadio della malattia ed alla sede del tumore; in assenza di malattia metastatica e di co-morbilità importante (ASA 1-2), lo scopo dell'intervento è la asportazione completa della neoplasia primitiva e del suo bacino di drenaggio linfatico. In presenza di metastasi a distanza e/o di co-morbilità significativa vengono discusse con l'oncologo le indicazioni a resezioni palliative o a trattamenti alternativi (by-pass, laser, protesi ecc.)

6.1.2.1 CANCRO DEL RETTO

La escissione totale del mesoretto costituisce una necessità assoluta nel trattamento delle neoplasie del retto extraperitoneale (all'incirca da 4 a 10 cm dal margine anocutaneo).



Algoritmo

NB. I programmi terapeutici riportati nell'algoritmo che non sono trattati nella Linea Guida sono ancora oggetto di studio.

La sua adozione routinaria consente di limitare il tasso globale di recidiva locale entro il 10% dei casi.

L'uso della IORT (Intra Operative Radiation Therapy) è stato praticato soprattutto in pazienti con lesioni non resecabili o con recidiva pelvica. Non ci sono evidenze di risultati di tale metodica da studi randomizzati, ma solo da esperienze monoistituzionali, che hanno evidenziato un suo ruolo nel promuovere un elevato controllo locale di malattia¹⁸⁻¹⁹.

6.1.2.2 STANDARDIZZAZIONE INTRAOPERATORIA

Incisione addominale

Nella maggioranza dei casi viene adottato un approccio attraverso una laparotomia mediana; ogni eventuale stomia deve essere realizzata mediante incisione apposita, diversa da quella laparotomica.

Tempo demolitivo

Dopo l'esplorazione accurata della cavità addominale, si procede alla mobilizzazione del colon, effettuata con bisturi elettrico o ad ultrasuoni, alla legatura e sezione dei peduncoli vascolari con materiale riassorbibile o con clips in titanio. Le manovre di mobilizzazione debbono essere compiute manipolando il meno possibile il viscere (no touch technique).

Tempo ricostruttivo.

Per le anastomosi ileo-coliche, colo-coliche e colo-rettali alte viene lasciata libertà al chirurgo di effettuare un'anastomosi manuale, meccanica con suturatrice lineare o meccanica con suturatrice circolare. Per le anastomosi colo-rettali basse, invece, è prevista una tecnica standard di anastomosi meccanica con suturatrice circolare introdotta per via trans-ale, seguita da un test idro-pneumatico di tenuta della stessa.

In tutti i casi di test positivo, e in tutti i casi di resezione ultra-bassa con anastomosi colo-ale, viene effettuata una stomia di protezione temporanea sul colon traverso, che vie-

ne richiusa mediante un intervento successivo, ad una mediana di circa due mesi.

In caso di malattia metastatica o recidiva può essere preso in considerazione il ricorso ad un intervento di Hartmann con ricanalizzazione differita al termine di trattamenti integrati.

Per le neoplasie del retto entro i 9 cm dal margine anale in fase iniziale (T1) è indicata una asportazione transanale a tutto spessore.

Per la palliazione di sintomi ostruttivi possono essere presi in considerazione una colostomia derivativa, un by-pass intestinale o il posizionamento di una endoprotesi per via endoscopica(vedi Terapia Endoluminale)

Stomia di protezione

- indicata in caso di test idro-pneumatico positivo nelle anastomosi colo-rettali basse con TME e nelle anastomosi colo-anali. Può consistere in una trasverso-stomia o in una ileostomia, a seconda dei casi. Viene generalmente richiusa dopo 30-60 giorni dal primo intervento.

Escissione totale del mesoretto(TME) fino al piano degli elevatori

Costituisce una necessità assoluta nel trattamento delle neoplasie del retto extraperitoneale (all'incirca da 4 a 10 cm dal margine anocutaneo). La sua adozione routinaria consente di limitare il tasso globale di recidiva locale entro il 10% dei casi e di migliorare la sopravvivenza a distanza libera da malattia.

L'adozione di protocolli di terapia integrata chemioradiante preoperatoria sembra in grado di determinare una consistente retrostadiazione di molte forme localmente avanzate (T3-4, N+) e di aumentare il tasso di resezioni con preservazione degli sfinteri.

6.1.3.TECNICHE TRANS-ANALI

Si distinguono in metodi di ablazione (laser,elettrofolgorazione etc) e di escissione(escissione locale,TEM). Hanno il vantaggio di una morbidità e di una mortalità molto contenute, ma non consentono una corretta stadiazione tumorale e linfonodale e, per le tecniche di ablazione, neanche tumorale.

Sono indicate per tumori mobili (uT1-T2), di dimensioni non superiori ai 4-5 cm di diametro, non più alti di 8-10 cm dal margine anale, ben differenziati e non mucinosi, dopo una scrupolosa stadiazione clinica che abbia escluso un coinvolgimento extraparietale e/o linfonodale. Al di fuori di questi parametri, possono essere indicati anche in pazienti molto anziani, in caso di grave co-morbidità o in soggetti con disseminazione metastatica non trattabile. Queste tecniche chirurgiche conservative devono associarsi ad un trattamento radiochemioterapico sulla base dei fattori di rischio come illustrato nel capitolo sulle terapie complementari per il cancro del retto.

6.1.4. LAPAROSCOPIA

Sono riportati in Letteratura risultati tecnici simili a quelli della chirurgia tradizionale, specie riguardo alla radicalità ed al numero dei linfonodi asportati, alle recidive a distanza ed alla sopravvivenza. Il tasso di conversione oscilla fra 8 e 25%, la degenza post-operatoria (4-6 giorni) è minore .

Un recente trial controllato multicentrico negli Stati Uniti ²⁰ su 872 pazienti affetti da cancro del colon trattati in 48 istituzioni non ha mostrato differenze tra la chirurgia laparoscopica e quella tradizionale a cielo aperto riguardo alla sopravvivenza a distanza, alle recidive locali e agli impianti neoplastici sulle ferite. L'approccio laparoscopico deve essere quindi considerato una accettabile alternativa alla chirurgia a cielo aperto. Tuttavia, il vantaggio per il paziente in termini di ridotta degenza postoperatoria e più rapido ritor-

no alle attività abituali deve essere attentamente bilanciato da studi randomizzati sui costi e sulla curva di apprendimento da parte del chirurgo e della istituzione²¹.

Drenaggi.

Per quanto non esista evidenza in letteratura a supporto del loro uso routinario²², uno o più drenaggi della cavità addominale dopo chirurgia resettiva per cancro coloretale vengono ampiamente utilizzati nella pratica clinica attuale. Il loro uso è pertanto consigliabile a discrezione del chirurgo, ma non deve costituire un senso di falsa sicurezza, né essere considerato un sostituto di una tecnica chirurgica corretta.

6.1.5 STANDARDIZZAZIONE POST-OPERATORIA

Dopo resezioni maggiori e in presenza di co-morbilità significativa la degenza postoperatoria nelle prime 48 ore dopo l'intervento si dovrebbe svolgere nell'Unità di Terapia SubIntensiva, dove il degente viene monitorizzato con un rapporto degenti: infermieri di 2:1.

Il sondino naso-gastrico viene rimosso nelle prime 12-24 ore, in assenza di complicazioni.

La sospensione della terapia e.v., la ripresa della alimentazione e la rimozione dei drenaggi avvengono tra la 3^a e la 6^a giornata postoperatoria, in funzione della ripresa spontanea della canalizzazione ed in assenza di complicazioni.

I degenti vengono monitorizzati e medicati secondo un protocollo costante, con dimissione, nei casi non complicati tra la 7^a e la 10^a giornata postoperatoria.

In ambienti particolarmente organizzati e dedicati a questo tipo di chirurgia si può ricorrere alla cosiddetta fast-track surgery, ovvero alla ospedalizzazione rapida con degenza postoperatoria abbreviata^{23,24}.

6.2 TERAPIA ENDOLUMINALE

Trattamento palliativo endoscopico di carcinomi avanzati.

Per via endoscopica si possono trattare a scopo palliativo

- carcinomi avanzati
- carcinomi ad invasività locale
- adenomi cancerizzati a scopo curativo

Il trattamento palliativo ha lo scopo di intervenire sulle complicanze del CCR, in particolare l'occlusione, il sanguinamento e, per le forme rettali, il tenesmo.

L'occlusione può essere trattata in acuzie o in elezione. In fase di acuzie lo scopo può essere quello di risolvere il quadro occlusivo per preparare il paziente ad un successivo intervento di resezione o di by-pass o di ripristinare la canalizzazione per una palliazione endoscopica definitiva.

Il trattamento di un carcinoma occludente si può eseguire:

- dilatando il tratto ristretto con dilatatori cilindro-conici a forma di candela, fatti scorrere su un filo-guida precedentemente inserito o con dilatatori pneumatici introdotti endoscopicamente e gonfiati sotto il controllo della vista. La dilatazione non è un trattamento di lunga durata, infatti tende a restringersi dopo circa 10 giorni, sia per l'elasticità dei tessuti sia per la ricrescita tumorale;
- distruggendo le parti più interne del tumore con metodi termici, che si avvalgono o della liberazione di calore (fotocoagulazione laser, elettrocoagulazione, elettrocoagulazione assistita da gas ionizzati) o della sottrazione di calore (crioterapia), con iniezione di sostanze chimiche o farmacologiche (iniezione nel tumore di sostanze sclerosanti o di farmaci antitumorali), con metodi fotochimici (terapia fotodinamica o PDT). Questi trattamenti sono più duraturi delle dilatazioni, ma possono esitare in un restringimento dopo 30-40 giorni;
- inserendo nel tratto ristretto una protesi a maglia metallica autoespansibile. Ve ne sono oggi di diversi tipi. Se

inserite correttamente e con le giuste indicazioni possono considerarsi un trattamento pressochè definitivo;

- Il trattamento di un sanguinamento si avvale delle metodiche di coagulazione già citate per la ricanalizzazione, ma si giova anche dell'iniezione locale di sostanze ad azione vasocostrittiva o sclerosante;
- Il trattamento del tenesmo rettale, che è in genere secondario sia alla presenza della massa tumorale che alla presenza di secrezioni e di flogosi, si avvale anch'esso dei trattamenti precedentemente descritti.

Trattamento curativo di carcinomi ad invasività locale

L'escissione locale è indicata in pazienti con carcinomi superficiali, in pazienti ad alto rischio o in pazienti che, adeguatamente informati, esprimano una preferenza per questa forma di trattamento. E' necessario che l'istotipo sia favorevole e che la lesione non superi gli strati più superficiali della muscolare propria così che l'escissione sia completa in profondità e in superficie ed il rischio di metastasi sia basso.

Per l'accertamento della profondità di invasione è determinante il ruolo dell'ecoendoscopia, anche se informazioni utili si possono ottenere con l'esame digitale. La valutazione dell'eventuale coinvolgimento linfonodale tramite TC e RMN rimane ancora incerto per i bassi valori di accuratezza delle metodiche. L'uso di nuovi traccianti paramagnetici è in corso di sperimentazione clinica.

Le tecniche endoscopiche comprendono:

- Elettrofolgorazione, eseguita attraverso un tubo rettoscopico, utilizzata in lesioni della metà inferiore dell'ampolla, con diametro inferiore ai 4 cm.
- Fotocoagulazione con laser e PDT, eseguite per lo più con endoscopi flessibili ed utilizzate anche nel retto alto, con indicazioni sovrapponibili alle precedenti.
- Microchirurgia Endoscopica Transanale (TEM), che permette resezioni parietali a tutto spessore con ricostruzione della continuità parietale.

- Elettroresezione con resettore vescicale, tecnica simile alla resezione prostatica che può essere completata da un'ampia elettrocoagulazione in profondità ed in superficie.
- Radioterapia endocavitaria, ponendo la sorgente radiante in diretto contatto con la lesione.

6.3 TERAPIA ADIUVANTE O COMPLEMENTARE

Cancro del colon²⁵⁻²⁷

Non vi è alcuna indicazione a praticare un trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico radicale nei carcinomi del colon in stadio Dukes A e B1 (pT1-2 pN0)

Per gli stadi Dukes B2 e B3 (pT3-4 pN0) le indicazioni sono contrastanti.

Nei casi di neoplasia del colon non ci sono ancora elementi che giustifichino un'indicazione estensiva al trattamento chemioterapico in quanto, per i pazienti in questo stadio, si non è stato documentato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza e di recidive.

I casi meritevoli di trattamento possono essere identificati utilizzando alcuni criteri che costituiscono fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, età <60 anni, grading G3 infiltrazione di organi vicini, inadeguato numero di linfonodi analizzati).

Altri parametri sono ancora in fase di studio (espressione della timidilato-sintetasi, aneuploidia, p53, micrometastasi linfonodali). Allo stato attuale il loro utilizzo è limitato anche dalla difficoltà di applicazione dei metodi di valutazione. Nelle neoplasie del colon in stadio Dukes C (pTany pN+) il trattamento chemioterapico adiuvante determina un vantaggio in termini sia di sopravvivenza sia di recidive.

Il farmaco di scelta è il 5-fluorouracile, associato ad acido folinico; la terapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dell'intervento, sulla base di un accordo operativo fra chirurgo ed oncologo medico, specie in caso di stomia.

Schemi standard di chemioterapia adiuvante

Schemi standard di chemioterapia adiuvante

5-fluorouracile	370 mg/mq in bolo	giorni 1,2,3,4,5
Acidofolinico	10 mg/mq in bolo	giorni 1,2,3,4,5

Il ciclo viene ripetuto ogni 28 giorni per 6 volte

Pazienti anziani selezionati con Ca del colon possono trarre qualche beneficio da terapia a base di 5-FU come i pazienti più giovani senza un incremento significativo degli effetti tossici¹.

Schemi che utilizzano la doppia somministrazione di 5-FU, bolo ed in infusione continua, sempre associato ad acido folinico, vengono frequentemente raccomandati per il più favorevole profilo di tossicità, tenuto conto della maggior efficacia nella malattia metastatica. Tuttavia, la mancanza di dati definitivi che consentano di trasferire nel trattamento adiuvante le acquisizioni ottenute nella terapia della fase avanzata, ed il maggior impegno legato alla necessità di ripetuti ricoveri o alla gestione di sistemi per infusione impiantabili rendono l'uso estensivo di questi schemi ancora problematico.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato che ha confrontato lo schema classico LV5FU2 (noto come schema "de Gramont") con lo stesso schema comprendente oxaliplatino, noto con la sigla FOL-FOX4. L'aggiunta di oxaliplatino si è rivelata più efficace a

prezzo di una maggior tossicità. Pertanto sembrano opportuni studi di conferma prima di raccomandare questo trattamento come standard in terapia adiuvante.

Analogamente, si sono recentemente resi disponibili i risultati che confrontano le fluoropirimidine orali, in particolare la capecitabina, con gli schemi a base di 5-FU (somministrazione bolo) ed acido folinico. Tali farmaci si sono dimostrati almeno altrettanto efficaci, con minore tossicità. Tuttavia, anche in questo caso sembrano necessari studi di conferma e soprattutto di confronto con regimi più recenti che prevedano la somministrazione di 5-FU in infusione continua.

6.3.1 TERAPIA DELLA FASE AVANZATA

La Chemioterapia sistemica

Rientrano in questo gruppo i casi di neoplasia che, al momento della diagnosi o nel corso del follow-up presentano un'estensione locale tale da non consentire un'asportazione radicale o un interessamento metastatico di uno o più organi.

In questi casi le finalità del trattamento sono: il prolungamento della sopravvivenza, la palliazione dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita, il controllo della crescita neoplastica, la regressione del tumore; in casi selezionati è tuttavia ancora possibile tendere alla guarigione.

Il farmaco di riferimento resta il 5-Fluorouracile, la somministrazione per infusione, pur riconoscendo gli svantaggi legati alla necessità di posizionare sistemi di infusione, di gestire tali sistemi e di utilizzare pompe per l'infusione del farmaco, risulta essere più efficace, almeno in termini di risposte, rispetto alla somministrazione bolo.

Il trattamento chemioterapico si basa su regimi che prevedono l'uso del 5-FU modulato con acido folinico. Si prefe-

riscono schemi in cui il 5-FU viene somministrato sia in bolo sia in infusione continua.

In assenza di controindicazioni, attualmente vengono proposti schemi di associazione con oxaliplatino (FOLFOX4 o simili) o con irinotecan (FOLFIRI). Non vi sono chiare indicazioni circa la sequenza di somministrazione (FOLFOX-FOLFIRI o FOLFIRI-FOLFOX). In ogni caso è necessario tener conto della possibilità di somministrare anche almeno una seconda linea di trattamento, a fallimento della prima.

L'associazione di oxaliplatino, 5-FU ed acido folinico in somministrazione cronomodulata risulta meritevole di attenzione, ma deve essere ancora riservata a casi selezionati ed a centri specializzati.

L'irinotecan può essere proposto anche in monoterapia, mentre l'efficacia dell'oxaliplatino è significativa solo in associazione.

Sono da considerare ancora sperimentali l'associazione oxaliplatino-irinotecan e lo schema a tre farmaci (oxaliplatino-irinotecan-5-FU).

Il raltitrexed può costituire un'alternativa al 5-FU in pazienti per i quali sembra appropriata una monoterapia con fluoropirimidine o con altri inibitori della timidilato-sintetasi ed in caso di tossicità da 5-FU; sono insufficienti le evidenze a favore o contro l'utilizzo in caso di progressione di malattia con 5-FU.

Le fluoropirimidine orali (capecitabina, UFT) costituiscono una valida alternativa al 5-FU, utilizzate in monoterapia. Devono essere confermati i primi risultati ottenuti dalla loro associazione con oxaliplatino ed irinotecan.

Per quanto riguarda l'uso degli anticorpi monoclonali (cetuximab, bevacizumab), restano aperte alcune questioni real-

tive alla correlazione con l'espressione del target, alle dosi ed agli schemi di somministrazione ottimali, al loro ruolo come mantenimento in caso di risposta, al rapporto costi-benefici. - auspicabile la produzione di ulteriori dati con nuovi studi clinici.

La scelta del trattamento risulta fondamentale in casi particolari caratterizzati da metastasi inizialmente non resecabili che, in caso di risposta alla terapia, possono rientrare nei criteri di operabilità con intento radicale, e quindi con prospettive di guarigione. In simili circostanze occorre tener conto della necessità che i criteri di inclusione in programmi di chirurgia siano stringenti, poichè la prognosi è condizionata da tale rigore nella valutazione dell'operabilità.

- importante che il trattamento chemioterapico sia somministrato precocemente, in fase asintomatica. Questo perché il performance status è fattore prognostico importante per la conduzione adeguata e per il successo dei trattamenti chemioterapici; alla comparsa dei sintomi si assiste spesso ad un contestuale declino del performance status stesso.

La terapia viene condotta, in genere, fino a progressione di malattia o fino a comparsa di tossicità.

La chemioterapia loco-regionale

Questa particolare modalità di trattamento trova indicazione in soggetti portatori di metastasi epatiche non resecabile, con coinvolgimento del parenchima epatico inferiore al 50 %. E' previsto il posizionamento di un catetere con estremità in arteria epatica e di un sistema di infusione tipo port-a-cath, con tecnica chirurgica o per via percutanea (arteria femorale o arteria ascellare).

Il farmaco di scelta è la Fluorodesossiuridina (FUDR), attualmente non in commercio in Italia. La possibilità di somministrare altri farmaci utilizzando questa metodica è ancora oggetto di studio. La complessità delle procedure legate

al posizionamento del sistema di infusione ed al suo mantenimento, oltre che alla somministrazione della terapia, associate alla necessità di confermare l'utilità di questo tipo di trattamento, rendono lo stesso praticabile solo da parte di Centri specializzati e, preferibilmente, nell'ambito di studi clinici controllati

6.3.2.CANCRO DEL RETTO

Come è stato già detto nel Paragrafo sulla chirurgia (vedi), il trattamento del cancro del retto richiede un approccio multidisciplinare.

La scelta delle modalità terapeutiche da impiegare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) e del timing per la loro integrazione dipende dallo stadio.

In presenza di lesioni in stadio iniziale (I stadio UICC 1997, T1-2, N0), un intervento chirurgico di resezione radicale (vedi paragrafo dedicato alla terapia chirurgica) garantisce un adeguato controllo della malattia tanto a livello locale quanto in termini di prevenzione delle ricadute a distanza. Ne deriva che lesioni in stadio pT1 o pT2 con linfonodi negativi, operate radicalmente, con escissione totale del mesoretto non necessitano di un trattamento chemioterapico o radioterapico per aumentare il controllo della malattia .

In questo stadio la radioterapia trova spazio solo quando vengano impiegate tecniche chirurgiche conservative volte a migliorare la qualità di vita preservando la funzionalità sfinteriale anche in pazienti con tumori vicini allo sfintere anale.

Un prerequisito necessario per l'applicazione di tecniche chirurgiche conservative (escissione locale) è una rigorosa selezione dei pazienti che devono avere tumori mobili, non ulcerati, di dimensioni inferiori ai 4 cm, con un grading istologico ben differenziato o moderatamente ben differen-

ziato e con una scrupolosa stadiazione clinica che abbia escluso coinvolgimento extraparietale e/o linfonodale.

In casi selezionati, dopo l'escissione locale può essere applicato lo schema che segue

PT1	basso rischio*	follow-up
	alto rischio**	radioterapia
	margini positivi	radioterapia se impossibile reintervento
pT2	indipendentemente dai fattori prognostici margini positivi	radioterapia ± chemioterapia radioterapia se impossibile reintervento

*tumore ben differenziato G1

**tumore moderatamente differenziato (G2) o scarsamente differenziato (G3) con invasione linfatica, vascolare o perineurale; istotipo mucinoso

In questa situazione clinica il ruolo della chemioterapia rimane discutibile. L'obiettivo è infatti quello di supplire ad una chirurgia volutamente meno estesa ed aggressiva associando ad un intervento chirurgico conservativo un trattamento radiante allo scopo di ottimizzare il controllo locale.

In presenza di coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (III stadio UICC 2002, pT1-4, pN+) o di sconfinamento della malattia oltre la parete del viscere (II stadio UICC 2002) con interessamento del grasso perirettale (pT3) o di organi adiacenti (pT4), è necessario un trattamento combinato multimodale che comprende resezione chirurgica, radioterapia e chemioterapia

Diversi studi clinici randomizzati hanno infatti dimostrato un vantaggio significativo, tanto in termini di sopravvivenza globale, quanto in termini di riduzione delle recidive lo-

cali, con l'impiego integrato di radioterapia e chemioterapia dopo l'intervento chirurgico rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo l'intervento o la sola radioterapia dopo l'intervento.

Diversi schemi a base di 5-fluorouracile (μ acido folinico), somministrato per 6 mesi con cicli di 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane, in associazione alla radioterapia pelvica, somministrata alla dose di 50.4 Gy in 28 frazioni giornaliere (circa 5 settimane) in concomitanza con il 3° e 4° ciclo di chemioterapia, hanno dato risultati grossolanamente sovrapponibili.

Nonostante uno studio randomizzato abbia dimostrato che la somministrazione del 5-FU in infusione continua durante il 3° e 4° ciclo, cioè in concomitanza con la radioterapia, determina una maggiore efficacia ed una migliore tollerabilità rispetto al bolo, i costi ed i disagi relativi al posizionamento di un CVC per un impiego limitato a due cicli su sei ha sostanzialmente limitato la diffusione di questo regime. Sei mesi di trattamento con 5-FU bolo associato ad acido folinico insieme alla radioterapia pelvica durante il 3° e 4° mese rimangono quindi il regime standard impiegato come trattamento adiuvante dopo la resezione di una neoplasia rettale in II o III stadio. Esiste la possibilità di utilizzare, nel corso della radioterapia, lo schema LV5FU2 (deGramont), che abbina alla somministrazione bolo di 5-FU l'infusione continua.

Le evidenze degli studi randomizzati riportati negli ultimi due anni non suffragano più l'uso della radiochemioterapia postoperatoria come prima scelta nel trattamento del cancro del retto localmente avanzato resecabile. I vari consensi europei ed expert opinion indicano il trattamento preoperatorio come di elezione per questi pazienti.

La chemioradioterapia pre-operatoria rappresenta un'alternativa emergente rispetto alla somministrazione di chemio e radioterapia dopo l'intervento. Il trattamento pre-operatorio ha avuto larga diffusione soprattutto nei paesi europei dove ha guadagnato il ruolo di standard sulla base del largo impiego clinico (livello B e C) e di uno studio randomizzato che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con la radioterapia pre-operatoria rispetto alla sola chirurgia (livello A).

I minori effetti collaterali (livello B) e la possibilità di ottenere una regressione (down-staging) del tumore che può favorire un intervento chirurgico di preservazione sfinteriale (livello A) sono i principali vantaggi di questa strategia che presuppone però una accurata stadiazione pre-trattamento con ecografia rettale per via endoscopica TAC multistrato pelvica con insufflazione dell'ampolla o RM con bobine endorettali o fast arrays.

I pazienti con tumori T3 o T4 stadiati clinicamente possono infatti essere sottoposti alla modalità combinata preoperatoria con l'intento aggiuntivo di ridurre il volume del tumore primario in modo da consentire più facilmente la conservazione dello sfintere nelle localizzazioni del retto extraperitoneale²⁸.

I regimi più comunemente impiegati nel pre-operatorio sono: un trattamento ipofrazionato a breve termine (25 Gy in 5 frazioni senza chemioterapia concomitante) ed un trattamento in 5 settimane con frazionamento convenzionale e chemioterapia concomitante (50.4 Gy in 28 frazioni in associazione con una infusione venosa protratta di 5-fluorouracile alla dose di 225 mg/mq/die per tutta la durata della radioterapia). Dopo l'intervento chirurgico è generalmente indicato un trattamento chemioterapico a base di 5-fluorouracile associato ad acido folinico per 6 o 4 mesi, a seconda che nel preoperatorio sia stata impiegata la sola radioterapia o un trattamento combinato chemioradioterapico.

La scelta della modalità di trattamento condiziona il timing dell'intervento.

L'uso della IORT (Intra Operative Radiation Therapy) è stato praticato soprattutto in pazienti con lesioni non resecabili o con recidiva pelvica. Non ci sono evidenze di risultati di tale metodica da studi randomizzati, ma solo da esperienze monoistituzionali, che hanno evidenziato un suo ruolo nel promuovere un elevato controllo locale di malattia^{18,19}. Una recente pubblicazione dell'AIRO sottolinea comunque la possibilità dell'uso della IORT nelle lesioni con alto rischio di recidiva/residuo (T4) e nelle trattamento delle recidive pelviche.

6.3.2.1. LA CHIRURGIA

Il trattamento chirurgico delle metastasi sincrone è già stato trattato nel Capitolo sulla chirurgia di elezione del tumore primitivo. Viene qui considerato, invece, il trattamento delle metastasi metacrone.

L'intervento chirurgico nella malattia avanzata trova indicazione, con intento curativo, solo in casi estremamente selezionati, caratterizzati dalla presenza di metastasi isolate resecabili (sia con tumore primitivo asportato in precedenza, sia in presenza di neoplasia primitiva asportabile in modo radicale). La sede di metastasi più frequentemente aggredibile chirurgicamente con intento radicale è il fegato.

La selezione dei pazienti tiene conto dell'età, del performance status, della percentuale di coinvolgimento epatico (le tecniche chirurgiche applicabili attualmente rendono meno determinante, entro certi limiti, il numero delle lesioni, mentre resta importante la loro sede), dell'assenza di localizzazioni al di fuori del fegato.

La resezione chirurgica delle metastasi epatiche, se radicale, può essere curativa in casi selezionati.

Altre sedi di metastasi aggredibili chirurgicamente sono il polmone e, in situazioni estremamente particolari, l'ovaio.

Il criterio guida, nei casi in cui si tende alla cura, comunque è sempre costituito dalla possibilità di ottenere l'asportazione radicale di tutte le metastasi.

Occorre tener presente che la disponibilità di tecniche ablativo non chirurgiche (ad esempio, mediante radiofrequenze) ha ampliato le indicazioni al trattamento anche a pazienti non candidati all'intervento di resezione. Inoltre, queste metodiche trovano collocazione anche in associazione all'intervento chirurgico.

Infine, il miglioramento dell'efficacia dei trattamenti farmacologici, sia sistemici sia somministrati per via locoregionale, consente di riconsiderare per l'intervento chirurgico con intento di radicalità anche una certa quota di pazienti inizialmente giudicati non operabili.

Non esistono elementi che supportano la somministrazione di chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi, così come nessun dato documenta un sicuro effetto favorevole della chemioterapia prechirurgica in caso di metastasi reseccabili alla diagnosi.

6.3.2.2.LA RADIOTERAPIA

Questo trattamento trova indicazione, con finalità palliativa, in pazienti non operabili in caso di recidive pelviche o di metastasi ossee, polmonari o encefaliche sintomatiche.

Bibliografia

- 1 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients*. NEJM 2001, 345: 1091
- 2 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med 2004 Oct 21;351:1731-40.
- 3 Bosset JF, Calais G, Mineur L et-al. *Preoperative radiotherapy (Preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5 year results of the EORTC 22921 trial* Proc ASCO, 2005, 3505.
- 4 Gerard J, Bonnetain F, Conroy O et al. *Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial*. Proc. ASCO, 2005, 3504
- 5 Ortholan C, Francois E, Thomas O, et al. *Role of Radiotherapy With Surgery for T3 and Resectable T4 Rectal Cancer: Evidence From Randomized Trials*. Dis Colon Rectum. 2006 Feb 6; [Epub ahead of print]
- 6 Valentini V, Glimelius B, Minsky BD et al. *The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for a European Consensus*. Radiother Oncol. 2005 Sep;76(3):241-50.
- 7 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med 2004; 351:1731-40)
- 8 Scottish Cancer Therapy Network and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Colorectal cancer. A National Clinical Guideline*. June 1997. <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/>
- 9 The Royal College of Surgeons of England and Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Guidelines for the management of colorectal cancer*. Jun1996. <http://www.rcseng.ac.uk>

- 10 Cohen AM, Michelassi F, Galandiuk S. *Colorectal cancer surgical practice guidelines*. The Society of Surgical Oncology 1998., USA
- 11 Song F, Glenny AM. *Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials*. Health Technol Assessment 1998; 2(7):1-107.
- 12 NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York. *The management of colorectal cancer*. Effective Health Care 1997; 3(6):1-12.
- 13 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical. *Systematic review of laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies*. Asernip/s report no.8. January 2000. The Royal Australasian College of Surgeons.
<http://www.racs.edu.au/open/asernip-s.htm>
- 14 The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Guidelines for the management of colorectal cancer*. 1999.
<http://www.fascrs.org/>
- 15 Fleshmann JW, Nelson H, Peters NR et al. *Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 1996,39,S53-58
- 16 Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D et al. *Prospective comparison of open vs laparoscopic coln surgery for carcinoma. Five years results*. Dis Colon Rectum 1996,39,S35-46
- 17 Poulin EC, Mamazza J, Schlachta CM et al. *Laparoscopic resection does not adversely affect survival curves in patients undergoing surgery for colorectal cancer*. Ann Surg 1999, 229, 487-91
- 18 Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. *Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Feb 1;37:601-14.
- 19 Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al. *Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer*. Cancer 1995 Feb 15;75:939-52.

- 20 Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.* N Engl J Med. 2004; 350:2050-9)
- 21 Nelson H, Gelber S, Sargent D et al. *Short-term quality of life outcomes following laparoscopic assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer. A randomized trial.*JAMA 2002;287,321-328
- 22 Petrowsky H, Demartines N, Rousson et al. *Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses.* Ann Surg 2004; 240: 1074-84
- 23 Basse L, Thorbol JE, Lossl K et al. *Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care.* Dis Colon Rectum 2004; 47:271-78
- 24 Anderson A, McNaught C, MacFie J, et al. *Randomized clinical trial of multimodal optimisation standard perioperative surgical care.* Br J Surg 2003; 90: 1497-504
- 25 Saba S, Wiese D, Badin J et al. *Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging.* Ann surg Oncol 2000, 7; 82-84
- 26 Laurie JA, Moertel CG, Fleming Trevet al. *Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and fluoracile.* The North Central Cancer Therapy Group and the Mayo Clin. J Clin Oncol 1989, 7, 1447-53
- 27 Moertel CG, Fleming TR, Macdonalds JS et al. *Fluoracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report.* Ann Int Med 1995, 122, 321-6
- 28 Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):51-7.

7. Anatomia patologica del Cancro del colon-retto

7. Anatomia patologica del Cancro del colon-retto

La conferma istologica della identificazione endoscopica di CCR deve essere seguita, se possibile, dall'asportazione chirurgica e dalla successiva descrizione anatomo-patologica.

ESAME MACROSCOPICO DEL REPERTO

1. Pezzo operatorio¹

- a. Specificare come è stato inviato: fresco, fissato, chiuso, aperto, e l'orientamento indicato dal chirurgo.
- b. Identificare e misurare (lunghezza e diametro) il segmento di colon resecato ed eventuali altri segmenti intestinali (ultima ansa ileale, appendice e canale anale) od organi (utero, vescica ecc.), indicando se escissi in blocco o separatamente e distinguendo:
 - colon destro, costituito da: cieco, ascendente, trasverso;
 - colon sinistro, costituito da: discendente, sigma;
 - retto, inizia alla fine del mesosigma (circa 16 cm)
- c. Descrivere la superficie esterna segnalando, ove presente, l'aspetto della sierosa;
- d. Segnalare la presenza di ostruzione, dilatazione a monte di un tratto stenotico;
- e. Segnalare la presenza di perforazioni;
- f. Aprire il segmento inviato, evitando quanto possibile

di sezionare la lesione, identificandola palpatoriamente e poi sezionando il segmento nel versante opposto alla neoplasia.

2. Tumore

- a. Localizzazione: specificando le varie sedi, la distanza da punti di repere anatomici quali la linea pettinata e la valvola ileo-ciecale;
- b. Configurazione: vegetante (polipoide o sessile), ulcerato, a placca, ad anello o a manicotto (stenosante), tipo linite plastica;
- c. Dimensioni: se possibile tre (longitudinale, trasversale, spessore), altrimenti il diametro maggiore;
- d. Distanza dai margini di resezione distale, prossimale, radiale;
- e. Livello di infiltrazione della parete, ed i rapporti con la sierosa e con altri organi o strutture asportate.

***Note:**

Neoplasie multiple devono essere singolarmente descritte. Per margine radiale (o circonferenziale o laterale) si intende nel retto il piano dei tessuti molli perirettali in cui è stata effettuata la resezione chirurgica. Un margine di resezione radiale è identificabile anche nei segmenti colici solo parzialmente rivestiti dalla sierosa peritoneale (ad esempio colon ascendente e discendente). Nei segmenti colici completamente rivestiti da sierosa si riconosce invece un margine di resezione mesiale, che è in genere a notevole distanza dalla neoplasia e di scarsa rilevanza clinica.

Può essere utile la marcatura dei margini di resezione con inchiostro di china.

In particolare si raccomanda questa procedura per la valutazione del margine radiale nei tumori rettali.

3. Colon non-carcinomatoso

Descrivere altri processi patologici eventualmente presenti, quali polipi, colite cronica, diverticoli, stenosi, ulcere.

4. Linfonodi periviscerali

Descrivere le dimensioni, il numero e l'aspetto dei linfonodi periviscerali identificati.

5. Altri organi asportati

Valutare la presenza di metastasi o di altri tipi di patologia.

CAMPIONAMENTO

1. Tumore:

- almeno tre sezioni che comprendano il livello di massima infiltrazione (con l'eventuale sierosa) e la transizione tumore/mucosa normale.

2. Margini:

- distale e prossimale solo se distano < 2.5 cm dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante).
- radiale: nel retto è necessario effettuare sempre un prelievo che comprenda la zona in cui il tumore arriva più vicino al margine di resezione; negli altri distretti solo quando l'infiltrazione tumorale si estende sino in prossimità del margine di resezione.

3. Linfonodi:

- tutti i linfonodi reperiti.

4. Altri processi patologici coloretali:

- polipi, diverticoli, anomalie mucose tipo infiammatorio cronico ecc.

5. Mucosa apparentemente sana:

- non indispensabile

6. Altri organi inviati

ESAME MICROSCOPICO

1. Tumore

A. Tipo istologico (sec.WHO 2000)².

- Adenocarcinoma, non altrimenti specificato (NAS).

- Adenocarcinoma mucoide (o mucinoso), quando la componente mucoide costituisce più del 50% del tumore. La maggior parte dei carcinomi con instabilità microsatellitare (MSI-H) appartengono a questo istotipo.
- Carcinoma a cellule ad anello con castone (disperse mucosecarnenti, signet ring cell carcinoma), quando la componente a cellule ad anello con castone costituisce più del 50% del tumore.
- Carcinoma adenosquamoso, quando sono presenti una componente adenocarcinomatosa ed una a cellule squamose. Adenocarcinoma con focali aspetti di differenziazione squamosa sono classificati come adenocarcinoma NAS.
- Carcinoma Midollare. Diffuso infiltrato linfoide del tumore, costituito da cellule scarsamente differenziate disposte in lamine o aggregati. Invariabilmente associato con lo stato genetico di instabilità microsatellitare (MSI-H), ha una buona prognosi in confronto ad altri carcinomi a scarsa differenziazione³.
- Carcinoma Indifferenziato. Manca evidenza morfologica di differenziazione della popolazione cellulare neoplastica, oltre a quella epiteliale
- Altri tipi: carcinoma a cellule fusate, carcinoma pleomorfo (a cellule giganti), coriocarcinoma, carcinoma pigmentato, carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule di Paneth, carcinoma a piccole cellule

La grande maggioranza dei carcinomi colorettali sono adenocarcinoma NAS, circa il 10% sono adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono molto rari. I carcinomi a cellule ad anello con castone ed i carcinomi a piccole cellule sono neoplasie a prognosi sfavorevole.

B. Grado di differenziazione.

Secondo i criteri di Jass gli adenocarcinoma NAS vengono classificati in:

- Ben differenziati: costituiti da ghiandole semplici o complesse regolari, con polarità nucleare conservata e nuclei di dimensioni uniformi. Recentemente è

stato proposto da Cancer Committee of the College of American Pathologists un sistema di Grading che prevede quattro stadi di differenziazione così determinati:

- GRADO 1 (Ben Differenziato): componente ghiandolare maggiore del 95%
- GRADO 2 (Moderatamente Differenziato): componente ghiandolare tra il 50 ed il 95%
- GRADO 3 (Scarsamente Differenziato): componente ghiandolare tra il 5 ed il 49%
- GRADO 4 (Indifferenziato): componente ghiandolare inferiore al 5%.

Dal momento che le indicazioni prognostiche derivano principalmente dalla individuazione della categoria degli adenocarcinoma scarsamente differenziati, è possibile utilizzare, come suggerito anche dalla WHO, una suddivisione in due sole classi: adenocarcinoma bene o moderatamente differenziati (basso grado) ed adenocarcinoma scarsamente differenziati (alto grado).

** Note:*

Quando sono presenti aree con diverso grado di differenziazione, il tumore viene classificato in base alla caratteristiche dell'area peggiore, cioè con il minor grado di differenziazione. Tuttavia, la presenza di ghiandole disorganizzate al margine di infiltrazione non comporta una classificazione di scarsa differenziazione.

Alcuni patologi non ritengono opportuno indicare il grado di differenziazione negli adenocarcinomi mucoidi. È importante comunque sottolineare che anche negli adenocarcinomi mucoidi è possibile stabilire il grado di differenziazione valutando sia le caratteristiche della componente non-mucoide che di quella mucoide. Quest'ultima viene classificata come basso grado quando costituita da accumuli di muco delimitati da epitelio colonnare mucosecerno ben organizzato e come alto grado quando composto da ag-

gregati irregolari, da piccoli gruppi o anche da singole cellule immerse nel muco, oppure quando sono presenti cellule ad anello con castone.

C. Livello di invasione (TNM, Sesta Edizione, 2002)⁴.

- pTis: cellule neoplastiche confinate entro la membrana basale ghiandolare o entro la lamina propria, senza estensione attraverso la muscularis mucosae nella sottomucosa. Corrisponde, cioè, al tessuto adenomatoso con displasia di alto grado
- pT1: Tumore che invade la sottomucosa
- pT2: Tumore che invade la muscolare propria
- pT3: Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nel tessuto adiposo o fibroadiposo pericolico o perirettale non rivestito da sierosa. (L'invasione oltre il bordo della tonaca muscolare propria potrà essere minima (< 1 mm), lieve (1-5 mm), moderata (>5-15 mm) o estesa (> 15 mm), associandosi ad ognuno di questi sottogruppi dello stadio pT3 differenti curve di evoluzione e sopravvivenza)
- pT4: Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale. Se non vi è evidenza istologica di tumore a livello di adesioni macroscopiche tra tumore ed organi adiacenti la classificazione deve essere pT3. (Particolare attenzione deve essere posta dal patologo alla individuazione della infiltrazione della sierosa peritoneale, che rappresenta un importante fattore prognostico sfavorevole)

D. Invasione vascolare⁵.

Si distingue la embolizzazione neoplastica di vasi intramurali di piccolo calibro dall'invasione di grandi vasi venosi extramurali che va attentamente ricercata perché significativa per la prognosi e predittiva del potenziale di diffusione metastatica per via ematogena

E. Tipo di crescita.

Viene classificata come:

- espansiva, quando il margine di infiltrazione tumorale è regolare, ben demarcato o solo lievemente irregolare.
- infiltrativa, quando i margini di infiltrazione sono marcatamente irregolari e non ben identificabili. Caratteristica è la presenza di elementi ghiandolari, o aggregati di cellule tumorali isolati nel tessuto adiposo periviscerale, spesso localizzati in sede periviscolare o perineurale. La crescita infiltrativa si associa a prognosi peggiore

F. Budding Tumorale⁶.

Si riferisce alla presenza, in corrispondenza del margine di invasione tumorale, di cellule tumorali isolate singolarmente nello stroma o raccolte in nidi di non più di 5 elementi (0-9 per campo con obiettivo 25x: basso grado; > 10: alto grado). È un eccellente parametro prognostico del carcinoma rettale, in termini di diffusione neoplastica locale e di sopravvivenza.

G. Infiltrazione linfocitaria peritumorale.

Si distinguono:

- infiltrazione linfocitaria al bordo di invasione tumorale. Viene classificata come marcata quando si osserva un significativo numero di linfociti ed altre cellule infiammatorie. Negli altri casi o quando è evidente solo in una parte del tumore viene classificata come moderata, scarsa o assente.
- infiltrazione linfocitaria "tipo Crohn":
 - intensa: numerosi e voluminosi aggregati linfocitari, spesso con centro germinativo, situati alla periferia del tumore, principalmente localizzati al margine esterno della tonaca muscolare.
 - lieve: occasionali aggregati linfocitari, prevalentemente di piccole dimensioni e senza centri germinativi.

- assente: aggregati linfocitari molto rari e di piccole dimensioni o completamente assenti.

Entrambi i tipi sono fattori prognostici favorevoli, purché l'infiltrazione linfocitaria sia marcata.

H. Infiltrazione perineurale

Fattore prognostico sfavorevole, molto probabilmente di rilevanza clinica inferiore a quella dei parametri istopatologici precedentemente descritti.

I. Residua componente adenomatosa

Al margine del tumore, assente o presente. Non ha significato prognostico.

J. Margini di resezione

Specificare la adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale. In particolare è fondamentale la valutazione del margine radiale nel carcinoma del retto, essendo un importante fattore predittivo di recidiva locale. Nelle neoplasie rettali è opportuno in tutti i casi riportare la distanza minima del tumore da questo margine di resezione.

2. Linfonodi Regionali

Specificare il numero di linfonodi esaminati ed il numero di linfonodi metastatici (pN0= linfonodi regionali esenti da metastasi; pN1= metastasi in 1-3 linfonodi; pN2= metastasi in 4 o più linfonodi). L'esame istologico dovrebbe comprendere almeno 12 linfonodi. Se i linfonodi sono negativi, ma il numero di linfonodi è inferiore a quello usualmente esaminato, si classifica come pN0. Un nodulo neoplastico nel tessuto adiposo pericolic o perirettale senza evidenza istologica di tessuto linforeticolare residuo viene classificato nella categoria pN come metastasi solo se il nodulo ha la forma e i margini netti di un linfonodo. Se i margini sono irregolari entra nella categoria T e anche nella categoria V (invasione venosa).

Lo stato linfonodale ha notevole importanza nella pianificazione terapeutica post-operatoria ed il numero di linfonodi metastatici è un rilevante fattore prognostico. La detezione con tecniche immunoistochimiche o molecolari di micrometastasi linfonodali non ha ancora valore prognostico definito.

3. Metastasi a Distanza (M0, M1)

Specificare gli organi interessati

4. Altri Processi Patologici Colorettali

Riportare la presenza di polipi (specificandone il tipo), se la neoplasia è insorta nel contesto di una colite ulcerosa o morbo di Crohn, o altri processi patologici di rilievo.

5. Stadiazione

L'applicazione di uno specifico sistema di stadiazione tumorale è facoltativa.

- importante che il referto fornisca dati sufficienti per l'applicazione dei sistemi di stadiazioni più utilizzati e che il sistema di stadiazione eventuale impiegato sia specificato con esattezza del patologo.
- tuttavia da rilevare la sempre più ampia diffusione del sistema di stadiazione TNM, cui si è fatto più volte riferimento, e di cui si raccomanda l'utilizzo

Criteri diagnostici minimi

Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi, cioè parametri che devono essere sempre riportati nella refertazione di resezioni chirurgiche per carcinoma del colon-retto:

- istotipo
- grado di differenziazione
- livello di infiltrazione della parete ed infiltrazione della sierosa e/o di altri organi e strutture

- adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto)
- numero di linfonodi metastatici e di linfonodi esaminati.

Altri parametri che dovrebbero essere compresi nel referto sono:

- dimensioni (diametro maggiore)
- presenza di perforazione macroscopica
- distanza dal margine di resezione prossimale o distale più vicino
- distanza dal margine di resezione radiale (nel retto)
- stadiazione patologica (TNM o altro specifica

Non vi sono attuali indicazioni per l'utilizzo di informazioni aggiuntive derivanti da marcatori genomici. Lo stato di instabilità microsatellitare (MIN), tuttavia, caratterizza, oltre al carcinoma coloretale ereditario non poliposico (HNPCC, Sindrome di Lynch), almeno il 15% dei carcinomi coloretali sporadici. Di questi tumori è accertato lo scarso potenziale metastatico ed una buona prognosi.

– pertanto auspicabile, qualora alcune caratteristiche istologiche del tumore (carcinoma midollare, adenocarcinoma muciparo con reazione linfogranulomatosa stromale)^{7,8} facciano sospettare lo stato MIN+, la detezione immunohistochimica delle proteine codificate dai geni del "mismatch repair" (MSH2, MSH6, MLH1) e, ove disponibile, la diretta valutazione del livello di instabilità microsatellitare nei loci BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250.

Bibliografia

1. Zamboni G, Lanza G, Risio M. Adenoma-Carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi. *Pathologica* 1999, 91: 286-294.
2. Hamilton SR, Aaltonen LA. *WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the digestive system.* IARC Press, Lyon 2000, Pp 103-119
3. Jessurun J, Romero GM, Manivel JC. *Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases.* *Hum Pathol* 1999, 30, 843-848
4. *TNM Classification of Malignant Tumours.* Sobin LH, Witteking Ch (Eds). Sixth Edition. Wiley-Liss, New York 2005
5. De Quay N, Cerottini JP, Albe X et al. *Prognosis in Duke,,s B colorectal carcinoma: the Jass classification revisited.* *Eur J Surg* 1999, 165: 577-592.
6. Ueno H, PriceAB, Wilkinson KH et al. *A new prognostic staging system for colorectal cancer.* *Ann Surg* 2004, 240, 832-839
7. Jessurun J, Romero GM, Manivel JC. *Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases.* *Hum Pathol* 1999, 30, 843-848.
8. Risio M, Reato G, Francia di Celle P, et al. *Microsatellite instability is associated with histological features of the tumor in nonfamilial colorectal cancer.* *Cancer Res*, 1996, 56: 5470.

8. Follow-up postchirurgico nei pazienti operati di cancro colon-retto

8. Follow-up postchirurgico nei pazienti operati di cancro colon-retto

Scopo principale dei programmi di follow-up dopo resezione curativa del cancro coloretale è il miglioramento della sopravvivenza.

Obiettivi:

- a. mediante il programma di sorveglianza identificare i pazienti con malattia recidiva per i quali possa essere instaurata una terapia curativa.
- b. diagnosticare e trattare eventuali lesioni sincrone (in particolare nei pazienti operati in condizioni di urgenza) o metacrone.

Dimensione del problema:

Circa il 70% dei pazienti operati per cancro coloretale viene sottoposto ad un intervento potenzialmente "curativo". Tutti questi soggetti sono teoricamente inseribili in un programma di follow-up.

Un tumore recidivante si osserva nel 25-42% dei casi dopo chirurgia "curativa" ed un cancro metacrono viene diagnosticato nell'1-5% dei pazienti.

Polipi adenomatosi si sviluppano nel 10-15% degli operati, nei due anni dopo l'intervento chirurgico.

La maggior parte delle recidive si osserva nei primi due anni dopo l' intervento e solo l'1-12% con un intervallo >5 anni.

Il rischio di recidiva di malattia è modificato da numerose variabili (età, sesso, stadio della lesione primitiva, familiarità, area geografica ecc.) tuttavia non esiste nessun sottogruppo escludibile "a priori" da un programma di follow-up. Infatti anche i pazienti con neoplasia di stadio I hanno un rischio di recidiva >10%.

I Biomarcatori

La determinazione periodica del CEA consente spesso l' identificazione della ripresa di malattia. Tuttavia, anche se nel 60-70% delle ricadute si rilevano livelli di CEA >10 ng/ml, va rimarcato che il 20% delle metastasi epatiche e il 50% delle recidive locali o polmonari presentano valori di CEA <5 ng/ml. Inoltre, il biomarcatore può presentare valori falsamente positivi per ragioni diverse (fumo, chemioterapia, malattie non neoplastiche, ecc).

Una elevazione del CEA, deve essere sempre confermata da una seconda determinazione eseguita entro 2-4 settimane. Se l'incremento è confermato (valore stabile o in ulteriore aumento), devono essere condotti ulteriori accertamenti diagnostici finalizzati ad identificare la sede di recidiva e/o metastasi.

Qualora gli accertamenti indotti dall'incremento del CEA fossero negativi, non è giustificato alcun trattamento in base al solo incremento del CEA. Il paziente potrà essere comunque avviato ad un follow-up più intensivo con controlli a breve termine.

Sede della Recidiva	Pazienti con recidiva a 5 anni a seconda della sede iniziale del tumore(%)		Test di Screening
Colon		Retto	
Fegato	35	30	CEA, Eko TAC Sin
Polmone	20	30	Rx torace, Sin, CEA,
Peritoneo	20	20	Sx, TAC, CEA
Retroperitoneo	15	5*	TAC, Sx, CEA,
Linfonodi Periferici	2	7*	Es obiettivo, CEA
Altro (cervello,ossa)	<5	<5	Sin, Six
Loco-regionale	15	35*	TAC pelvi, CEA, endoscopia? SOF?
CCR secondario o metacrono	3	3	SOF? Colonscopia

Tabella1. Sedi di recidiva e test di screening per cancro coloretale

CEA = Antigene Carcinoembrigenetico

TAC = Tomografia Computerizzata

SOF = Sangue Occulto Fecale

Sin = Sintomi

Sx = Scintigrafia

* = Differenza significativa ($p < 0,05$)

La determinazione del CEA dovrebbe essere interrotta dopo 5 anni dalla terapia radicale nei pazienti rimasti liberi da malattia. Infatti la bassa probabilità di ricaduta dopo tale periodo riduce di molto il valore predittivo positivo del marcatore.

Altri biomarcatori circolanti, quali il CA 19-9, sono ancora attualmente oggetto di studio e non possono essere raccomandati per impiego routinario.

Per ottenere questo scopo i pazienti sono screenati alla ricerca di una recidiva iniziale o di un secondo cancro del colon, con l'intento di sottoporli ad un altro intervento curativo. Le sedi più comuni della recidiva ed i test utilizzati per identificarla sono riportate nella Tabella 1. I test di screening sono generalmente indirizzati alle sedi di recidiva potenziale ed eseguiti ad intervalli prestabiliti, più frequentemente durante i primi 3 anni, meno in seguito.

Una recente revisione dell'argomento è stata condotta in Canada dal Gastrointestinal Cancer Disease Site Group¹ (http://www.cancercare.on.ca/access_PEBBC.htm) che ha considerato i trials randomizzati su l'argomento che riportano la sopravvivenza dei pazienti che hanno avuto un diffe-

Trial	Confronto dei programmi di follow-up	Uso CEA	Uso Test Imaging del fegato
Makela [2]	Intensivo vs. Convenzionale	SI	SI
Ohlsson [3]	Intensivo vs. Minimo	SI	No
Kjeldsen [4]	Intensivo vs. Minimo	No	No
Schoemaker [5]	Intensivo vs. Minimo	No	SI
Pietra [6]	Intensivo vs. Convenzionale	SI	SI
Secco [7]	Intensivo vs. Minimo	SI	SI

Tabella 2. Trials randomizzati sul follow-up del cancro coloretale

rente programma di follow-up dopo la chirurgia curativa. Quattro trials confrontano un follow-up intensivo ad un follow-up minimo e due confrontano il follow up intensivo ad uno convenzionale (Tabella2).

Studio, anno	Intensità del programma di follow-up	N° pazienti-randomizzati	Osservaz. mediana (mesi)	Tasso recidive (%)	N° secondo Ca colon	Tasso %reinterventi	Tasso (%)sopravviv. a 5 anni
Ohlsson 1995	minore maggiore	54 53	82	33 32		17 29	67 75
Makela 1995	minore maggiore	54 52	60	39 42		14 23	54 59
Schoemaker 1998	minore maggiore	158 167	>60	NR 5	3	NR	70 76
Kjeldsen 1997	minore maggiore	307 290	>60	26 26	7	NR	68 70
Pietra 1998	minore maggiore	103 104	>60	19 25*	0	10 65	58 73**
Secco 2002	minore maggiore	145 192	>60	53 57		16 31	48 63

Tabella 3. Risultato dei trials randomizzati sul follow-up dopo resezione del cancro coloretale.

Note: NR, non riportato. * p<0.01 ** p<0.05

La metanalisi dei risultati di questi trial randomizzati non rivela l'eterogeneità significativa ($\chi^2=4.89$; $p>0.10$) e mostra una significativa diminuzione della mortalità in favore del programma più intensivo di follow-up (OR, 0.76; LC 95% =0.62-0.95; $p=0.015$). La sopravvivenza complessiva era significativamente migliore nei pazienti con un più intensivo programma di follow-up con una differenza di rischio del 7% (LC 95% =3%-12%; $p=0.002$). Il numero di tutte le recidive era praticamente simile nei programmi con follow-up più o meno intensivo. Inoltre sono state condotte analisi per sottogruppi allo scopo di determinare se il tipo di follow-up o l'uso del CEA e dell'imaging epatico avesse un impatto sulla sopravvivenza. I valori di RR (LC 95%; p) sono riportati di seguito:

	Rischio Relativo (<i>overall</i>)	LC 95%	P
Follow-up regolare vs Follow up minimo	0,80	0,70-0,90	0,008
<i>Non</i> CEA	0,90	0,73-0,85	0,28
CEA	0,71	0,60-0,85	0,0002
<i>Non</i> Imaging epatico	0,91	0,73-1,14	0,40
Imaging epatico	0,74	0,63-0,87	0,004

Stadio I. T1,T2,N0M0v • I pazienti usualmente non dovrebbero essere inviati a centri oncologici per il follow-up • Se c'è motivo particolare per il follow-up, bisognerebbe farlo a cadenza annuale allo scopo di identificare recidive locali o comparsa di nuova neoplasia • I test includono la CS nel primo anno dopo l'intervento chirurgico; se si identificano polipi vengono asportati e la CS ripetuta dopo 1 anno; se non ci sono polipi andrà ripetuta entro 3 anni	Stadio II. T3,T4,NOMO • I pazienti ad alto rischio vanno valutati per una chemioterapia adiuvante con follow-up adeguato al tipo di terapia. • Al completamento della chemioterapia adiuvante i pazienti devono essere visti ogni 4 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni ed una volta all'anno per altri 2 anni	Stadio III. Ogni T,N1,M0v • Il follow-up di pazienti in questo stadio che ricevono terapia adiuvante dipende dagli schemi applicati. • Al completamento della chemioterapia adiuvante i pazienti devono essere visti ogni 4 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni ed una volta all'anno per altri 2 anni	Stadio IV. Ogni T,ogni N,M1 • I pazienti che ricevono chemioterapia devono essere seguiti come segue: 1. quelli con malattia valutabile/misurabile devono avere un test di imaging ogni 3 cicli. Si dovrebbe in tal modo poter valutare la risposta alla terapia. Non dovrebbe essere eseguito il CEA. Altri tests per valutare la tossicità del trattamento dipendono dal ciclo seguito. 2. quelli con malattia non valutabile/misurabile, ad esempio lesione intraddominale non visibile all'imaging, dovrebbero eseguire il CEA prima di ogni ciclo per documentare il beneficio del trattamento. Altri tests per valutare la tossicità del trattamento dipendono dal ciclo seguito. • I pazienti in trattamento palliativo o di supporto non richiedono tests ematici di routine e/o esami di imaging, a meno che consigliati dalla situazione clinica. Il follow up ed il trattamento sintomatico devono essere basati su la situazione clinica con il coinvolgimento del medico di famiglia.
--	---	---	---

Sommario delle Raccomandazioni per il follow-up post-chirurgico.

Bibliografia

1. Figueredo A, Rumble R.B., Maroun J. J. et al. (and the members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group) *Follow-up of Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer*. Practice Guideline Report #2-9, January 2004
2. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. *Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial*. Arch Surg 1995;130:1062-7.
3. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. *Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up*. Dis Colon Rectum 1995;38:619-26.
4. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. *A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer*. Br J Surg 1997;84:666-9.
5. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. *Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients*. Gastroenterology 1998;114:7-14.
6. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. *Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 1998;41:1127-33.
7. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. *Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial*. Eur J Surg Oncol 2002;28(4):418-23.

Allegati

L'ORGANIZZAZIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato i seguenti approcci per la diagnosi precoce del cancro¹:

- disponibilità di programmi di screening organizzati come mezzo per raggiungere una alta proporzione della popolazione ad alto rischio,
- inclusione della diagnosi precoce del cancro nella pratica medica di routine,
- informazione alla popolazione sull'opportunità di richiedere specifici test a intervalli regolari.

L'OMS sostiene che solo programmi organizzati di screening hanno un impatto significativo sul peso del cancro in un Paese.

Nella pratica, gli approcci più comuni adottati nel mondo per l'implementazione di screening nella popolazione sono due: i programmi organizzati di screening e il cosiddetto case finding. Essi possono essere così definiti:

Programma di screening è un programma organizzato in cui viene sistematicamente invitata tutta la popolazione in età giudicata a rischio. I soggetti testati aderiscono volontariamente. - la struttura sanitaria che inizia il contatto^{2,3}.

Case-finding è un test proposto a pazienti giudicati a rischio per età che si sono recati dal medico per problemi che possono non essere collegati con la patologia oggetto del finding. In questo caso il contatto è iniziato dal cittadino/paziente.

Rispetto alla decisione di quale approccio è più efficace o costo efficace è difficile orientarsi in quanto la letteratura difetta di studi comparativi e tanto meno di trials che ci consentano confronti quantitativi fra le due strategie. Infatti i differenti approcci presuppongono diverse organizzazioni, popolazioni, contesti fra cui fare paragoni sarebbe implausibile.

Tuttavia, alcuni elementi sono evidenziabili come differenze obiettive o molto verosimili fra i due approcci per cui se ne propone un'analisi.

Aspetti etici

Dal punto di vista degli impegni nei confronti dei cittadini i programmi di screening sono più investiti di responsabilità, in quanto "promettono" un beneficio di salute a soggetti che non hanno richiesto nulla alla struttura sanitaria⁴, nel case finding si promette al paziente solo il servizio diagnostico più tempestivo possibile^{2,3}.

L'impegno nella ricerca di qualità deve, dunque, essere massima per un programma di screening in quanto un test non efficace somministrato a una intera popolazione è più dannoso che se somministrato a singoli pazienti. In teoria quindi le garanzie di qualità, in un percorso di screening organizzato, dovrebbero essere maggiori³. Un processo di screening fortemente organizzato e controllato (dal primo test, ai richiami, alle diagnosi di secondo livello, fino all'intervento chirurgico e al follow up) è eticamente più proponibile. Tuttavia, qualora la qualità non sia assicurata nei programmi organizzati, il danno potenziale arrecato alla po-

polazione e alle strutture sanitarie è maggiore rispetto a strategie di case-finding.

Un'altra differenza di valore etico risulta dal fatto che la struttura sanitaria che propone un programma offre un processo diagnostico-terapeutico completo e garantito, mentre il medico che offre una strategia di case-finding difficilmente è in grado di controllare e quindi garantire l'intero percorso diagnostico-terapeutico.

Accessibilità ed equità

Il programma organizzato di screening coinvolge tutta la popolazione e cerca di raggiungere le persone a rischio indipendentemente dall'accesso e dalla conoscenza dei servizi sanitari. - compito preciso degli organizzatori di un programma di screening cercare di aumentare l'adesione al programma proprio in quelle fasce di popolazione più difficili da raggiungere. Essendo, comunque, l'adesione volontaria, la popolazione testata è per definizione tendenzialmente selezionata (solo le persone motivate si presentano al test).

Ancora maggiore è la selezione nel caso del case-finding, in cui presupposto per la partecipazione, oltre alla volontarietà, è l'aver avuto un contatto indipendente con un medico o una struttura sanitaria e che questi siano disposti ad applicare una strategia di prevenzione individuale. Questa popolazione può essere fortemente selezionata per essere a basso rischio (più sono frequenti i contatti con il medico, più è probabile la diagnosi precoce). Tuttavia alcuni autori⁵ sottolineano come tale popolazione, pur essendo a più basso rischio rispetto all'accesso alle cure è invece a più alto rischio rispetto alla malattia, essendo il contatto col medico o la proposta di screening, spesso dettati da una situazione di familiarità o comunque di rischio aumentato.

Adesione

Rispetto all'adesione e all'esecuzione del test da parte dei soggetti invitati, il case finding presenta il vantaggio che ad offrire il test è il medico o la struttura prescelta dal paziente, mentre nel caso del programma organizzato il sostanziale anonimato della struttura proponente può essere un fattore di ostacolo all'adesione, benchè sia ormai diffuso il richiedere una qualche forma di supporto da parte del medico di medicina generale del soggetto interessato (es. firma della lettera di invito).

Controllare e perseguire un alto livello di adesione, però, non è una caratteristica delle strategie di case-finding, mentre lo è dei programmi organizzati di screening.

Costi

Procedure di qualità non ottimale oltre che inefficaci sono dannose da un punto di vista economico. Anche in questo caso il programma di screening, attraverso il maggior controllo dell'intero processo, offre maggiori garanzie.

Tuttavia qualora la variabilità della qualità fosse simile nei due tipi di approccio, il danno economico generato da un programma organizzato sarebbe più grande rispetto a una strategia case-finding^{2,3}.

– inoltre da considerare che i costi organizzativi e di controllo dei programmi sono costi aggiuntivi, specifici dei programmi organizzati.

Efficacia e continuità assistenziale

Il programma di screening deve garantire procedure standardizzate, controlli dei processi e continuità assistenziale delle persone con diagnosi di tumore. Se tutto questo è garantito e il programma è di buona qualità, vi sono forti presupposti per l'efficacia. Anche l'approccio case-finding dovrebbe basarsi rigorosamente su linee guida e raccomanda-

zioni di buona pratica clinica, ma le varie fasi del processo non hanno la possibilità di essere controllate con la stessa accuratezza e sistematicità e la mancanza di rigore o la discontinuità possono essere il più grande punto debole di questa strategia.

Va infine ricordato che l'inizio di una strategia case-finding può impedire, ritardare o compromettere l'implementazione di programmi di screening sistematici. Infatti una strategia case-finding o di screening spontaneo (come nel caso del test per la diagnosi di carcinoma della cervice uterina) può ridurre l'adesione ai programmi organizzati.

A parte le differenze obiettive, dunque, in letteratura non sono reperibili sufficienti studi di confronto fra i due diversi approcci per lo screening. Dati quantitativi di comparazione di diversi metodi organizzativi, possono quindi essere analizzati solo attraverso i risultati di studi che si riferiscono a singoli elementi del processo organizzativo e non alle modalità di approccio nel loro complesso. Di seguito ne vengono rappresentati alcuni.

La comunicazione

Sono state sviluppate Linee Guida italiane sulla comunicazione sullo screening del tumore femminile⁶ e Linee guida europee⁷ che hanno identificato gli elementi da tenere in considerazione nella progettazione della comunicazione nelle varie fasi del processo di screening: progettazione e decisione, preparazione, avvio, realizzazione dei test, intervalli, inviti successivi, richiamo per sospetto, approfondimento diagnostico, terapia, follow up dopo la terapia, valutazione. In ognuna di queste fasi gli aspetti comunicativi sono decisivi nella salvaguardia della salute dei soggetti partecipanti allo screening. Esiste inoltre il Documento di Bertinoro⁸, messo a punto da un gruppo di operatori interessati ai temi della comunicazione negli screening che ha come scopo l'apertura del dibattito sul tema. A tali Linee guida si rimanda per gli approfondimenti.

Il problema dell'informazione è cruciale per quanto riguarda il consenso informato. Infatti poiché ogni procedura di screening comporta una combinazione di benefici e danni, si ritiene che i pazienti debbano essere accuratamente informati circa i rischi prima di dare il loro consenso ad aderire⁹. Se infatti la valutazione del bilancio fra rischi e benefici è soggetta al giudizio individuale, questo giudizio è stato spesso affidato agli operatori e non ai pazienti stessi¹⁰.

Quando però nel corso di un programma di screening si individua un caso di tumore, l'informazione assume altri aspetti. Secondo le linee guida australiane¹¹ essa dovrebbe includere:

- cause e gravità della malattia;
- approccio proposto per la diagnosi e il trattamento, inclusi i benefici attesi, il processo utilizzato, i comuni effetti collaterali, se il trattamento è standard o sperimentale e chi lo eseguirà;
- le conseguenze verosimili della scelta di uno specifico trattamento o di non trattamento;
- i tempi e i costi;
- gli effetti del cancro e della sua terapia sui rapporti interpersonali e sessuali;
- le tipiche reazioni emotive;
- l'estetica dopo l'intervento chirurgico;
- come ottenere speciali strumenti come le attrezzature necessarie per i colostomizzati o le parrucche;
- le modalità di autorizzazione a benefici e servizi come i sussidi per gli spostamenti e le protesi;
- l'accesso ai servizi di informazione sulla propria malattia.

La compliance

La misura in cui lo screening impatta sulla mortalità da cancro del colon retto non dipende solo dalla sensibilità e dalla specificità del test, ma anche dalla proporzione di individui che partecipano allo screening. Molti autori stressano l'importanza dell'alta partecipazione ai programmi di screening

nell'assicurare efficacia sia sugli esiti di salute che in termini economici^{2,3,12,13}.

Perché un programma di screening sia costo-efficace ed abbia un impatto di popolazione nella riduzione della mortalità e morbidità, è necessario che la proporzione di persone invitate che rispondono sia elevata. D'altro canto si discute se l'adesione in sé senza un effettivo consenso informato sia desiderabile^{14,15,9}.

Inoltre occorre considerare il fatto che la compliance tende a scendere nei round di screening successivi ed è quindi da perseguire costantemente nel corso del tempo e non solo in occasione del primo round di screening^{5,16}.

I fattori che possono influenzare la compliance sono molti ed eterogenei fra loro. Di seguito vengono riportate le indicazioni di letteratura per alcune componenti della compliance.

Fattori socio demografici e psicosociali

L'età nello screening del colon retto sembra influire. L'età di massima compliance è 70 anni¹⁷.

Tassi più alti di adesione al FOBT sono stati riscontrati fra le donne rispetto agli uomini^{18,19}.

– stata anche descritta un'associazione fra livello di educazione e partecipazione agli screening²⁰.

Una storia familiare di cancro del colon è stata descritta come associata a una maggior adesione^{20,21}.

Alcuni studi dimostrano che la preoccupazione nei confronti della malattia è un fattore che favorisce l'adesione. Maggiore è la percezione di un proprio rischio, maggiore è il livello di adesione agli screening²⁰. Se una tale percezione è accompagnata anche dalla convinzione dell'efficacia della prevenzione la compliance aumenta²².

La conoscenza dell'esistenza e del significato dello screening è altresì positivamente associata all'adesione¹³.

Fattori legati alle procedure

L'esistenza di servizi dedicati e di programmi organizzati favorisce la compliance soprattutto nei soggetti di più basso livello socio economico²³.

La semplificazione delle procedure sembra favorire l'adesione²⁴.

Il setting può contare molto. Ad esempio il setting più clinico della colonscopia può disincentivare rispetto al FOBT che può essere fatto in casa.

Accettabilità del test

Il FOBT è il test meno invasivo e in linea generale meglio accettato. Tuttavia ci sono ovvie barriere quali il dover maneggiare le feci, i problemi logistici legati all'ottenere e al restituire il test. La sgradevolezza delle procedure è stata spesso indicata come motivo di non adesione^{25,26}.

Il numero di giorni in cui effettuare il test è stato indicato come problema per l'adesione¹³ come anche le restrizioni dietetiche, anche se una metanalisi²⁷ non ha trovato differenze fra test con e senza restrizione dietetica, mentre uno studio italiano²⁸ ha mostrato un ruolo indipendente del test immunochimico rispetto a quello al guaiaco nel determinare una miglior compliance.

La partecipazione in caso di test con sigmoidoscopia riportata in letteratura varia dal 12 al 75%¹³.

Imbarazzo, disagio e dolore possono influenzare l'accettabilità^{21,29,30}.

La partecipazione al test di screening tramite colonscopia varia in letteratura fra il 29 e il 75%³¹ Ma il numero di studi è assai basso.

Modalità di invito

La letteratura è abbastanza concorde nel definire l'efficacia della lettera di invito nel favorire l'adesione in vari tipi di screening^{32,33}. Una review di 28 studi²⁴ confronta le lettere di invito verso altri tipi di lettere, nessuna lettera o procedura standard. La lettera di invito è più efficace del controllo in 5/8 studi sul pap test (in 3 studi non è significativo). In 3/8 studi nella mammografia (nei rimanenti non è significativo).

La lettera firmata dal medico di medicina generale è più efficace dei controlli per il pap-test, la mammografia e la sigmoidoscopia^{24,34,35}.

Le lettere personalizzate risultano migliori delle lettere standard nell'incoraggiare la partecipazione al programma di screening²⁴.

Vi sono evidenze^{24,33} sul fatto che fornire un appuntamento prefissato (con una data e orario preciso) è più efficace del generico invito a concordare un appuntamento: RR 1.81 (1.22-2.69); RR 3.72 (1.77-7.80) o dell'appuntamento flessibile (lasciando al paziente la scelta dell'ora e del giorno) in tutti i diversi tipi di screening considerati.

In uno studio italiano una lettera del medico di medicina generale con un appuntamento prefissato migliora del 40% la compliance³¹ rispetto a una generica lettera a contattare il centro e del 14% rispetto ad una lettera analoga ma firmata dal coordinatore del progetto.

Le telefonate sembrano efficaci, se comparate verso nessun intervento, per mammografia e pap test^{24,32,33}.

In uno studio spagnolo³⁶ la consegna a domicilio di una lettera di invito ad effettuare il test accompagnata da un kit per la raccolta delle feci è risultato più efficace della spedizione postale dello stesso materiale (57.7% vs 36.5%; $p < 0.005$).

Modalità di rinforzo

Rinforzi di vario genere (telefonate, cartoline ecc.) dopo il primo invito sono stati valutati in 10 studi²⁴. Solo in 5 studi venivano riportati i RR ed in 3 mostravano un effetto significativo. Le lettere di invito, più telefonate hanno altresì dimostrato efficacia (OR verso controllo 2.53 (2.02 - 3.18)³⁷⁻³⁹.

In uno studio americano⁴⁰ l'invio di promemoria per incoraggiare l'uso del test per il sangue occulto nelle feci 2 settimane prima dell'appuntamento aumenta nettamente la probabilità di rispettare l'appuntamento.

In programmi che prevedevano l'invio a domicilio del FOBT, una buona strategia per i non rispondenti è risultata essere l'invio di lettere e telefonate di sollecito^{20,41}.

Secondo uno studio italiano il coinvolgimento del medico di medicina generale (aderente volontariamente) nell'invio della lettera, nella fornitura e nella restituzione del kit per il test sul sangue occulto favorisce la compliance RR 3.4 (3.1-3.7)⁴². Tale coinvolgimento dà migliori risultati se il medico fornisce raccomandazioni corrette rispetto allo screening e se i medici hanno una media di visite di meno di 25 pazienti al giorno.

Efficace è anche risultata la cura degli aspetti logistici per il follow up dei positivi, quali l'organizzazione del viaggio e del soggiorno per chi viene da lontano.

Il ruolo dei gruppi di advocacy è anche fondamentale, si è visto che ad esempio per le malattie cardiovascolari o per lo

screening mammografico l'atteggiamento favorevole dell'ambiente sociale è determinante.

Informazione/Educazione

Gli interventi condotti tramite i mass media sono molto discussi. Uno studio canadese⁴³ riporta il successo di questi interventi nel migliorare l'adesione allo screening del tumore della cervice se affiancato da altri interventi su gruppi di donne o operatori sanitari.

Provvedere a fornire informazioni sui rischi o sulla gravità del CRC^{44,45} migliora l'adesione al FOBT da parte dei pazienti. In Harris in cui parenti di primo grado dei pazienti affetti da tumore coloretale venivano arruolati attraverso il medico di medicina generale, l'inclusione di pamphlet con la spiegazione dei rischi aumentava la percentuale di adesione 18% verso 4% nel gruppo di controllo. Lipkus che riporta in questo studio un pilota di uno studio più ampio trova che i pazienti cui erano state date informazioni sulla gravità (e non sui rischi) si erano sottoposti a FOBT più di chi non aveva ricevuto nessuna informazione OR 1.9 (IC 95% 1.5-27.3). I risultati dello studio completo⁴⁶ però non confermano tale risultato. Del resto anche in uno studio italiano³⁴ non si individua un ruolo delle informazioni sui benefici dello screening nell'adesione.

Di converso l'informazione relativa ai rischi legati al test non gioca un ruolo chiaro. Infatti, in uno studio americano su anziani invitati a praticare lo screening per il cancro della prostata⁴⁷, si è mostrato che la consapevolezza della sensibilità e della specificità del test nonché dei rischi collegati non incide sulla compliance.

Interventi educativi e multicomponenti

In uno studio di Technology assessment²⁴ gli interventi educativi fortemente mirati e interventi multicomponenti di comunità sono definiti efficaci nel miglioramento della compliance²⁴.

I soli materiali informativi, le conferenze e il counselling individuale si sono dimostrati di limitata efficacia^{24,48}.

In generale i contatti diretti sembrano avere maggiore successo dei contatti indiretti nello screening del tumore del seno⁴⁹, sia sulla popolazione generale che sui non rispondenti a programmi di screening.

I

A

Le raccomandazioni fatte dal medico curante sono state descritte in alcuni studi come un potente fattore di adesione^{21,30,50}. Se la raccomandazione è accompagnata dalla spiegazione della sua importanza è ancora più efficace³⁰.

Interventi sui medici

Interventi sui medici come pro memoria, audit condotti sulla casistica, e feed back si sono dimostrati efficaci nel migliorare le indicazioni dei medici ai loro pazienti per l'effettuazione degli esami di screening²⁴. Gli interventi sui medici sono più efficaci se combinati a quelli sui pazienti²⁴.

Raccomandazioni

~ molto difficile sintetizzare i risultati degli studi poiché effettuati su popolazioni e contesti culturali molto diversi, con interventi difficilmente descrivibili (ad esempio per gli interventi informativi ed educativi bisognerebbe analizzare in dettaglio le parole con il peso che esse hanno in uno specifico contesto culturale) ed esiti molto diversi. Una recente pubblicazione⁵¹ sulle revisioni sistematiche in ambito psicosociale, infatti, raccomanda di stratificare i risultati tenendo conto dei contesti culturali.

Considerando la eterogeneità dei risultati degli studi nei diversi contesti, si può affermare che esiste un notevole bisogno di ricerca nel contesto italiano che possa costruire riferimenti più solidi.

Con questa premessa si riportano i suggerimenti derivati dalla letteratura disponibile.

- Pianificare un programma di screening organizzato e prevedere la disponibilità di un servizio dedicato. VI B
- Informare adeguatamente la popolazione dell'esistenza del programma di screening. VI B
- Curare in modo particolare l'informazione e tutti gli altri mezzi per favorire l'adesione nelle fasce di popolazione socio economicamente svantaggiate.
- Coinvolgere la comunità e i gruppi di advocacy perché l'ambiente sociale sia favorevole e incoraggi la popolazione ad aderire allo screening.
- Invitare con una lettera personalizzata i singoli soggetti inclusi nel programma. I A
- Indicare nella lettera appuntamenti fissi (sono più efficaci di quelli flessibili). I A
- Se il contesto è favorevole la firma del medico di famiglia sulla lettera di invito può essere un elemento utile (pur essendo l'entità di tale vantaggio molto dipendente dal contesto, la firma del medico di famiglia sulla lettera consente un miglior risultato di compliance con uno sforzo organizzativo relativamente modesto). II A
- Informare in modo completo i soggetti coinvolti, ricordando in particolare che l'informazione sui rischi della malattia se non diagnosticata precocemente può migliorare l'adesione soprattutto delle persone di peggiore condizione socio economica. III C
- Effettuare rinforzi a breve distanza dall'appuntamento quali le telefonate o altri tipi di promemoria per aumentare la compliance. I C
- Limitare i costi per interventi di efficacia non dimostrata. I materiali stampati divulgativi, ad esempio, hanno una efficacia limitata, così come interventi di tipo educativo condotti su gruppi e/o su individui. L'uso di tali strumenti andrebbe quindi fatto con la dovuta parsimonia. Si tenga però presente che quanto affermato deriva dagli studi

reperibili in letteratura, diversi contesti e diverse organizzazioni dei medesimi interventi potrebbero avere esiti migliori.

- Effettuare, qualora le risorse lo permettano, counselling telefonico o diretto per migliorare l'adesione.
- Attuare interventi combinati (ad es. lettera + telefonata) verso chi non si presenta al primo invito ed in particolare i più anziani.
- Recapitare a casa del soggetto il kit per il FOBT può aumentare l'adesione in questo specifico tipo di screening, anche se è un intervento che può aumentare sensibilmente i costi. Il coinvolgimento del medico di medicina generale (aderente volontariamente) nell' invio della lettera, nella fornitura e nella restituzione del kit per il test sul sangue occulto favorisce la compliance. Occorre però considerare l'impegno organizzativo e i livelli di collaborazione dei medici che questo approccio comporta. Per i non rispondenti occorre effettuare solleciti tramite lettere e telefonate.
- Coinvolgere i medici nelle raccomandazioni ad effettuare il test e nelle informazioni alla popolazione.
- Ottenere il consenso informato dei soggetti in modo da rendere autonoma e consapevole la loro scelta di sottoporsi al test.
- In caso di uso di un test per la ricerca di sangue occulto fecale che preveda restrizioni dietetiche, considerare che la compliance può migliorare se le restrizioni dietetiche si prescrivono solo ai casi positivi, che dovranno quindi ripetere il test.
- Qualora si registri una proporzione di aderenti eccessivamente bassa, pur avendo messo in pratica tutte le raccomandazioni sulla compliance, considerare un cambio di approccio (es. uso del FOBT al posto della rettosigmoido o della colonscopia o viceversa).

Bibliografia

1. World Health Organization. *National Cancer Control Programs. Policies and Managerial Guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1995.
2. Sackett D, Holland W. *Controversy in the detection of the disease* The Lancet 1975;2:357-359
3. Holland W. *Case-finding* J med Screen 1996; 3(2):111
4. McNeal J, O'Brien P. *Screening, case-finding and evidence-based guidelines*. Med J Aust 1999 Oct 4; 171(7):344-345
5. Winawer SJ, Kerner JF. *Sigmoidoscopy: case finding versus screening*. Gastroenterology 1988 Aug; 95(2):527-530
6. *Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di Linee guida*. Regione Emilia-Romagna. DOSSIER 33 febbraio 1997
7. Europe against Cancer Programme - the Eufec project *European Guidelines for quality assurance of breast cancer screening and diagnosis*, 4th edition
8. *La Comunicazione negli screening*: Documento di Bertinoro in Osservatorio Nazionale per la prevenzione dei tumori femminili. Secondo rapporto
9. Austoker J. Gaining informed consent for screening. It is difficult but many misconceptions need to be undone. BMJ 1999; 319 (7212) : 722-3.
10. Thornton H. *Patients' understanding of risk*. BMJ 2003; 327 (7417) : 693-4.
11. National Health and medical research Council *The prevention early detection and management of colorectal cancer Clinical Practice Guidelines* Commonwealth of Australia, 1999
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network *Management of Colorectal Cancer A national clinical guideline*, 2003

13. National Health Committee (New Zealand) *Population screening for colorectal cancer - Working party on screening for colorectal cancer*, 1997
14. Bekker H, Thornton JG, Airey CM, et al. *Informed decision making: an annotated bibliography and systematic review*. Health Technol Assess 1999; 3 (1) 1- 156
15. Raffle AE. *Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice?* Health Expect 2001; 4 (2) : 92-8.
16. Lieberman D. *How to screen for colon cancer*. Annu. Rev. Medicine, 1998, 49:163-72
17. Thomas W, White CM, Mah J, et al. *Longitudinal compliance with annual screening for fecal occult blood*. Am J Epidemiol 1995; 142:176-82
18. Lindholm E, Berglund B, Kewenter J, Haglund E. *Worry associated with screening for colorectal carcinomas*. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 238- 45
19. Hart AR, Barone TL, Gay SP, et al. *The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England*. J Epidemiol Comm Hlth 1997; 51: 187-91
20. Vernon SW. *Participation in colorectal cancer screening: a review*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1406-22
21. Harris MA, Byles JE. *A survey of screening compliance among first degree relatives of people with colon cancer in New South Wales*. J Med Screening 1997; 4: 29-34
22. Codori AM. *Health Beliefs and endoscopic screening for colorectal cancer: potential for cancer prevention*. Preventive Medicine, 2001
23. O'Malley AS. *Adherence of low income women to cancer screening recommendations. The roles of primary care*. J Gen Intern Med 2002
24. Jepson R, Clegg A, Forbes C, et al. *The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review*. Health Technol Assess 2000; 4 (14) : 1-133.

25. Hynam KA, Hart AR, Gay SP. *Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England.* J Epidemiol Comm Hlth 1995; 49: 84-6.
26. Lindholm E, Berglund B, Haglund E, Kewenter J. *Factors associated with participation in screening for colorectal cancer with faecal occult blood testing.* Scand J Gastroenterol 1995; 30: 171-6.
27. Pignone M. *Meta-analysis of Dietary Restriction during fecal occult blood testing.* Effective Clinical Practice, 2001
28. Antonio Federici, Paolo Giorgi Rossi, Piero Borgia et al. *The immunochemical Faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial.* Journal of Medical Screening 2005; 12 (2): 83 - 88.
29. McCarthy BD, Moskowitz MA. *Screening flexible sigmoidoscopy: patient attitudes and compliance.* J Gen Intern Med 1993; 8: 120-5.
30. Kelly RB, Shank JC. *Adherence to screening flexible sigmoidoscopy in asymptomatic patients.* Med Care 1992; 30: 1029-42.
31. Hahn DL. *Feasibility of sigmoidoscopic screening for bowel cancer in a primary care setting.* J Am Bd Fam Pract 1989; 2: 25-9.
32. Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, et al. *Strategies for increasing women participation in community breast cancer screening.* Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD002943. Review.
33. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. *Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening.* The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3.
34. Segnan N. *Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies.* Tumori 1997

35. Corbett M. *Colonoscopy screening for colorectal cancer: the outcomes of two recruitment methods*. MJA 2004
36. Courtier R, Casamitjana M, Macià F, et al. *Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population*. European journal of cancer prevention 2002; 11 (3) : 209-13.
37. Bodiya A, Vorias D, Dickson HA. *Does telephone contact with a physician's office staff improve mammogram screening rates?* Family Medicine 1999;31:324-6.
38. Janz NK, Schottenfeld D, Doerr KM, et al. *A two-step intervention of increase mammography among women aged 65 and older*. Am J Public Health 1997;87:1683-6.
39. Lantz PM, Stencil D, Lippert MT, et al. *Breast and cervical cancer screening in a low-income managed care sample: The efficacy of physician letters and phone calls*. Am J Public Health 1995;85:834-836.
40. Goldberg D, Schiff GD, McNutt R, et al. *Mailings timed to patients' appointments: a controlled trial of fecal occult blood test cards*. Am J Prev Med. 2004 Jun;26(5):431-5.
41. Australian Health Technology Advisory Committee. *Colorectal Cancer Screening*. Canberra Australian Government Printing Service, 1997.
42. Giorgi Rossi P, Federici A, Bartolozzi F, et al. *Trying to improve the compliance to colorectal cancer screening: a complex study design for a complex planning question*.
43. Black ME. *A systematic literature Review of the Effectiveness of Community based strategies to increase cervical cancer screening*. Revue canadienne de Santé Publique. Oct 2002
44. Harris MA, Byles JE, Cockburn J, D'Este C *A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening*. Australian and New Zealand journal of public health 2000; 24 (4) : 441-3.
45. Lipkus IM, Green LG, Marcus A. *Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening inten-*

- tions and behaviors. Journal of health communication 2003; 8 (3) : 213-28.
46. Lipkus IM, Skinner CS, Dement J, et al. *Increasing colorectal cancer screening among individuals in the carpentry trade: test of risk communication interventions*. Preventive Medicine 2005; 40 (5) 489-501
47. Shapira MM. *The effect of an illustrated pamphlet decision aid on the use of prostate cancer screening test*. The Journal of Family practice May 2000 vol 49 n.5
48. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Davey HM. Can personal health record booklets improve cancer screening behaviors? Am J Prev Med. 2002 Jan; 22(1): 15-22
49. Kris Denhaerynck, Emmanuel Lesaffre, Jo Baele, Kaat et al. *Mammography Screening Attendance. Meta-Analysis of the Effect of Direct-Contact Invitation*. Am J Prev Med 2003; 25 (3) : 195-203.
50. Myers RE, Trock BJ, Lerman C, et al. *Adherence to colorectal cancer screening in an HMO population*. Prev Med 1990; 19: 502-14.
51. Petticrew M, Roberts H. *Systematic Reviews in the Social Sciences. A Practical Guide*. Blackwell Publishing, Oxford 2006

Allegato 2

SISTEMA INFORMATIVO PER GLI SCREENING: CRITERI DI BUONA QUALITÀ

Principi generali

Il sistema informativo (SI) è costituito da un complesso d'attività che comprende la produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle informazioni che riguardano lo stato di salute della popolazione, ma affinché queste informazioni siano rilevanti bisogna assicurare dei dati completi ed omogenei.

Il Sistema Informativo è, quindi, lo strumento indispensabile per la raccolta dei dati necessari per la valutazione del raggiungimento degli obiettivi e degli standard prefissati di un programma di screening. Tramite i dati raccolti, infatti, sarà possibile costruire degli indicatori di processo e degli indicatori intermedi di risultato dei programmi in atto e verificare la rispondenza agli standard prefissati.

In considerazione dell'autonomia gestionale delle AUSL, è fondamentale assicurare la confrontabilità dei dati. - pertanto essenziale che le varie Regioni garantiscano l'adozione di procedure regionali uniformi; sarebbe inoltre opportuno garantire la confrontabilità dei diversi programmi di screening regionali.

Condizione essenziale per una buona qualità dei dati è la disponibilità di un software adeguato. L'adeguatezza del SI riguarda la sua struttura ma anche la sua manutenzione; a tale riguardo è fondamentale che i contratti d'acquisto (qualora l'acquisizione dei SI sia esternalizzata) prevedano clausole esplicite di manutenzione ed aggiornamento.

Funzioni del Sistema Informativo

1. Il Sistema informativo per lo screening è finalizzato alla valutazione di processo e di risultato dei diversi programmi locali. Le ASL, sulla base delle diverse esigenze organizzative, adottano programmi informatici per la gestione e per la valutazione locale dei programmi di screening mediante i quali possono raccogliere anche dati ulteriori oltre a quelli richiesti dai Sistemi informativi regionali. I SI devono permettere la valutazione dei seguenti parametri:
 - a. rispondenza degli indicatori agli standard di attività previsti.
 - b. controllo delle procedure "critiche".
 - c. uso delle risorse e rapporto tra risorse impiegate e volume di attività svolta.
 - d. efficienza dei servizi.
2. il SI fornisce la base dati che consente l'accesso al finanziamento, in funzione dei risultati dell'attività effettivamente svolta.

Soggetti coinvolti

Nella definizione di un SI devono essere chiaramente identificati:

1. Il Responsabile del Sistema Informativo
2. Il Responsabile Informatico
3. Referente di struttura. Poiché il programma di screening si svolge in più fasi e luoghi e coinvolge più figure, devono essere portate a conoscenza di tutti gli operatori valenze e finalità del sistema informativo e deve essere identificato all'interno di ogni struttura un referente che curi la

corretta gestione del sistema informativo in quella sede. Ciò è particolarmente importante nel caso in cui l'ASL si avvalga della collaborazione di enti esterni.

Possono essere praticati altri percorsi organizzativi, ma è strettamente necessario che i vari passaggi del processo di screening siano attentamente controllati e valutati. Ad esempio possono essere costituiti in ogni Azienda Sanitaria Locale dei Comitati di controllo e monitoraggio delle attività di screening rivolte alla popolazione a medio rischio. Si può prevedere la costituzione per ogni ASL di un Comitato tecnico/clinico e di un Comitato organizzativo/valutativo. Ciascun Comitato dovrà essere diretto da un Responsabile. Si può prevedere inoltre, a livello Regionale, la costituzione di due Comitati corrispondenti (tecnico/clinico e organizzativo/valutativo), con due Responsabili, con il compito di monitorare i programmi di screening aziendali e di stilare un rapporto annuale sul loro stato di attuazione.

Valutazioni di efficacia

Ogni SI dovrà essere in grado di raccogliere tutte le informazioni utili alla stadiazione e classificazione delle lesioni riscontrate (Polipi ademomatosi e cancro).

Ogni programma di screening dovrà essere in grado di raccogliere tutte le lesioni neoplastiche insorte nei soggetti sottoposti a screening compresi i carcinomi coloretali (CCR) insorti in soggetti negativi al test di screening o al test di approfondimento (falsi negativi/cancro d'intervallo). La quantificazione e la valutazione di questi fornisce il miglior indicatore della qualità del programma di screening.

Inoltre è utile anche raccogliere informazioni sull'occorrenza dei CCR nella popolazione invitata che non si è presentata all'esame, al fine di valutare eventuali selezioni nell'accesso al programma.

Per fare questo occorre disporre o attivare un sistema di rilevazione universale dei CCR che insorgono nella popolazione residente nell' area oggetto del programma di screening.

Nelle varie situazioni geografiche si potranno verificare una delle seguenti tre situazioni:

a) Lo screening si svolge in un'area coperta da Registro Tumori;

La prima situazione è idealmente migliore in quanto i Registri Tumori sono organismi attivamente impegnati nella registrazione universale di tutti i casi di neoplasia in una determinata area geografica per cui la completezza e la qualità dell'informazione è assicurata. Infatti la raccolta dati è soggetta a controlli di qualità standardizzata secondo criteri definiti a livello internazionale. Bisogna però tenere conto che in genere i Registri Tumori forniscono i dati di incidenza in un determinato anno con un ritardo medio di 2-3 anni. Tale ritardo è dovuto sostanzialmente ai controlli qualitativi che i Registri devono fare una volta raccolti tutti i casi. Tale lag temporale è tuttavia un problema per le finalità della valutazione di un programma di screening. In questa situazione si raccomanda che il programma di screening si metta in diretto contatto con il locale Registro Tumori e si determinino le procedure (rispettose della legge sulla privacy) per la fornitura "rapida" di una lista grezza dei casi di CCR occorrenti in un determinato anno con tutte le informazioni disponibili (o la disponibilità a consultare il materiale) su stadio, grading, trattamento. Se una serie di informazioni sono carenti si potrà effettuare una ricerca attiva presso gli istituti di degenza.

b) Attivazione di un registro di patologia (Registrazione in parallelo);

Viene costituito un archivio di patologia che utilizza le stesse fonti, gli stessi criteri e le stesse modalità di verifi-

ca dei Registri Tumori (vedi documento delle Associazioni Italiane dei Registri Tumori).

I vantaggi di questo tipo di archiviazione sono che la registrazione è potenzialmente completa e immediata e inoltre vi è la possibilità di raccogliere tutte le informazioni necessarie. I limiti consistono nel fatto che è una modalità complicata se esistono sul territorio molti servizi di diagnosi e cura e ancor di più se esiste una forte migrazione sanitaria. Complessivamente è una procedura che richiede un discreto impiego di risorse.

c) Costruzione di un registro degli screening basato sulle Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO) (Registrazione in serie).

Con questa ultima modalità si utilizzano le diagnosi ospedaliere di dimissione (SDO).

L'ipotesi di lavoro è quella di costruire un archivio, rispettivamente, dei CCR occorsi nella popolazione sottoposta a screening, o di tutta la popolazione invitata mediante l'incrocio di questi nominativi con SDO regionali. Per facilitare l'incrocio si può ridurre il numero delle SDO selezionando sole le diagnosi o le procedure terapeutiche attinenti al CRC. Una ulteriore selezione potrà avvenire eliminando le fasce di età non di interesse per lo screening. Per i nominativi che risulteranno incrociati, si opererà un recupero attivo delle informazioni necessarie presso le sedi di ricovero (individuabili dalle SDO). Questa procedura è particolarmente attraente in quanto permette, attraverso una serie di procedure automatiche di restringere il campo di ricerca attiva su un numero assai limitato di nominativi e dunque richiede un relativamente basso impiego di risorse.

Le prime sperimentazioni con questa modalità di raccolta hanno dimostrato come si possa raggiungere una sensibilità relativa (rispetto alla raccolta da Registro tumori) pari al 95%. I casi che si perdono sono dovuti, probabilmente in gran parte a errori di registrazione.

Tecnologie

Le soluzioni tecnologiche da adottare per sviluppare SI in grado di supportare i modelli organizzativi degli screening sono volte allo sviluppo di una architettura informativa che integri il più possibile le professionalità dei vari operatori coinvolti.

Lo sviluppo di un sistema web-based, ossia un sistema centralizzato appoggiato sulla rete Internet e un browser come software di interfaccia per l'utenza, garantisce l'integrazione degli operatori coinvolti nel profilo assistenziale, dislocati su tutto il territorio.

In questo modo tutti gli utenti possono arricchire un unico database centralizzato fornendo le informazioni necessarie alla costruzione dell'iter di screening dei soggetti coinvolti dai programmi.

Procedure

Devono essere emanate procedure regionali di gestione dei sistemi informativi. In queste procedure devono essere considerati i seguenti aspetti:

1. Obiettivi specifici del SI
2. Procedure per l'acquisizione delle informazioni relative ai seguenti punti:
 - Definizione ed archivio della popolazione bersaglio
 - Criteri di esclusione dal programma
 - Criteri di chiamata
 - Programmazione degli inviti
 - Spedizione degli inviti - Gestione degli inviti ritornati
 - Passaggi di screening
 - Presenza all'appuntamento
 - Modifica dell'appuntamento
 - Programmazione dei solleciti
 - Accoglienza del soggetto target
 - Test di I livello
 - Refertazione

- Comunicazione di esito del test
- Ripetizione del test perché tecnicamente inadeguato
- Accertamenti di II livello
- Chiusura del passaggio di screening
- Indicazione di trattamento
- Prenotazione del luogo del ricovero
- Diagnosi e stadiazione post trattamento

Su tutti questi oggetti ogni programma di screening deve produrre idonei rapporti informativi per il monitoraggio del programma e per i livelli regionali di valutazione.

3. Gestione del Sistema informativo dello screening

- Lista delle variabili identificative
- Lista delle variabili informative
- Denominazione del file
- Descrizione del Tracciato record del/dei file
- Legenda dei simboli del tracciato record

4. Modalità di chiusura dei record

5. Principali condizioni che devono essere rispettate nell'inserimento dei dati nel tracciato record.

Allegato 3

RACCOMANDAZIONI PER IL MEDICO CURANTE PER UNA ACCURATA ANAMNESI DI RISCHIO

Domande da sottoporre al paziente per la valutazione del rischio di CCR:

Nella Sua famiglia ci sono stati casi di tumore del colon-retto?

- Se Sì:
 - quanti familiari?
 - grado di parentela?
 - età alla diagnosi?
 - ci sono in famiglia casi di tumori extra-intestinali (Utero, Ovaio,...)?

Le è stato mai diagnosticato un polipo nel colon-retto?

- Se Sì:
 - quanti?
 - istologia?

- affetto da Malattia Infiammatoria Cronica (M. Crohn, Retto-Colite Ulcerosa)?

- Se Sì:
 - da quanti anni?
 - che estensione ha la malattia?

Ha una storia personale di tumore del colon-retto?

- Se Sì:
 - età alla diagnosi?

PER IL MEDICO CURANTE

Valutazione storia familiare

- *Storia Familiare per cancro coloretale*
 - Età di insorgenza
 - Grado di parentela
 - Numero di parenti affetti
 - Eventuale presenza di tumori multipli
 - Sindromi note all'interno della famiglia (Poliposi Familiare, Cancro ereditario non poliposico, Peutz-Jaeghers, Poliposi giovanile)
 - Presenza in famiglia di malformazioni quali osteomi mandibolari, iperpigmentazione retinica, cisti desmoidi, pigmentazione muco-cutanea, pigmentazione degli organi genitali
- *Storia Familiare per tumori dell'apparato digerente (In particolare Stomaco, Intestino tenue, Pancreas)*
 - Età di insorgenza
 - Grado di parentela
 - Numero di parenti affetti
 - Eventuale presenza di tumori multipli
- *Storia Familiare per tumori dell'apparato genito-urinario (Endometrio, Ovaio, Testicolo, Vescica, Uretere)*
 - Età di insorgenza
 - Grado di parentela
 - Numero di parenti affetti
 - Eventuale presenza di tumori multipli

- *Storia Familiare per tumori di qualsiasi insorgenza ad esordio in età inferiore ai 40 anni*
- *Storia Familiare di primo grado per Polipi Adenomatosi del colon-retto*

Valutazione storia personale

- *Storia Personale di cancro coloretale*
 - Età di insorgenza
 - Stadiazione
 - Presenza di Tumori multipli
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato
- *Storia Personale di tumori dell'apparato digerente (in particolare: Stomaco, Intestino tenue, Pancreas)*
 - Età di insorgenza
 - Presenza di Tumori multipli
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato
- *Storia Personale per tumori dell'apparato genito-urinario (Endometrio, Ovaio, Testicolo, Vescica, Uretere)*
 - Età di insorgenza
 - Stadiazione
 - Presenza di Tumori multipli
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato
- *Storia Personale per tumori di qualsiasi insorgenza ad esordio in età inferiore ai 40 anni*
- *Storia di:*
 - osteomi mandibolari,
 - iperpigmentazione retinica,
 - cisti desmoidi,
 - pigmentazione muco-cutanea,
 - pigmentazione degli organi genitali

- *Storia Personale di Polipi*
 - Istologia
 - Adenomi (Tubulare, Tubulo Villosi, Villosi)
 - Iperplastici
 - Infiammatori
 - Amartomi
 - Numero dei polipi
 - Sede
 - Età di insorgenza
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato

- *Storia Personale di Malattie Infiammatorie croniche*
 - Morbo di Crohn
 - Durata della malattia
 - Estensione della malattia
 - Interventi chirurgici (cause)
 - Terapia in atto
 - Presenza di malattie associate
 - Altre malattie autoimmuni
 - Malattia che coinvolge altri distretti
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato

 - Rettocolite Ulcerosa
 - Durata della malattia
 - Estensione della malattia
 - Interventi chirurgici (cause)
 - Terapia in atto
 - Presenza di malattie associate
 - Altre malattie autoimmuni
 - Malattia che coinvolge altri distretti
 - Indagare sul follow-up consigliato/praticato

Allegato 4

Caratteristica		Test Guaiaco	OC-Sensor
Tecnologia		Test chimico	Test Immunologico
Metodo	Sfrutta attività perossidasi dell'Hb evidenziando la positività in modo colorimetrico 1. Le perossidasi vegetali spariscono dopo 2 giorni dalla raccolta del campione. 2. Lo spostamento della positività dovuta a ingestione di emoglobina animale è minimo. Uno studio di Mc Crae riporta una positività di 0,5% in più rispetto al gruppo di controllo. 3. Un sanguinamento di 10 ml di origine gastrica corrisponde a ca. 1ml di sanguinamento intestinale, a causa della degradazione dell'emoglobina. Sanguinamenti da bocca e gengive non saranno mai così imponenti da provocare un test falsamente positivo. Il sangue di origine emorroidale si ritrova con quasi tutti gli eritrociti intatti nel campione secco di feci e perciò non influenza il risultato.		
Specificità	Sfrutta la reazione Antigene Anticorpo (utilizzando anticorpi specifici anti Hb A0 umana) evidenziando la positività con metodo nefelometrico quantitativo 1-2. La reazione è specifica per cui non subisce alcuna interferenza dai cibi o da altre sostanze né con capacità perossidasiche né di altre emoglobine animali evitando i falsi positivi visti nel principio chimico. 3. La reazione antigene-anticorpo avviene anche con emoglobina degradata finché l'anticorpo riconosce gli epitopi. Quindi entrambi i metodi, guaiaco e immunologico, possono essere influenzati, con meccanismi diversi, da sanguinamenti imponenti dal tratto superiore. Inoltre il campione viene sospeso in una soluzione tampone e gli eventuali eritrociti intatti vengono lisati e quindi il test è più influenzato da un sanguinamento emorroidario.		

Caratteristica	Test Guaiaco	OC-Sensor
Paziente	Vedi anche sotto la voce Specificità al punto 2. In Germania ed Austria, nel Programma di Prevenzione in atto dal 1977 non si è mai prescritta la dieta per le regioni sopracitate. Programmi in via di definizione (Francia, Rep. Ceca, UK) non prevedono alcuna dieta. La dieta è stata osservata nei trials internazionali per essere nelle migliori condizioni possibili di protocollo.	Al paziente è richiesto di immergere l'astina campionatrice più volte in diversi punti della massa fecale per ottenere un campione più rappresentativo.
Campione	Il campione viene applicato sul cartoncino e in 1-2 ore è secco con arresto della degradazione. L'analisi può essere effettuato anche dopo 2-3 settimane. Se viene inviato un contenitore con feci umide la degradazione non si arresta. L'analisi si esegue con 3 campioni in doppio per minimizzare la distribuzione non omogenea del sangue e l'intermittenza del sanguinamento. Inoltre ogni test ha il controllo di funzionalità Performance Monitor. La quantità di campione non influenza la sensibilità del test.	Inferiore stabilità del campione (5 gg). L'invio del contenitore con feci umide dà gli stessi inconvenienti del guaiaco. È importante la quantità di campione, trattandosi di una reazione antigene-anticorpo. Un solo campione di feci non permette di rilevare sanguinamenti intermittenti, che più facilmente vengono evidenziati con metodo al guaiaco, raccogliendo 3 campioni (in doppio) possibilmente in tre giorni successivi. Infatti, in Giappone il Programma Nazionale di Prevenzione prevede l'analisi di due campioni con costi di gestione nettamente più elevati, in particolare per l'alto numero di positivi da avviare alla colonscopia.

Caratteristica	Test Guaiaco	OC-Sensor
Lettura	L'Hemocult Senza sviluppa un colore più intenso e stabile, minimizzando le interpretazioni soggettive. È disponibile un video con tutte le spiegazioni per lo sviluppo e interpretazione del test	Normalmente la lettura viene fatta stabilendo un cut-off al di sotto del quale il test è negativo. Presenza di frustoli alterano la lettura nefelometrica. Campioni fortemente positivi daranno risultato negativo per il fenomeno di prozona, tipico delle reazioni antigene-anticorpo.
Operatore	Il test è igienico poiché il campionamento viene fatto dal paziente nelle apposite finestrelle e giunge all'operatore con il campione ormai secco. In alcuni paesi viene usato anche il Servizio Postale per il recapito dei tests. Il tecnico apre la finestrella posteriore per effettuare l'esame per cui virtualmente non è mai a contatto con il campione. Con l'aggiunta di 2-3 gocce di sviluppatore e la lettura a 30-60 sec., un tecnico, o un medico, può leggere comodamente 100 tests per ora, contrassegnando i positivi.	È necessario allestire un programma di Controllo di qualità come avviene in chimica-clinica. Il sistema è chiuso. Il reattivo al lattice/anticorpo va conservato in frigorifero, non sempre disponibile in situazioni decentrate.

Caratteristica	Test Guaiaco	OC-Sensor
	Le raccomandazioni internazionali richiedono l'utilizzo di un test di screening clinicamente validato. Solo Hemocult ha questa validazione in quanto usato nei trials internazionali. Questa è la ragione per cui il Ministero Tedesco considera Hemocult il "Test di riferimento". In Germania qualsiasi altro test deve dare risultati comparabili ad Hemocult su una popolazione randomizzata per essere ammesso al Programma di Prevenzione. In Francia per queste ragioni non si parla di FOBT ma direttamente di Hemocult. Lo stesso avviene in UK, Danimarca, USA.	Non ci sono evidenze di trials randomizzati su popolazione generale con l'uso di OC-Sensor che dimostrino riduzione di mortalità. Non ci sono raccomandazioni sull'uso di OC-Sensor eccetto le linee guida giapponesi che prevedono 2 campioni di feci.
Raccomandazioni		
Costo/Beneficio	Basso costo e alta specificità (98%) ai tumori. Minore impatto sulle strutture endoscopiche poiché la positività è del 2-4 %. Minore costi di gestione per la possibilità di decentramento. Accesso ai medici, controllo diretto dei pazienti, rimborso. Comparazione possibile con i risultati della letteratura e di altri Paesi. L'esperienza in Israele dimostra che con Hemocult Senza la sensibilità è >85%, equivalente ai dati ottenuti con tests immunologici.	Alto costo del test se eseguito in doppio o in triplo. Necessità di accentramento in laboratori di analisi di grossi centri e impiego di personale tecnico specializzato. La figura del medico si riduce a promotore ed eventualmente a distributore dei flaconcini di raccolta, con minori possibilità di essere un interlocutore per l'avvio dei soggetti positivi agli accertamenti di 2° livello.

Allegato 5

LE SINDROMI EREDITARIE A RISCHIO DI CANCRO DEL COLON

Glossario

Allele

Ognuna delle forme alternative in cui può comparire un gene; gli alleli differiscono tra loro per una o più mutazioni.

Autosomica dominante (eredità)

Modalità di trasmissione genetica in cui un singolo allele, collocato su un cromosoma non sessuale, determina il fenotipi.

Basi azotate

I quattro componenti dei nucleotidi che formano il DNA: adenina(A), Citosina(C), Guanina(G), Timidina(T).

Codone

Triletta di nucleotidi consecutivi che codifica per uno specifico aminoacido.

Delezione

Mutazione dovuta alla perdita di una o più basi del DNA o alla perdita di porzioni cromosomiche.

Denaturazione

Conversione degli acidi nucleici da doppio filamento a singolo filamento.

DNA

Deoxyribonucleic acid: è la base chimica dell'ereditarietà. Le basi azotate ne costituiscono l'elica.

DNA polimerasi

Enzima che sintetizza un filamento di DNA sullo stampo del filamento complementare operando la duplicazione semiconservativa del DNA.

Esoni

Segmento di un gene eucariotico, presente sia nel trascritto primario sia nella forma matura dello RNA messaggero. Codifica una parte della sequenza aminoacidica di una proteina.

Gene

Unità di informazione genetica. Segmento di DNA che contiene l'informazione per la sintesi di una proteina comprendente le regioni che precedono o seguono la regione codificante oltre alle sequenze non codificanti (introni) che separano le regioni codificanti (codoni).

Geni soppressori

Hanno la funzione di mitigare i processi neoplastici: limitando l'accrescimento cellulare con regolazione delle funzioni cellulari e controllo del ciclo cellulare, della proliferazione, della differenziazione e della apoptosi, correggendo gli errori di riparazione dei geni e regolando il microambiente cellulare.

Linkage

Associazione di due o più loci genici nello stesso cromosoma. Rappresenta la tendenza di due geni ad essere ereditati insieme in virtù della loro vicinanza fisica su un cromosoma.

Mutazione

Alterazione che avviene a carico della sequenza nucleotidica del DNA.

Mutazione missenso

Mutazione di senso nella sequenza codificante per una proteina, che provoca la sostituzione di un aminoacido.

Mutazione nonsense

Mutazione della sequenza codificante per una proteina che modifica un codone per un aminoacido in un codone di stop.

Mutazione patogena

Mutazione responsabile di una malattia genetica.

Mutazione puntiforme

Sostituzione di una singola base nella sequenza del DNA.

Mutazione dello splicing

Mutazioni che alterano le modalità dello splicing dello RNA, alterando il sito donatore o accettore.

Nucleotide

Composto organico costituiti da un pentoso, una base purifica o pirimidinica e acido fosforico. Unità fondamentale del DNA (in cui il pentoso è un desossiribosio) o dello RNA (in cui il pentoso è un ribosio).

Oncogene

Derivato anomalo dei proto-oncogeni per trasformazione provocata da una azione retrovirale, da una mutazione, da un riarrangiamento o una amplificazione cromosomica. La presenza di oncogeni determina, con modalità dominante, la propensione di una determinata popolazione cellulare a formare tumori.

PCR

Polymerase Chain Reaction (reazione a catena della polimerasi): tecnica che consente l'amplificazione selettiva di sequenza di DNA tramite una serie di duplicazioni successive mediate dall'enzima DNA polimerasi.

Penetranza

Indica la probabilità che, dato un certo genotipo, si manifesti il fenotipo corrispondente.

Polimorfismo

Esistenza nella popolazione di uno o più alleli di uno stesso gene che si manifesta con una frequenza significativa ($>1\%$).

Polimorfismo microsatellitare

Varianti della sequenza del DNA dovuta a differenti numeri di ripetizioni di una sequenza semplice.

Probando

Individuo che presenta la condizione patologica in esame.

Protoncogene

Gene cellulare che in conseguenza di mutazioni somatiche o riarrangiamenti si trasforma in un oncogene. Codifica proteine come a) fattori di accrescimento b) recettori dei fattori di accrescimento c) proteine segnalatrici associate a membrane cellulari o a fattori di trascrizione. Sono attivati durante l'accrescimento cellulare in risposta alla stimolazione dei promotori dell'accrescimento.

Recessivo

Allele che esercita il proprio effetto fenotipico soltanto se presenta allo stato omozigote.

Ricombinazione

Creazione di una nuova combinazione di alleli su un dato cromosoma in seguito ad un crossing over.

Rinaturazione

Riassociazione di singoli filamenti di acido nucleico complementari con conseguente formazione di una doppia elica, per una proteina la rinaturazione indica l'acquisizione della conformazione tridimensionale nativa che è la forma termodinamicamente più stabile e biologicamente attiva.

RNA

Acronimo di Ribonucleic Acid: acido nucleico a singolo filamento costituito da un polimero di nucleotidi contenenti ribosio e le basi azotate Uracile(U), Citosina(C), Adenina(A) e Guanina(G).

RNA polimerasi

Enzima che sintetizza una molecola di RNA a partire dal DNA.

Splicing

Complesso di eventi che conducono alla rimozione delle sequenze introniche di una molecola di RNA inizialmente trascritta dal DNA ed alla saldatura degli esoni durante il processamento dello mRNA.

Telomero

Sequenza di DNA localizzata all'estremità dei cromosomi.

Traduzione

Processo di sintesi d una proteina o di un peptide realizzata a partire dallo mRNA.

Transfezione

Tecnica per introdurre DNA esogeno in cellule eucariotiche.

Trascrizione

Formazione dello RNA messaggero a partire dal DNA.

Triplette

Serie di 3 nucleotidi successivi che costituiscono un codone.

Tabella 5. Mutazioni causa di malattia nel "caso indice" di sindromi a rischio di cancro del colon

Sindrome	Probabilità % approssimativa di trovare una mutazione causa di malattia nel caso indice
Poliposi Familiare adenomatosa (FAP)	80–90
Cancro del colon-retto ereditario non-polipoide (HPNCC)	50–70
Sindrome di Peutz-Jeghers	30–70
Sindrome di poliposi giovanile	40–60
Sindrome di Cowden	80–90

Tipologia delle mutazioni del DNA

– necessario ricordare che le proteine sono costituite da una specifica sequenza di aminoacidi che è determinata dal codice a tripletta del DNA. Ogni 3 basi di DNA (chiamate anche DNA nucleotide) forma un codice a tripletta o "codone" che è specifico per un aminoacido. Il singolo cambiamento di un nucleotide può determinare una alterazione del codo-

ne. - importante ricordare che la maggior parte delle alterazioni del DNA non determinano una malattia, ma fanno parte delle normali variazioni genetiche frequentemente osservate, chiamate "polimorfismi", che possono essere completamente prive di conseguenze.

Ci sono però diversi tipi di mutazioni genetiche che possono risultare in una espressione difettosa o diminuita di proteine e quindi causare una malattia ereditaria:

1. Cambiamento di una singola base di DNA

- silente, se l'aminoacido interessato resta uguale
- "missense": mutazione di senso nella sequenza codificante per una proteina, che provoca la sostituzione di un aminoacido; se è cambiato un solo aminoacido l'effetto del cambiamento è difficile da predire. La funzione proteica può essere cambiata, non cambiata, moderatamente o severamente cambiata.
- "nonsense": mutazione della sequenza codificante per una proteina che modifica un codone per un aminoacido in un codone di stop.

2. Delezioni ed inserzioni Delezioni ed inserzioni sono il secondo tipo di mutazione in cui uno o più nucleotidi sono deleti o aggiunti alla sequenza del DNA così che la sequenza di triplette è portata fuori fase ("nonsense triplet code"). Queste mutazioni determinano aminoacidi erronei e segnali di stop accidentali che provocano accorciamento o troncatura della proteina e sono sempre virtualmente causa di malattia.

3. Mutazioni Splice site e regolatorie I geni sono formati da esoni, che sono i segmenti tradotti nelle proteine, e da introni, che sono frammenti di DNA posizionati prima, dopo o fra gli esoni. Le sequenze di introni nucleotidici immediatamente vicine agli esoni determinano come il gene è sistemato e letto. Mutazioni in queste aree provocano spesso gravi malattie poichè grandi porzioni del gene non sono tradotte nelle proteine.

- 4. Grandi delezioni, duplicazioni, translocazioni ed inversioni** Alterazioni in grandi porzioni del DNA rientrano nella categoria delle grandi delezioni, duplicazioni e riorganizzazione (translocazioni ed inversioni) e sono causate da diversi meccanismi genetici. Questi tipi di errori determinano quasi sempre una anormale espressione genica e la malattia.

Identificazione di mutazioni causa di malattia.

Differenti metodi di laboratorio sono utilizzati per identificare i vari tipi di mutazione e determinare il rischio di malattia. È importante conoscere quali metodi vengono utilizzati e quali altri sono utilizzabili se una sospetta mutazione non è stata inizialmente identificata. Lo studio della sequenza del DNA è il metodo standard per la iniziale identificazione delle mutazioni. La sequenziatura è il processo che determina l'ordine delle basi nucleotidiche (A, C, G, e T) di tutte le regioni codificanti (esoni) e di alcuni introni del gene. La sequenziatura è più efficiente se preceduta da uno studio del DNA che identifichi la presenza di una mutazione restringendo così l'area da sequenziare. Questi metodi includono:

1. **Elettroforesi di conformazione su gel specifico (CSGE)**
Chiamata anche heteroduplex analysis (HA). Una specifica regione del DNA genomico da 150 a 300 coppie di basi in lunghezza è amplificata con la PCR (polymerase chain reaction) e quindi denaturata. Se c'è una variazione di sequenza (una mutazione) in 1 dei 2 alleli, alcuni filamenti si denaturano come ibridi fra il tipo wild e la variante, denominata heteroduplex. Alla elettroforesi, il DNA ibrido migrerà a velocità differente e potrà quindi essere visualizzato come una banda distinta sul gel. CSGE identifica più del 90% delle mutazioni presenti.
2. **Polimorfismo di conformazione del singolo filamento (SSCP)**
L'amplificazione in PCR di una specifica regione del DNA è anche il primo gradino per l'analisi del polimorfi-

smo di conformazione del singolo filamento (SSCP). La doppia-elica di DNA è denaturata e rapidamente renaturata così che alcuni filamenti non siano in grado di trovare il loro filamento complementare prima della renaturazione. Ne risulta una popolazione di singoli filamenti di DNA piegata su sè stessa che forma una struttura secondaria. Il DNA renaturato viene quindi fatto correre sul gel, e le varianti del DNA diverse da una sequenza normale migrano a velocità differente indicando la presenza di una mutazione. Il metodo identifica la presenza di una mutazione nel 60%-95% dei casi.

3. Elettroforesi su gel a gradiente di denaturazione (DGGE)
- simile alla CSGE, ma differisce perché un doppio filamento di DNA è fatto correre attraverso una matrice di gel con un crescente gradiente di urea e formaldeide, sostanze chimiche che denaturano il DNA. Variazioni o mutazioni nella sequenza determineranno la denaturazione del DNA a differenti concentrazioni del substrato e di conseguenza una diversa migrazione nel gel in confronto al DNA "wild-type". DGGE può individuare fino al 95% delle variazioni della sequenze.
4. Metodi per identificare le grandi deiezioni e rearrangements. Gli esoni di un gene sono confrontati con un "primer", ed è quindi eseguita una elettroforesi su gel. Quantità differenti di DNA fra i due alleli (o parti degli alleli) dello stesso esone indicano la presenza di una delezione intragenica in un allele. Un secondo metodo per individuare le delezioni intrageniche è la PCR quantitativa che è eseguita su esoni o su sezioni del gene. L'osservazione di quantità differenti di DNA in una singola sezione indica una differenza negli spazi fra gli alleli e quindi la delezione in 1 allele. Alcune delezioni sono sufficientemente grandi da essere identificate dall'analisi del cariotipo in preparazioni cromosomiche. I cromosomi possono anche essere esaminati con markers fluorescenti per il DNA specifici per certi geni (ibridizzazione fluorescente in situ o FISH).

5. Test di troncatura delle proteine(PTT) Le proteine sono sintetizzate in vitro dal DNA. Se c'è una mutazione non-sense che causa la troncatura della proteina, si osservano due bande nella elettroforesi su gel, una per la proteina normale ed una per la proteina troncata. Tuttavia, il test non identifica le variazioni se la delezione è grande o se la troncatura è all'inizio o alla fine del gene o del segmento di gene esaminato. Se il test indica la presenza di una mutazione da troncatura la sequenziazione può determinare la esatta mutazione. Il vantaggio di questo test è che le mutazioni individuate sono sempre causa di malattia, lo svantaggio è che la metodica non è in grado di individuare le mutazioni missense e le mutazioni più grandi.

Ricerca della MSI nel tessuto tumorale nei pazienti con sospetto HPNCC

Un approccio per decidere chi debba essere sottoposto a test genetico è basato sulla ricerca nel tessuto tumorale della instabilità mucrosatellitare^{2,3} sono utilizzabili le sezioni in paraffina e, se il test per è positivo si esegue il test genetico sul sangue periferico. Il razionale per questo approccio è basato sul fatto che praticamente tutti i casi di HNPCC esibiscono una MSI. Tuttavia anche il 15% circa dei casi di cancro sporadico del colon sono MSI positivi⁴ per disregolazione acquisita o somatica dei geni del "mismatch repair". La causa usuale di questa inattivazione somatica è una aberrante mutazione del promotore MLH1. Se il tumore è MSI negativo, è molto improbabile una mutazione germinale in MLH1 o MSH2. La ricerca della MSI nei polipi adenomatosi del colon è spesso utile e la sensibilità è quasi equivalente a quella del cancro del colon se il polipo è di dimensione >1 cm, con istologia villosa o displasia severa⁵⁻⁷.

Bethesda guidelines and MSI testing

Per limitare il costo di una inutile ricerca della MSI sono stati definiti da un panel di esperti alcuni criteri, noti come Linee-guida di Bethesda riviste (Tabella 5). Se un paziente

ha uno dei criteri il test per la MSI deve essere eseguito sul tessuto tumorale. Se la MSI è assente, HNPCC derivante da mutazioni dei geni MLH1 o MSH2 può essere escluso. Se la MSI è presente, il paziente dovrebbe essere sottoposto ai test genetici. Una meta-analisi ha mostrato una sensibilità delle Linee Guida di Bethesda nell'individuare le mutazioni pari allo 89% con una specificità del 53%¹.

Tabella 5. Linea Guida di Bethesda rivista per la Instabilità Microsatellitare (MSI) nei tumori del colon¹⁰

La ricerca della MSI nel tessuto tumorale deve essere eseguita nelle seguenti situazioni:

- Cancro coloretale diagnosticato ad una età < 50 anni.
- Presenza di cancro coloretale sincrono o metacrono, o di altri tumori HNPCC-associati (endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere e pelvi renale, vie biliari, tumori cerebrali-usualmente glioblastoma, adenomi delle ghiandole sebacee, cheratoacanthomi, e carcinoma dell'intestino tenue) indipendentemente dall'età.
- Cancro coloretale con istologia MSI-H histology (presenza di linfociti infiltranti il tumore, reazione linfocitaria tipo-Crohn) diagnosticati in un paziente di età <60 anni.
- Cancro coloretale diagnosticato in 1 o più parenti di primo grado con tumori HNPCC-relati, con 1 dei cancri diagnosticato ad una età <50 anni.
- Cancro coloretale diagnosticato in 2 o più parenti di primo grado con tumori HNPCC-relati, indipendentemente dall'età.

Bibliografia

- 1 Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, et al. *Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis*. Clin Genet 2004;65:308-316.
- 2 Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, et al. *Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled*. Br J Surg 1997;84:233-237.
- 3 Lindor NM. *Recognition of genetic syndromes in families with suspected hereditary colon cancer syndromes*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:366-375.
- 4 Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. *Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. J Clin Oncol 2000;18:2193-2200
- 5 Terdiman JP, Gum JRJ, Conrad PG, et al. *Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing*. Gastroenterology 2001;120:21-30.
- 6 Samowitz WS, Slattery ML, Kerber RA. *Microsatellite instability in human colonic cancer is not a useful clinical indicator of familial colorectal cancer*. Gastroenterology 1995;109:1765-1771.
- 7 De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, et al. *The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC*. Gastroenterology 2004;126:42-48.
- 8 Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, et al. *Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors*. Am J Surg Pathol 1999;23:1248-1255.
- 9 Syngal S, Fox EA, Eng C, et al. *Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1*. J Med Genet 2000;37:641-645.
- 10 Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. *Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer*. Nat Rev Cancer 2004;4:153-158.

Allegato 6

LA COLONSCOPIA PER LO SCREENING DEL CANCRO COLO-RETTALE

Indicazioni per il corretto uso della cs

La colonscopia è indicata:

1. se il suo risultato può orientare o modificare il trattamento,
2. dopo un ciclo terapeutico empirico inefficace condotto per il sospetto di patologia funzionale o benigna, tipo sindrome del colon irritabile,
3. al posto dell'esame radiologico, come metodo di valutazione iniziale di sospetta patologia organica,
4. quando è previsto un intervento di terapia endoscopica,
5. per la verifica e la conferma, in particolare istologica, di esami di imaging.

Indicazioni accettate:

- Imaging: stenosi, difetti di riempimento, lesioni della mucosa,
- Sanguinamento dnnd, anche in presenza di patologia emorroidaria se età >50 anni,
- Anemia sideropenica dnnd,
- Perdita significativo di peso corporeo negli ultimi 3-6 mesi,
- Modificazione persistente e significativa dell'alvo,
- Diagnosi e sorveglianza del Ca del colon e dei polipi adenomatosi,
- Sorveglianza IBD "long standing".

La CS non è indicata:

- a. se il suo risultato non può orientare o modificare il trattamento,
- b. per il follow-up periodico di patologia benigna, tranne che per situazioni pre-neoplastiche.

Indicazioni non accettate:

- Sindrome del colon irritabile già diagnosticata,
- Diarrea acuta,
- Follow-up di malattie infiammatorie intestinali (a parte rischio aumentato Ca),
- Emorragia digestiva la cui causa sia stata già dimostrata con EGDS.

La CS è controindicata in caso di:

- a. megacolon tossico,
- b. diverticolite acuta,
- c. peritonite,
- d. diatesi emorragica grave non correggibile,
- e. scompenso cardiaco grave,
- f. insufficienza respiratoria grave,
- g. aneurisma a rischio delle arterie iliache e dell'aorta.

La CS terapeutica è indicata in caso di:

- a. emostasi di lesioni sanguinanti del tratto digestivo inferiore,
- b. rimozione di corpi estranei,
- c. polipectomia,
- d. dilatazione e trattamento palliativo di stenosi,
- e. decompressione di megacolon acuto non tossico e di volvolo del sigma,
- f. tatuaggio di lesioni da reperire durante chirurgia.

La Colonscopia deve essere eseguita previo Consenso Informato del paziente

Il Consenso deve informare:

- dei vantaggi e rischi connessi alla procedura endoscopica diagnostica e terapeutica
- dei vantaggi e rischi connessi alla sedazione
- dei vantaggi e rischi del non sottoporsi alla procedura
- delle possibili complicanze
- della non infallibilità e non unicità (necessità di un ulteriore esame-intervento) della procedura.

Le caratteristiche della colonscopia di screening sono strettamente tra loro connesse, in quanto, per un esame necessariamente completo (totale) e per un esame necessariamente efficace (con trattamento dei polipi) è indispensabile l'utilizzo della sedazione, come pure è indispensabile per poterlo ripetere più volte nella vita e per poterlo proporre ad altri come esame ad "alta compliance".

La sedazione nella colonscopia di screening

Le evidenze disponibili consentono di affermare che:

- La combinazione di oppiacei e benzodiazepine garantisce un'adeguata sedazione con bassi rischi cardiorespiratori¹.
- Fra gli oppiacei la Meperidina garantisce miglior confort e amnesia, oltre ad un utile effetto vagolitico².
- Il Propofol sia da solo, ma ancor meglio in associazione con le benzodiazepine, ha cinetiche molto vantaggiose e garantisce la miglior sedazione per la colonscopia, ma va usato solo da personale "competente" (anestesisti - Non Operative Room Anesthesiology - NORA) che deve monitorare, come di norma, i parametri vitali ed è responsabile della organizzazione relativa.

Fattori di rischio per la sedazione in endoscopia digestiva:

- età avanzata,
- obesità,
- gravi patologie respiratorie,
- gravi cardiopatie,
- gravi patologie epatiche-metaboliche,
- gravi patologie neurologiche,
- soggetti non collaboranti.

Indicatori di qualità della colonscopia

1. Raggiungimento del cieco 90-95% dei casi. In caso di mancato completamento vanno indicate le motivazioni, il punto raggiunto e consigliato un secondo approccio diagnostico endoscopico/radiologico.
2. Tempo di uscita dello strumento: non meno di 6-10 minuti.
3. Preparazione intestinale accurata. In caso di preparazione insufficiente, l'esame va ripetuto personalizzando, eventualmente, la preparazione.
4. L'esame va condotto in sedazione conscia o profonda secondo necessità.
5. Positività per polipi in almeno il 15% tra i pazienti asintomatici.
6. Registrazione-Misurazione delle complicanze (perforazione, emorragia, complicanze della sedazione)
 - Le complicanze: la perforazione non deve superare 1/1000 ed 1/2000 nei pazienti sottoposti a screening, il sanguinamento post-polipectomia deve essere inferiore all'1% e fino al 15% per i polipi di grandi dimensioni, le complicanze cardiopolmonari non devono essere superiori ad 1 su 1000.
7. Valutazione e Misurazione del grado di soddisfazione dei pazienti.
8. Valutazione classe ASA. Protocolli di comportamento in caso di Pz con necessità di profilassi antibiotica (Allegato 1) e/o in terapia anticoagulante (Allegato 2).

9. Valutazione di quanti e quali polipi asportare subito. Se tecnicamente possibile, l'asportazione dei polipi va eseguita sempre "in toto" e durante l'indagine che li ha diagnosticati. Quando ciò, per motivi clinici e/o morfologici, non è possibile, si consiglia un secondo approccio endoscopico con modalità organizzative diverse (ricovero breve) e/o si configura una fase intermedia in attesa della tipizzazione istologica delle biopsie multiple (eventualmente anche macro) del polipo in esame; i polipi resecati devono essere recuperati per esame istologico in almeno il 95% dei casi.
10. Attenta considerazione alla Comunicazione del Gastroenterologo/Istopatologo/Paziente evitando inutili allarmismi difensivi.

REQUISITI DEI CENTRI DI ENDOSCOPIA DIGESTIVA PER LO SCREENING

Il Centro deve:

1. garantire Norme di Sicurezza secondo la normativa vigente
 - Gli impianti elettrici devono sottostare alla Norma C.E.I. 64-4 "Impianti elettrici in locali adibiti ad uso medico" nonché alla Norma C.E.I. 64-13 "Guida alla norma C.E.I. 64-4: Impianti elettrici in locali adibiti ad uso medico",
 - presenza di cappa aspirante nella sala per pulizia e disinfezione degli strumenti smaltimento materiali,
 - conformità alle norme vigenti per il materiale elettromedicale,
 - adeguati sistemi per l'aspirazione ed eliminazione di gas anestetici, dove ne viene fatto uso,
 - devono essere attuate precauzioni antistatiche adeguate dove si fa uso contemporaneo di apparecchiature elettromedicali, bisturi elettrico e gas infiammabili,
 - uso di adeguate protezioni ed abbigliamento protettivo in presenza di vapori, rischi biologici e apparecchi radiologici.

2. essere fornito di Apparecchiature di Videoendoscopia e in buone condizioni di utilizzo ed avere la possibilità di registrare le immagini endoscopiche.
3. poter disporre di un numero di infermieri professionali di endoscopia digestiva "dedicati" tale da poter far fronte alle necessità di procedure endoscopiche operative.
4. avere sistemi di pulizia degli endoscopi e degli accessori conformi alle normative vigenti (Linee guida SIED).
5. essere possibile effettuare routinariamente sedazione cosciente e/o profonda (disponibilità di personale, farmaci, spazi, sistemi di monitoraggio e protocolli per la sorveglianza prima della dimissione).

GESTIONE DELLA TAO (Terapia con anticoagulanti orali nei pazienti che devono eseguire colonoscopia ed eventuale polipectomia)

- indispensabile premettere che tutte le indicazioni che seguono sono valide a patto che vengano rispettate le date degli appuntamenti. In caso di dilazione dell'indagine di pochi giorni è indicato, nell'attesa, un trattamento con eparina a basso peso molecolare in entrambe le categorie di Pazienti.

Nei Pazienti con:

- TVP (Trombosi venosa profonda) >3 mesi
- FA (Fibrillazione Striale) senza valvulopatia
- Valvole biologiche

Stop TAO 4-5 giorni prima (controllo INR= $\leq$ 1.5).

Riprende TAO a dosaggio standard dal pomeriggio dell'indagine.

Nei Pazienti con:

- TVP < 3 mesi
- FA con pregressa tromboembolia e/o con valvulopatia
- Valvole meccaniche
- Pregressa tromboembolia

Stop TAO 5 gg prima, dopo 3 gg dalla sospensione valutare INR:

- se INR >2 mantenere la sospensione non fare nulla
- se INR <2 iniziare trattamento con eparina a basso peso molecolare a dose terapeutica senza tuttavia superare mai le 10.000 U x2/die.

La sera prima e la mattina dell'indagine non somministrare eparina (finestra di 24 ore tra ultima somministrazione e manovra).

Ripresa TAO a dose standard dal pomeriggio del giorno stesso dell'indagine, ma in più riprendere eparina a basso peso molecolare a dose piena a partire

Controllo INR in terza giornata:

- se INR >2 stop eparina
- se INR <2 continua eparina

N.B. tutte queste indicazioni sono valide per valori di creatinina <2. In caso di IR valutare caso per caso con le UU.OO. coinvolte.

INDICAZIONI ALLA PROFILASSI ANTIBIOTICA

La profilassi antibiotica per l'endocardite batterica è consigliata:

- nelle valvulopatie acquisite
- nella cardiomiopatia ipertrofica
- nelle cardiopatie congenite (e operati < 6mesi)
- nel prolasso/insufficienza mitralica non esistono indicazioni univoche, ma dalle società scientifiche gastroenterologiche viene ritenuta "non raccomandata".

è raccomandata in caso di:

- protesi valvolare
- pregressa endocardite
- shunt sistemico-polmonari
- cardiopatie cianotiche complesse
- protesi valvolari sintetiche (operati da <1anno)

Allegato 7

IMPLEMENTAZIONE DELLA LINEA GUIDA RELATIVA ALLA PARTE CLINICA

Le Linee Guida sono uno degli interventi della politica del SSN per la promozione dell'efficacia e dell'appropriatezza clinica, nell'ambito dei rapporti fra i diversi livelli decisionali di governo del SSN.

L'implementazione consiste nell'introdurre nella pratica corrente le Linee Guida utilizzando strategie di intervento appropriate, atte cioè a favorirne l'utilizzo ed a rimuovere i fattori di ostacolo al cambiamento.

Per implementare localmente la Linea Guida si suggerisce di:

1. Individuare un gruppo di operatori motivati alla implementazione

L'obiettivo è di selezionare un gruppo di dirigenti, operatori ed utenti che siano disponibili ad impegnarsi nella trasmissione verticale e nell'applicazione della LG. Utile la programmazione di minicorsi di presentazione e discussione della LG agli operatori individuati (ai diversi livelli: ASL, Azienda Ospedaliera, Distretti, Associazioni di utenti, ecc).

Si dovrebbe prevedere a ciascun livello la formazione di 1-2 operatori responsabili della implementazione.

Si dovrebbe anche prevedere un sistema di incentivazione per questi operatori.

2. Pianificare e programmare il progetto di cambiamento

Gli operatori identificati per l'implementazione dovrebbero porsi l'obiettivo:

- a. di definire il piano di azione secondo cui procedere per la diffusione dei contenuti della LG nella propria area di azione,
- b. di individuare i tempi di diffusione della conoscenza della LG e della sua applicazione,
- c. di stabilire le responsabilità nella conduzione e nel completamento delle varie fasi del processo di diffusione e gli incentivi correlati.

3. Analizzare il processo

I responsabili della implementazione dovrebbero, ai vari livelli, analizzare il processo razionale della LG ed individuare, nelle proprie aree di competenza, gli operatori che dovranno partecipare alla attuazione delle diverse fasi della LG.

Per ogni fase sarà opportuno identificare un referente o un responsabile, che avrà anche il compito di rapportare le fasi del processo peculiare della LG con gli altri processi produttivi della propria ASL, Azienda Ospedaliera ecc.

4. Ridisegnare il processo.

Laddove lo si ritenga opportuno il processo previsto dalla LG dovrà essere ridisegnato o aggiustato alla singola realtà lavorativa per renderlo più efficace efficiente ed adattabile. Questa analisi del processo dovrà anche rendere possibile la individuazione dei benefici derivanti dall'attuazione del processo e gli indicatori relativi.

5. Ridisegnare la struttura organizzativa

Qualora la riformulazione delle fasi del processo implichi modifiche sostanziali del processo, sarà necessario trovare la soluzione ottimale per la sua implementazione così come è stato modificato e segnalare l'avvenuta variazione.

- evidente che le fasi di ridisegnazione e riformulazione non devono discostarsi in modo significativo dal razionale del progetto base della LG.

Le fasi 4 e 5 dovrebbero essere applicate, ad esempio, nella implementazione di LG diagnostico/terapeutiche a livello del medico di medicina generale(mmg).

Si potrebbero prevedere riunioni coordinate da uno specialista della materia in oggetto con mmg del proprio territorio di afferenza in cui analizzare le fasi del processo di una LG, cercando i punti di "consenso" e di applicabilità e discutendo ed eventualmente modificando i punti di ~~non~~ consenso. La ricerca del "consenso" a livello periferico è sicuramente la fase più critica della implementazione di qualsiasi LG.

- ovvio che la fase del "consenso" deve essere ottenuta anche negli altri livelli applicativi, con riunioni ad esempio dei diversi specialisti di Ospedale coinvolti.

- probabilmente questo l'unico metodo che impedisca la fioritura periferica di LG prodotte, a qualsiasi livello, da qualsiasi gruppo per nulla o scarsamente qualificato di operatori.

6. Redigere procedure e metodologie

Una volta che esso abbia avuto il "consenso", l'obiettivo diventa quello di standardizzare il modo di operare dettato dal nuovo processo e ormai condiviso da coloro che lo dovranno applicare. Si dovrebbe in tal modo influire sul cambiamento della cultura organizzativa sottesa a processo da applicare.

Un esempio può essere quello della scomposizione del processo di diagnosi e terapia del cancro del colon-retto a livello di una Azienda Ospedaliera, che dovrà prevedere le fasi di:

- Accesso
- Diagnosi
- Stadiazione
- Terapia
- Follow-up

Ciascuna di queste fasi dovrà essere scomposta, ad esempio nell'Accesso, nella analisi di:

- *che cosa* si fa in accettazione
- *chi* lo fa
- *come* lo fa
- *quando* lo fa
- *perché* lo fa
- *la modulistica* relativa
- *i vincoli* relativi

7. Creare un sistema di misurazione e di feed-back

L'implementazione deve prevedere la definizione degli indicatori di processo e di esito che misurino le prestazioni e permettano, possibilmente quali - e quantitativamente, di monitorare il cambiamento e di reintervenire sulle fasi del processo che dovessero apparire applicabili con difficoltà o con scarsi risultati. Si pone perciò la necessità di mettere a punto un *PERCORSO AZIENDALE DI CURA ED ASSISTENZA (PACA)*⁵ che riassume la migliore sequenza temporale e spaziale possibile sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle risorse professionali e tecnologiche a disposizione in una data Azienda e della sequenza delle attività da svolgere per gestire la situazione patologica. Il PACA deve anche considerare l'impatto sui livelli di spesa e considerare i presunti (o già verificati) livelli di inappropriatezza.

1. La fase dell' Accesso deve:

- *consentire procedure di accesso rapido e facilitato alla visita specialistica ed alle indagini di primo livello (colonscopia,clisma d.c. etc) per la diagnosi di CCR e,per esclusione, di malattie infiammatorie e funzionali del colon e del retto.*
- *migliorare il rapporto con il medico di famiglia mediante contatti personalizzati, riunioni di gruppo, divulgazione delle modalità di accesso definite dalla Linea Guida.*
- *valutare gli effetti della Linea Guida sui rapporti con il medico di famiglia.*

Organizzazione dell'accesso.

Costituire il GRUPPO OPERATIVO per il CCR (GOCCR) che dovrebbe funzionare come struttura operativa ambulatoriale di filtro all'accesso ed alle fasi successive di diagnosi,stadiazione,terapia,follow-up con la partecipazione di gastroenterologi, radiologi,oncologi medici,chirurghi ecc.

Il GOCCR dovrebbe avere a disposizione:

- un Numero Verde.
 - un sito WEB o una e-mail per la comunicazione con i medici di famiglia allo scopo di:
1. Accettare prenotazioni di prestazione specialistica (visita, clisma d.c., colonscopia, ecc.) con assegnazione della priorità (urgenza, entro 7 gg, lista attesa) sulla base delle risposte ad un questionario che identifichi i "RED FLAGS".

I medici del DEA e degli Ambulatori di Gastroenterologia, Medicina Interna, Oncologia, Chirurgia Oncologica devono,in caso di presenza di "RED FLAGS", riempire il modulo e farlo pervenire al GOCCR.

Il medico del GOCCR valuta il modulo "RED FLAGS", compila una CARTELLA CLINICA

CCR orientata per problemi, in cui organizza il piano di indagine definendola situazione come Urgenza, Urgenza differibile o Elezione.

La CARTELLA CLINICA CCR dovrebbe seguire il paziente in tutti i suoi passaggi nelle diverse strutture dell'Azienda, essendo ben identificabile per la stampigliatura CCR in rosso sul bordo in alto a dx, che ne consenta la agevole o identificazione.

2. migliorare il rapporto con il medico di famiglia
Va prevista la possibilità di prenotazione visita specialistica e/o esami specialistici da parte del medico di famiglia via Internet/e-mail/linea verde. Il questionario "RED FLAGS" e la richiesta di esame potrebbero essere compilati dal medico di famiglia e trasmessi. Questa soluzione faciliterebbe i rapporti medico famiglia/specialista specie nel follow-up longitudinale e potrebbe rappresentare un mezzo di aggiornamento per il medico di famiglia da parte dello specialista ospedaliero (problemi: infrastrutture, necessità di condivisione della valutazione clinica, tempo del medico di famiglia).
3. valutare gli effetti della Linea Guida
Devono essere identificati Indicatori che permettano la valutazione di:
 - % di soggetti con sintomi "sospetti" che ricevono una visita e specialistica entro 1 settimana dalla richiesta.
 - % dei soggetti che giungono alla diagnosi entro 2 settimane dalla richiesta.
 - % dei soggetti ricoverati d'urgenza per sintomatologia riferibile a CCR (valutazione del decremento % in un tempo determinato).

Questionario per identificare i RED FLAGS

Cognome_____Nome_____Età_____M__F__

Indirizzo_____

Tel._____Fax_____e-mail_____

Sangue nelle feci SI_ NO_ specificare:

sangue rosso fra le feci	SI_	NO_
sulla carta igienica	SI_	NO_
sangue coagulato	SI_	NO_
solo sangue	SI_	NO_

altro:_____

da quanto tempo?	da 1-7 gg	>7gg	>30gg
	1-3 mesi >	3 mesi	

Sangue occulto (metodo_____) POS NEG

quante volte è stato cercato?	1	1-3	>3
-------------------------------	---	-----	----

Dolore addominale	SI	NO
-------------------	----	----

Sede: sopra-ombelico
 intorno-ombelico
 sotto-ombelico
 a dx sotto le costole nella parte bassa dell'addome
 a sn sotto le costole nella parte bassa dell'addome

da quanto tempo:	1-7gg	>7gg	>30gg
------------------	-------	------	-------

è cambiato il modo usuale di andare di corpo? NO SI
 diarrea
 stipsi

ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	NO	SI
<1kg	1-3kg	>3kg
ha eseguito un esame emocromocitometrico?	NO	SI
Hb = gr		
altro	_____	

Lo schema che segue può essere utile per riassumere i dati essenziali del processo diagnostico:

CCR (quadro riassuntivo)

Cognome _____ Nome _____ Età ____ M _ F _
 Indirizzo _____
 Tel _____ Fax _____ e.mail _____

RISULTATO ESAMI

Colonscopia 1. Non cancro
 2. Cancro Distanza in cm dall'ano: _____
 3. Dubbio
 4. Non eseguita

Sigmoidoscopia 1. Non cancro
 2. Cancro Distanza in cm dall'ano: _____
 3. Dubbio
 4. Non eseguita

Clisma d.c. 1. Non cancro
 2. Cancro Sede di origine:
 3. Dubbio 1. cieco
 4. Non eseguito 2. colon ascendente
 3. flessura epatica
 4. colon trasverso
 5. flessura splenica
 6. colon discendente
 7. sigma
 8. giunzione r-s
 9. retto
 10. non specificato

Rx torace	1. Non metastasi	
	2. Metastasi	
Imaging fegato	1. Non metastasi	
	2. Metastasi	
	3. Non definito	
Profilassi antibiotica	SI	NO
Profilassi trombosi venosa	SI	NO

Note:

Stampa: Tipografia F. Marchesini - Roma