

Università degli Studi di Genova



Corso di Laurea Specialistica

in

Medicina e Chirurgia

Anno Accademico 2011-2012

**PREVENZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON**

**E MEDICINA D'INIZIATIVA.**

**RISULTATO DI UN'ESPERIENZA CONDOTTA CON I PAZIENTI DI UN  
MEDICO DI MEDICINA GENERALE**

Relatore: **Chiar.mo Prof. Andrea Stimamiglio**

Candidata: **Erica De Gaetano**

A mia zia Lucia,

non c'è distanza che l'amore non possa colmare

## Sommario

1.	Prefazione.....	pag. 4
2.	Epidemiologia.....	pag. 5
3.	Fattori di rischio e prevenzione primaria.....	pag. 16
4.	Cancerogenesi coloretale e lesioni precancerose.....	pag. 30
5.	Storia naturale e anatomia patologica.....	pag. 36
6.	Presentazione clinica e diagnosi.....	pag. 38
7.	Stadiazione.....	pag. 42
8.	Strategie terapeutiche.....	pag. 45
9.	Screening del carcinoma del colon-retto.....	pag. 57
10.	Studio condotto tra le Pazienti di un Medico di Medicina Generale genovese.....	pag. 87
11.	Conclusioni.....	pag. 100
12.	Ringraziamenti.....	pag. 101
13.	Bibliografia.....	pag. 102

## PREFAZIONE

Nel panorama medico degli ultimi decenni la prevenzione ha acquistato un'importanza sempre maggiore permettendo, attraverso la diagnosi precoce, la riduzione della morbilità e della mortalità di molte malattie.

In questo scenario assume grande importanza lo screening del carcinoma del colon-retto (CCR), per il grande impatto sociale che questa malattia ha sulla popolazione. La scelta di questa patologia è stata dettata dalla sua diffusione (circa 50.000 nuovi casi di carcinoma coloretale l'anno) e gravità (15.000 morti l'anno), ma soprattutto dalla dimostrata elevatissima efficacia dei programmi di screening organizzato e degli interventi di prevenzione secondaria che rappresentano al momento l'unico strumento per ridurre non solo la mortalità, ma anche l'incidenza della neoplasia.

Questo lavoro vuole dimostrare il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) nel rendere più incisive e diffuse le attività di screening del carcinoma del colon-retto, integrando e rendendo più capillari i programmi regionali. Il Medico di Medicina Generale può attivarsi contattando direttamente i Pazienti attraverso un semplice "mailing" cartaceo.

L'obiettivo è quello di raggiungere una più elevata copertura preventiva, ovvero di spingere una significativa percentuale della popolazione assistita, in fascia d'età per lo screening (50-69 anni), a sottoporsi ai controlli periodici.

Si tratta di un caso di "Medicina d'Iniziativa" in cui il Medico di Medicina Generale si propone attivamente, sollecitando i Pazienti a sottoporsi ai controlli.

L'attività del MMG è enormemente facilitata dalla possibilità di rintracciare i dati anamnestici dei pazienti, attraverso l'uso del data-base del programma informatico che utilizza per gestire la sua attività clinica.

## EPIDEMIOLOGIA

### INCIDENZA:

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2012. Tra i maschi si trova al terzo posto (14% di tutti i nuovi tumori), preceduto da prostata e polmone, nelle femmine al secondo posto (anche in questo caso 14% di tutti i tumori), preceduto da mammella.

Rango	Maschi	Femmine
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (14%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)
4°	Vescica* (10%)	Utero corpo (5%)
5°	Stomaco (5%)	Tiroide (5%)

**TABELLA 3** Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2006-2008.  
\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età, il CCR occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8 e il 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne. La sua incidenza cresce all'aumentare dell'età.

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (11%)	Prostata (22%)	Prostata (21%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Linfoma non-Hodgkin (9%)	Colon-retto (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (14%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (17%)
3°	Cute (melanomi) (8%)	Polmone (14%)	Colon-retto (15%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (11%)	Colon-retto (5%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (7%)	Vie aerodigestive superiori (5%)	Stomaco (6%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (5%)

**TABELLA 8.** Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni.

Il tumore presenta un trend di crescita nei maschi (solo però nelle localizzazioni coliche e non in quelle rettali), mentre nelle femmine appaiono stabili sia le forme coliche che quelle rettali.

L'andamento temporale per gli uomini è passato da un +2,1% all'anno degli anni '80-90 a +0,7% all'anno dell'ultimo decennio; mentre nelle donne l'aumento del +0,7% all'anno appare omogeneo per tutto il ventennio.

## TUMORE DEL COLON-RETTO

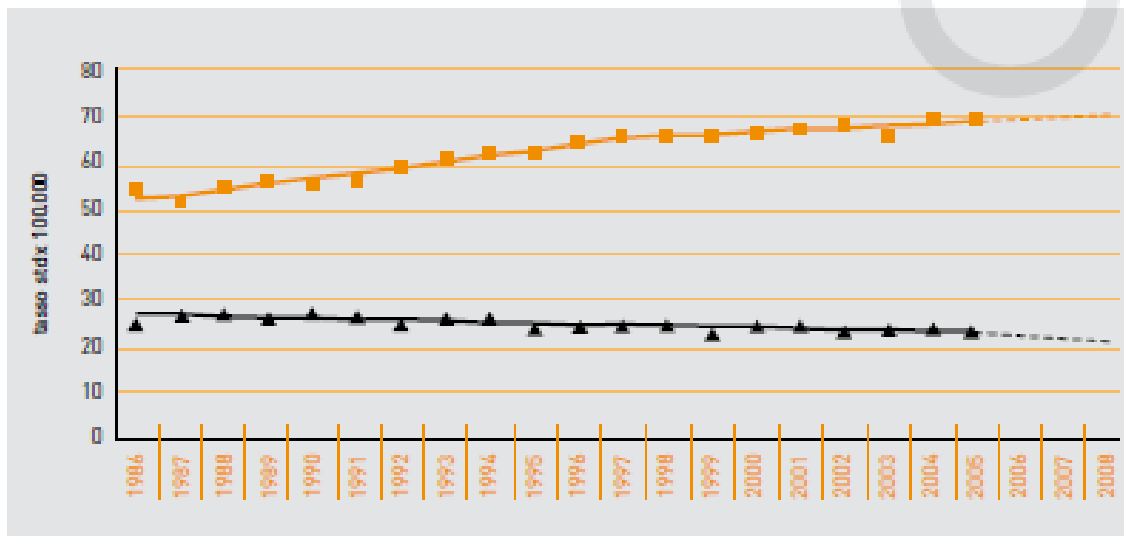


FIGURA 8A. Tumore del colon-retto, maschi.

■ I-APC: 1986-1997: 2,1\* (1,7; 2,5) 1997-2008: 0,7\* (0,2; 1,2)

▲ M-APC: 1986-2008: -0,8\* (-1; -0,6)

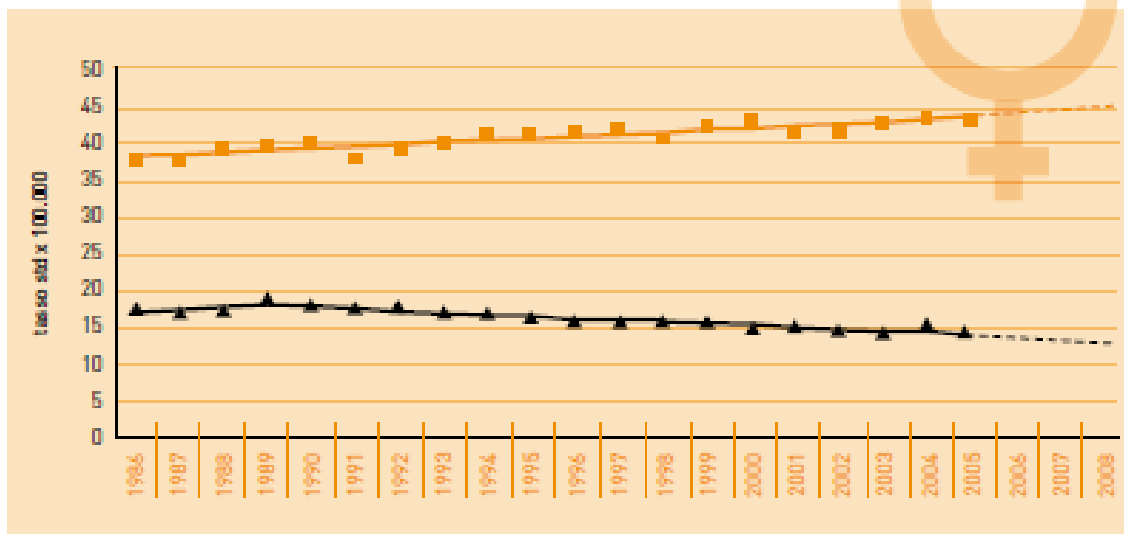


FIGURA 8B. Tumore del colon-retto, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 0,7\* (0,5; 0,8)

▲ M-APC: 1986-1989: 1,9 (-2,5; 6,5) 1989-2008: -1,5\* (-1,8; -1,2)

AIRTUM: stima del trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2008. Tassi standardizzati pop. europea (modificato da Aitum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente, che si sta tuttavia attenuando, dal Nord-Centro verso Sud, sia nei maschi ( Sud -20% rispetto al Nord-Centro) che nelle femmine ( Sud - 10%), anch'esso coerente con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati.

	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud	Centro	Sud
Colon	-7%	-32%	-3%	-26%
Retto	15%	-18%	5%	-14%

**TABELLA 14.** AIRTUM 2006-2008. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. Differenze percentuali rispetto al Nord.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

Nei prossimi decenni è previsto un ulteriore aumento dell'incidenza in correlazione alla continua espansione dei fattori di rischio. Tuttavia negli USA si sta registrando una tendenza inversa, con un progressivo calo dell'incidenza del CCR, in relazione alla diffusione dello screening del carcinoma colon-rettale con rimozione delle lesioni precancerose.

Rispetto alle altre nazioni europee, i tassi standardizzati pongono l'Italia a livelli medio-bassi di incidenza, come si può notare dalla seguente tabella.



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

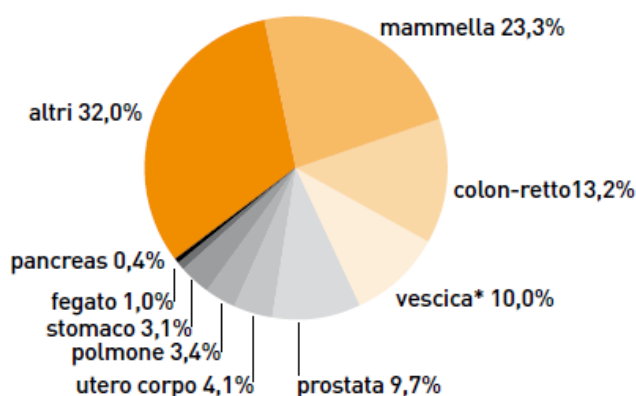
POPOLAZIONE	INCIDENZA		
	Maschi 114.106 - Femmine 106.867		
	CASI	ASR (E)*	ASR (W)*
Unione Europea	220.973	45,15	29,99
Austria	5.022	49,60	33,12
Belgio	6.204	46,08	30,45
Danimarca	3.486	52,21	34,83
Finlandia	2.075	33,35	22,55
Francia	32.956	43,32	28,73
Germania	56.040	50,78	33,45
Grecia	3.416	24,49	16,08
Irlanda	1.847	52,75	35,26
Italia	35.185	44,16	29,46
Lussemburgo	244	48,66	31,81
Olanda	8.897	49,99	33,43
Portogallo	5.549	46,47	31,23
Spagna	20.688	42,16	28,40
Svezia	5.046	39,77	26,37
Regno Unito	34.318	44,95	29,82

\* Tasso standardizzato per età su popolazione europea (E) o mondiale (W)

PNLG, programma nazionale per le linee guida. Linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ( ASSR)

#### PREVALENZA:

Sono quasi 300.000 i pazienti con pregressa diagnosi di CCR in Italia (51% maschi e 49% donne), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 13,2% di tutti i pazienti oncologici. Il 16% di questi si trova ad ormai 15 anni dalla diagnosi, il 24% tra i 5 e i 10 anni e il 23% tra i 2 e i 5 anni.



Tutti i tumori**	%	Pazienti in vita
mammella	23,3%	522.235
colon-retto	13,2%	296.687
vescica*	10,0%	223.533
prostata	9,7%	216.716
utero corpo	4,1%	91.689
polmone	3,4%	75.365
stomaco	3,1%	69.230
fegato	1,0%	21.416
pancreas	0,4%	9.636
altri	32,0%	717.446

\*\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

**FIGURA 5.** Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sede di neoplasia (in ordine decrescente): dati numerici e percentuali.

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza ( con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sopravvivenza, tendente al miglioramento, a condizionare la prevalenza, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up.

La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una popolazione affetta oltre i 75 anni più che doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8,5 volte maggiore di quella 45-59 anni.

Notevoli differenze si registrano tra le regioni del Nord e Centro Italia, a maggiore prevalenza, rispetto al Sud.

Un modesto aumento della prevalenza è stato osservato nell'ultimo decennio rispetto agli anni '90.

## MORTALITA':

In Italia il carcinoma del colon-retto si presenta, tra tutti i tumori, al secondo posto per mortalità in entrambi i sessi (11% nei maschi, 12% per le femmine). Si prevedono circa 20.000 decessi all'anno per i prossimi anni.

Rango	Maschi	Femmine
1°	Polmone (27%)	Mammella (16%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)
5°	Stomaco (7%)	Stomaco (6%)

**TABELLA 4.** Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2006-2008.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

Se si suddivide la popolazione per fasce d'età si può notare come la mortalità aumenti all'aumentare dell'età e maggiormente per i maschi rispetto alle femmine. Anche nelle fasce d'età più giovani il CCR rimane comunque al terzo posto se comparato agli altri tumori.

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (31%)	Polmone (26%)	Mammella (28%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centr. (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (11%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (11%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Vie aerodigestive superiori (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)	Leucemie (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

**TABELLA 5.** Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

Dagli anni '80 la mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,8%, fig. 8A) che per le femmine (-1,5%, fig. 8B). Inoltre c'è stata una riduzione del gradiente Nord-Sud.

Rispetto agli altri paesi europei, l'Italia si pone su livelli medio-bassi anche per quel che riguarda la mortalità.

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

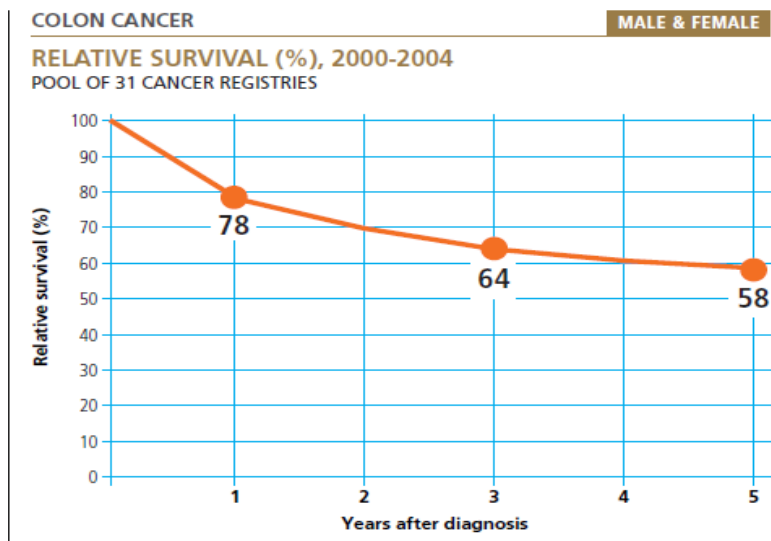
<b>MORTALITÀ</b>		
<u>Maschi 55.791 - Femmine 55.130</u>		
<b>DECESSI</b>	<b>ASR (E)*</b>	<b>ASR (W)*</b>
110.921	21,48	13,68
2.586	24,12	15,35
3.106	21,94	13,88
2.150	30,69	19,81
984	15,01	9,53
16.134	19,70	12,43
29.767	25,84	16,36
1.620	11,14	7,02
971	26,78	17,38
16.126	19,21	12,32
133	25,29	15,78
4.274	22,89	14,52
2.706	21,78	14,01
10.639	20,16	12,88
2.395	17,33	11,03
17.330	21,62	13,89

\* Tasso standardizzato per età su popolazione europea (E) o mondiale (W)

PNLG, programma nazionale per le linee guida. Linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ( ASSR)

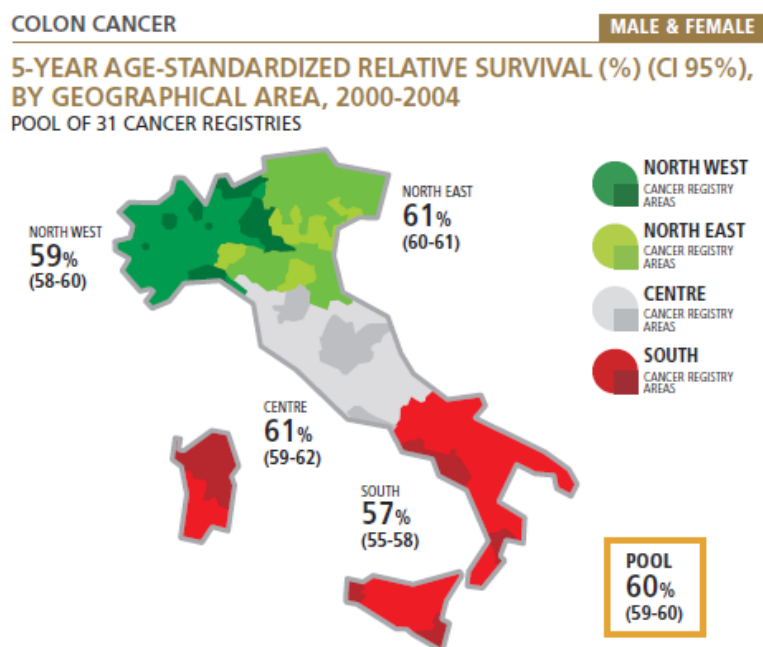
#### SOPRAVVIVENZA:

In Italia la sopravvivenza relativa per CCR è del 78% ad 1 anno dalla diagnosi e del 58% a 5 anni dalla diagnosi.



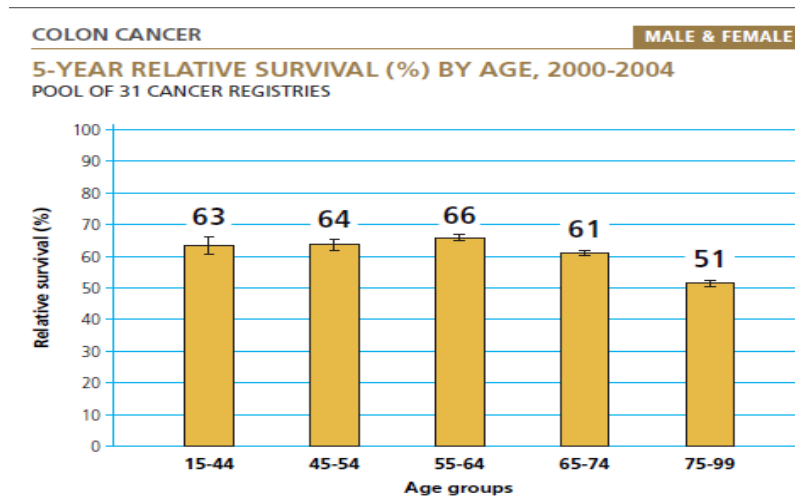
M. Fusco, C. Buzzoni, E. Coviello, I. Rashid. I tumori in Italia- rapporto AIRTUM 2011- sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 35 (5-6) suppl 3: 1-200

Le regioni meridionali d'Italia presentano una sopravvivenza inferiore dell'1-4% rispetto a quelle del Nord.



M. Fusco, C. Buzzoni, E. Coviello, I. Rashid. I tumori in Italia- rapporto AIRTUM 2011- sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 35 (5-6) suppl 3: 1-200

Inoltre la sopravvivenza tende a diminuire oltre i 75 anni d'età, come riportato in tabella.



M. Fusco, C. Buzzoni, E. Coviello, I. Rashid. I tumori in Italia- rapporto AIRTUM 2011- sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 35 (5-6) suppl 3: 1-200

Negli USA la sopravvivenza relativa del carcinoma del colon-retto è del 83,2% ad 1 anno dalla diagnosi e del 64,4% a 5 anni, mentre a 10 anni si dimostra del 57,6%. Questa differenza viene probabilmente spiegata dal fatto che negli Stati Uniti d'America lo screening per il CCR è avviato da molti anni e si cominciano a vedere i risultati anche in termini di aumento della sopravvivenza.

Infatti la sopravvivenza è largamente influenzata dallo stadio al momento della diagnosi : per lesioni ancora localizzate la sopravvivenza a 5 anni è del 90,1%, quando la lesione ha invaso gli organi circostanti questa cala al 69,2% e quando la lesione si è diffusa anche ad organi distanti la sopravvivenza è solo del 11,7%. Per questo la diagnosi precoce, tramite lo screening, risulta fondamentale.

La maggior parte dei "long-term survivor" riporta una qualità di vita psicologica comparabile a quella del resto della popolazione, ma una qualità di vita fisica un pò inferiore. Disfunzioni

intestinali sono particolarmente comuni, specie tra i pazienti che hanno avuto una diagnosi agli stadi avanzati, i quali potrebbero avere una colostomia permanente. Inoltre questi pazienti hanno un rischio maggiore di incorrere in un secondo carcinoma del colon-retto primitivo.

### **FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE PRIMARIA**

In base ai fattori di rischio la popolazione viene suddivisa in due categorie: a) a rischio standard (pazienti che non manifestano segni o sintomi suggestivi per CCR e che non hanno fattori di rischio genetico o familiare) b) ad alto rischio (pazienti che manifestano segni o sintomi suggestivi per CCR o che hanno fattori di rischio genetico o familiare).

#### **RISCHIO STANDARD**

La maggior parte dei fattori di rischio che possono portare allo sviluppo del carcinoma coloretale sono collegati allo stile di vita del mondo industrializzato. Tuttavia l'incidenza di CCR sta rapidamente aumentando anche nei paesi in via di sviluppo a causa dell'adozione, sempre più diffusa, dello stile di vita occidentale. A dimostrazione della stretta correlazione tra CCR e stile di vita, è stato dimostrato che l'incidenza del tumore aumenta negli immigrati, provenienti da zone a basso rischio, che si trasferiscono nei paesi industrializzati, rispetto a coloro che rimangono nel paese nativo.

I fattori che possono influire, nella categoria di rischio standard, ad aumentare o diminuire le possibilità che un paziente sviluppi il CCR sono i seguenti :

- *L'età* è direttamente proporzionale all'insorgenza del tumore, che tende ad essere rilevante dai 50 anni in poi con un picco massimo verso i 70 anni. La seguente tabella mostra il rischio cumulativo di sviluppare il carcinoma coloretale in relazione all'età :



Tabella 3.1 Rischio cumulativo in soggetti asintomatici

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

PNLG, programma nazionale per le linee guida. Linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ( ASSR)

- La dieta: si identificano vari fattori, di rischio o protettivi legati all'alimentazione :
  - ❖ Il consumo di *carne rossa* risulta associato ad un maggior rischio di CCR. Nello specifico, chi mangia carne di manzo, maiale o agnello come piatto principale per più di 5 volte alla settimana ha un rischio aumentato di 3 volte rispetto a chi mangia carne solo una volta al mese. Il meccanismo con cui la carne rossa possa aumentare il rischio di cancro non è conosciuto. Esistono diversi meccanismi che potrebbero spiegare la correlazione tra carne rossa e cancro, tra cui : 1. la carne rossa stimola la secrezione di insulina che stimola la proliferazione cellulare, 2. i grassi saturi della carne sarebbero un fattore cancerogenico 3. sarebbero le modalità di cottura della carne (ad alte temperature o troppo abbrustolita) a creare fattori cancerogeni e non la carne stessa. Tuttavia nessuno studio prospettico o caso-controllo ha supportato con certezza una di queste ipotesi. Sembra comunque dimostrato che fonti alternative di proteine animali, inclusi i latticini a bassa contenuto di grassi, il pesce e il pollame, sono associati ad un rischio ridotto di CCR rispetto alla carne rossa. Questo conferma che non è l'alto consumo proteico ad essere responsabile dell'aumentato rischio di cancro, anzi una strategia preventiva

potrebbe essere quella di consumare le suddette fonti alternative di proteine al posto della carne rossa.

- ❖ I *carboidrati altamente raffinati* potrebbero essere associati ad un aumento del rischio di CCR, a causa dello stimolo alla secrezione di insulina pro-mitogenica. Tuttavia non tutti gli studi confermano questo dato.
- ❖ *Frutta, vegetali e fibre* potrebbero avere un effetto protettivo sul carcinoma coloretale, ma c'è grande discordanza tra gli studi soprattutto tra quelli europei, per i quali sarebbero protettivi, e quelli americani, che non registrano tale associazione. Questo potrebbe essere correlato al differente intake di folati, che hanno un effetto anti-cancerogenico. Negli USA l'alta prevalenza di alimenti fortificati con i folati, come i cereali, potrebbe attenuare l'effetto preventivo di fibre, vegetali e frutta, che sono invece la principale fonte di folati nella popolazione europea. Attualmente, ai fini della prevenzione primaria del CCR, non sembra indicato aumentare l'assunzione di questi alimenti.
- ❖ *Il calcio e la vitamina D* parrebbero avere un modesto effetto protettivo nei confronti del carcinoma coloretale. Il calcio agirebbe legando acidi biliari secondari tossici, o direttamente inibendo la proliferazione, stimolando la differenziazione e inducendo l'apoptosi nelle cellule della mucosa intestinale. La riduzione del rischio sarebbe raggiunta con un intake di 700-800 mg/die di calcio. Quest'ultimo tuttavia avrebbe un effetto protettivo solo verso le lesioni distali del colon e non quelle prossimali. Per quanto riguarda la vitamina D, invece, questa agirebbe riducendo la proliferazione cellulare, bloccando la neoangiogenesi, promuovendo la differenziazione e stimolando l'apoptosi, ma nessuno di questi meccanismi è stato ancora dimostrato con certezza. Sembrerebbe che, mentre alti livelli di vitamina D hanno un effetto protettivo, bassi livelli risulterebbero correlati ad un aumentato rischio di tumore.

❖ Molti studi hanno dimostrato che *i folati e altri antiossidanti* hanno un ruolo nel far calare il rischio di CCR. Una carenza di folati, infatti, può essere responsabile di mutazioni a carico del gene oncosoppressore p53, correlato all'insorgenza di carcinoma del colonretto. Tuttavia è stato anche dimostrato che livelli troppo elevati di folati potrebbero addirittura favorire gli ultimi stadi della cancerogenesi. Quindi è indicato un apporto minimo di 400 microgrammi di folati al giorno, ma non è indicata una ulteriore implementazione.

Altri antiossidanti che potrebbero rallentare la cancerogenesi sono : il selenio, il beta-carotene e le vitamine A, C, E.

- Il *consumo di alcool* è stato associato dalla maggior parte degli studi ad un aumentato rischio di CCR. Il meccanismo non è stato ancora chiarito, anche se potrebbe essere correlato alla capacità dell'alcol di ridurre i livelli di folati, o ad una alterazione della metilazione del DNA. Ridurre il consumo di alcol, soprattutto per le persone che ne abusano, è essenziale ai fini della prevenzione primaria
- *Il fumo di tabacco* non è stato associato con un aumentato rischio di CCR, più probabilmente perchè c'è un troppo ampio lasso di tempo ( 30-40 anni ) tra l'esposizione al fumo e la formazione del tumore. Tuttavia il tabacco è stato associato ad un aumentato rischio di adenoma intestinale, proprio perchè il tempo tra l'esposizione e l'insorgenza è minore rispetto al tumore del colon retto. Interessantemente, l'incidenza di CCR appare maggiore in pazienti che hanno iniziato a fumare in giovane età, pur avendo smesso in un secondo tempo, rispetto a fumatori attuali, che, però, hanno iniziato in età più avanzata. Tale evidenza è in accordo con un iniziale e irreversibile danno genetico. Sembra che l'aumentato rischio di carcinoma permanga fino a 31 anni, dopo la cessazione del consumo di tabacco. L'associazione appare più forte per il tumore rettale piuttosto che per quello del colon.

In definitiva, visto che la cessazione del consumo di tabacco in tarda età potrebbe non essere efficace nel prevenire il CCR, la prevenzione primaria andrebbe rivolta agli adolescenti e giovani adulti, in modo che smettano di fumare il più presto possibile nella vita.

- *L'obesità e un'elevato body mass index (BMI)* correlano con un'aumentato rischio del carcinoma del colon-retto. I pazienti al più alto quintile del BMI hanno un rischio di 2 volte maggiore rispetto ai pazienti al più basso quintile, di sviluppare il tumore.

L'associazione è più forte per gli uomini rispetto alle donne e per il colon rispetto al retto.

Allo stesso modo anche valori elevati di circonferenza addominale e del rapporto girovita-fianco correlano con un aumentato rischio. I meccanismi del rapporto tra obesità e CCR non sono ancora del tutto chiariti, ma sembrano passare attraverso l'aumentata produzione di insulina che porta ad un aumento del IGF-1 con stimolo alla proliferazione cellulare. Per questo sembra che anche gli individui affetti da diabete mellito di tipo 2, con insulino resistenza, possano avere un aumento del rischio di CCR.

- *L'attività fisica* è uno dei più certi fattori nel ridurre il rischio di carcinoma coloretale e persino di adenoma. Il meccanismo sembra essere associato al fatto che l'attività fisica stimola la peristalsi intestinale, mantenendo una fisiologica funzionalità del colon, inoltre aiuta ad combattere l'obesità, riducendo così l'azione di questo fattore di rischio.
- *L'aspirina e gli inibitori selettivi della COX-2* hanno una dimostrata efficacia nel diminuire l'insorgenza di CCR e di adenomi intestinali. Il meccanismo di protezione più probabile è direttamente correlato all'inibizione della COX-2, che è iper-espressa da alcuni tumori coloretali con mutazione del gene APC. Per questa ragione gli inibitori della COX-2 e l'aspirina non sembrerebbero protettivi nei confronti dei tumori in cui la COX-2 non è iper-espressa.

Sono stati condotti diversi studi per un possibile utilizzo di questi farmaci come forma di prevenzione primaria : è risultato che attualmente il loro utilizzo non parrebbe indicato

nei pazienti a rischio standard, in quanto i rischi del trattamento ( possibilità di sanguinamento gastroenterico e, per gli inibitori della COX-2, anche problemi cardiovascolari) sembrano maggiori dei benefici in persone asintomatiche. Tuttavia, potrebbero trovare un utilizzo in pazienti ad alto rischio o con pregresso carcinoma del colon-retto, che, secondo i risultati dei primi studi, beneficerebbero di una notevole riduzione del rischio di insorgenza della patologia, per i primi, e di un altrettanto notevole aumento della sopravvivenza con calo delle recidive, per i secondi.

- *La terapia estroprogestinica post-menopausale* era stata proposta come forma di prevenzione primaria per ridurre il CCR nelle donne, basandosi sull'evidenza che l'incidenza del tumore rimane più bassa nel sesso femminile fino all'età di 50-54 anni e successivamente ha un picco andando a raggiungere l'incidenza del sesso maschile. Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia ormonale è efficace nel ridurre il rischio di CCR, tuttavia questa non è consigliata come forma di prevenzione primaria a causa dell'aumento che provoca nell'incidenza carcinoma mammario e degli eventi cardiovascolari.

### ALTO RISCHIO

Si definiscono pazienti ad alto rischio di CCR, coloro i quali hanno manifestato una delle seguenti caratteristiche :

- ❖ Diagnosi di una sindrome ereditaria di carcinoma coloretale
- ❖ Diagnosi di una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)
- ❖ Familiarità per il CCR o per polipi adenomatosi
- ❖ Pregressa diagnosi di CCR o di polipi adenomatosi

I pazienti ad alto rischio vanno sottoposti ad una sorveglianza maggiore rispetto ai pazienti a rischio standard e specifica per ognuno dei casi sopra riportati.

## SINDROMI EREDITARIE

Queste sindromi sono causate dalla mutazione di un gene chiave nei processi di regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare o di riparazione del DNA, che portano ad una accelerazione nell'evoluzione della storia naturale del tumore. Infatti i pazienti affetti da queste sindromi tendono generalmente a sviluppare il CCR in un'età più precoce rispetto al tumore sporadico.

Queste sindromi sono rappresentate da:

1. Cancro colorettales non poliposico ereditario (HNPCC) o Sindrome di Lynch
2. Poliposi adenomatosa familiare ( FAP)
3. Poliposi MYH-associata (MAP)
4. Sindromi con polipi amartomatosi

Le caratteristiche di queste sindromi sono le seguenti :

### **1. Cancro colorettales non poliposico ereditario (HNPCC) o Sindrome di Lynch**

La Sindrome di Lynch è responsabile di circa il 3-5% dei casi di CCR ed è la più frequente tra le sindromi ereditarie. È causata da una mutazione germinale in uno tra 4 geni necessari alla riparazione degli errori di allineamento del DNA ( chiamati MMR ) : MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Questi geni sono essenziali per riparare eventuali mutazioni che possono incorrere nella replicazione dei microsatelliti (brevi sequenze di DNA ripetute che facilmente possono slittare durante la replicazione del DNA). Normalmente i geni MMR

sono in grado di correggere questi errori, ma se il gene è mutato la mutazione non può essere riparata e andrà ad accumularsi ad altre mutazioni, accelerando la cancerogenesi. I portatori di questa sindrome hanno, nel corso della loro vita, un rischio pari al 50-80% di incorrere nel CCR. L'età di insorgenza del tumore è mediamente ai 45 anni e i carcinomi multipli e sincroni non sono rari. La sede d'insorgenza più frequente è il colon prossimale, a differenza del carcinoma sporadico. Questi pazienti non presentano le classiche lesioni polipoidi precancerose, ma delle lesioni piane di più difficile identificazione alla colonscopia.

Inoltre i pazienti affetti da HNPCC hanno un' aumentato rischio di sviluppare una grande varietà di tumori extra-intestinali, tra cui il più frequente è il cancro endometriale, con un rischio di svilupparlo del 40-60% nelle donne.

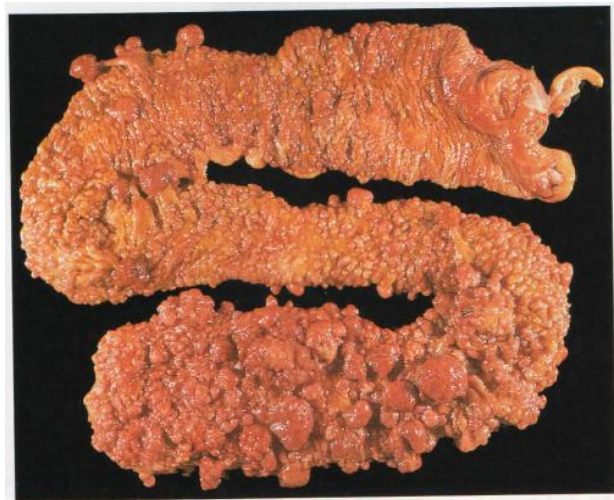
La diagnosi si basa sui Criteri di Amsterdam che prevedono: 1) tre o più casi di CCR in famiglia, di cui almeno due erano parenti di primo grado del terzo, 2) CCR in almeno due generazioni, 3) almeno un CCR insorto prima dei 50 anni, 4) esclusione della FAP. Questi criteri sono stati poi estesi dalle linee guida di Bethesda, che hanno incluso anche i tumori extra-intestinali come criterio di diagnosi. I pazienti che rientrano in questi criteri vengono sottoposti a test genetico per la diagnosi di certezza.

I portatori della Sindrome di Lynch devono essere sottoposti a screening del CCR con una colonscopia effettuata annualmente o biannualmente a partire dall'età di 20-25 anni o 10 anni prima l'insorgenza del più precoce caso in famiglia. Inoltre le donne dovrebbero anche effettuare lo screening per il carcinoma endometriale con un'annuale ecografia transvaginale e biopsie endometriali a partire dai 30-35 anni d'età. La chirurgia profilattica può essere valutata caso per caso, se il paziente non sia compliant agli screening.

## 2. Poliposi adenomatosa familiare ( FAP )

La FAP è la seconda più comune sindrome ereditaria che porta allo sviluppo di CCR ed è responsabile di circa 1% dei casi di questo tumore. È causata da una mutazione germinale del gene oncosoppressore APC, trasmessa nella maggior parte dei casi per via autosomica dominante, ma nel 30% dei casi per una mutazione de novo.

Il tratto clinico distintivo è dato dalla formazione di centinaia o migliaia di polipi adenomatosi a livello del colon retto, che conferiscono praticamente il 100% di possibilità di sviluppare un CCR entro i 40 anni d'età, in assenza di un intervento terapeutico. L'età di insorgenza dei primi polipi varia dai 10 ai 30 anni. La diagnosi viene effettuata tramite colonscopia ( come screening in famiglie affette note o in seguito a sanguinamenti intestinali causati dai polipi ) e successivamente confermata con test genetico.



**FIGURA 17-59** Poliposi adenomatosa familiare in una donna di 18 anni. La superficie mucosa è tappezzata da innumerevoli adenomi polipoidi.

V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Settima edizione. Vincenzo Eusebi Editore.

Inoltre, nel 90% dei casi di FAP sono presenti anche polipi del tratto gastrointestinale superiore (duodenali, ampollari e del fondo gastrico). Questi pazienti hanno un rischio del



4% di sviluppare un cancro duodenale nel corso della loro vita; mentre i polipi gastrici hanno un basso potenziale di malignità.

In più una grande varietà di neoplasie extra-intestinali sono associate alla FAP; tra queste il carcinoma papillare della tiroide, il medulloblastoma e epatoblastoma (nei bambini) sono i più frequenti. Alcuni pazienti manifestano un'ipertrofia dell'epitelio pigmentato della retina, un reperto oftalmologico asintomatico, che se riscontrato, specie se bilaterale, deve subito indirizzare verso una diagnosi di FAP.

La Sindrome di Gardner è una variante della FAP che, in associazione alla poliposi, presenta anche osteomi della mandibola, cisti epidermiche e tumori desmoidi.

Un'altra variante della FAP è la cosiddetta forma attenuata o AFAP nella quali i pazienti sviluppano meno di 100 polipi adenomatosi e hanno quindi un ritardo di 15 anni, rispetto alla forma classica, prima di sviluppare il cancro.

I pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare devono essere sottoposti a screening per il CCR con esecuzione di una rettosigmoidoscopia, annualmente, a partire dall'età di 10-12 anni e poi con esecuzione di una colonscopia annuale una volta che sono stati riscontrati i primi polipi. Quando i polipi diventano troppo numerosi per essere gestiti endoscopicamente, è consigliabile effettuare una colectomia profilattica. Nella AFAP lo screening può essere iniziato a 18-20 anni ed eseguito ogni 2 anni, di solito la colectomia profilattica non è necessaria.

La chemoprevenzione con aspirina o inibitori della COX-2 è attualmente in studio per questi pazienti.

Sono indicate anche una esofagogastroduodenoscopia ogni 2-3 anni a partire dai 25-30 anni d'età per prevenire il carcinoma duodenale, un'ecocografia tiroidea annuale per il carcinoma papillare della tiroide e un'ecografia epatica con dosaggio dell'alfa-fetoproteina annualmente, nei primi 5 anni di vita, per la prevenzione dell'epatoblastoma.

### 3. Poliposi MYH-associata (MAP)

È causata da una mutazione del gene MYH, recentemente descritta. Questo gene è coinvolto nella riparazione del DNA danneggiato a causa dello stress ossidativo. Il gene mutato non è più attivo e provoca un accumularsi di mutazioni nel DNA. La trasmissione è autosomica recessiva.

Clinicamente gli omozigoti manifestano la patologia in maniera simile alla forma attenuata di FAP (AFAP), con meno di 100 polipi adenomatosi colici e un rischio di sviluppare CCR nel corso della vita dell'80%. Gli eterozigoti invece parrebbero avere un rischio ridotto rispetto agli omozigoti. Possibili anche i polipi duodenali.

La diagnosi viene effettuata tramite colonscopia più test genetico.

I pazienti omozigoti affetti da MAP dovrebbero effettuare lo screening endoscopico del tratto digestivo inferiore e superiore come nella FAP. Gli eterozigoti dovrebbero effettuare una colonscopia all'età di 25 anni, se positiva continuare con lo screening come per la FAP, se negativo effettuare una colonscopia ogni 3-5 anni.

### 4. Sindromi con polipi amartomatosi

Sono sindromi rare, caratterizzate dalla presenza di polipi amartomatosi lungo tutto il tratto gastrointestinale. Queste comprendono:

- La *Sindrome di Peutz-Jeghers*, che comporta un rischio del 39% di sviluppare CCR nel corso della vita più un rischio aumentato di sviluppare molte altre neoplasie sia intestinali che extraintestinali. Il tratto distintivo di questa sindrome è rappresentato dalla colorazione scura della mucosa delle labbra e della bocca. Per lo screening del CCR è indicata la colonscopia dai 18 anni d'età ogni 2-3 anni.
- La *poliposi giovanile* comporta un rischio di sviluppare carcinoma coloretale nel corso della vita pari al 40% più un aumentato rischio anche per il cancro gastrico e del piccolo intestino. Lo screening per il CCR si effettua come per la Sindrome di Peutz-Jeghers.

- La *Sindrome di Cowden*, molto rara, è associata ad un'aumentata incidenza di CCR, anche se non si conosce l'entità del rischio, vista la scarsità dei casi. Lo screening per il CCR, in questo caso, è molto discusso, ma, al momento, sembrerebbe consistere in una colonscopia effettuata ogni 3-5 anni a partire dai 35 anni.

## MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

I pazienti affetti da colite ulcerosa (CU) o da morbo di Crohn hanno un aumentato rischio di sviluppare CCR. Si ritiene che questo aumento del rischio sia dovuto al persistente stato di infiammazione intestinale, che porterebbe un aumento della proliferazione cellulare e dello stress ossidativo. Inoltre è stato dimostrato che sono presenti mutazioni simili sia nel CCR che nelle MICI, ma la sequenza di eventi che porta al carcinoma è differente. Mentre nel CCR sporadico la cancerogenesi passa dal basso grado di displasia (LGD), all'alto grado di displasia (HGD) al carcinoma; nel CCR associato a MICI non viene rispettata questa successione e il carcinoma può insorgere senza essere progredito da LGD e HGD.

I pazienti con colite ulcerosa hanno un rischio cumulativo di sviluppare CCR dell' 8,3% a 20 anni dalla diagnosi e del 18,4% a 30 anni. Come si può notare dai dati il rischio di sviluppare un carcinoma aumenta con l'aumentare del tempo, con un insorgenza media dopo 17 anni dalla diagnosi di MICI. Per quanto riguarda il morbo di Crohn, ci sono pochi dati disponibili, ma di certo anch'esso è associato con lo sviluppo di CCR.

Fattori di rischio per pazienti affetti da MICI, che aumentano ulteriormente il rischio di incorrere il carcinoma coloretale sono:

- ❖ La lunga durata della malattia infiammatoria
- ❖ L'estensione della malattia infiammatoria : pazienti con pancolite sono più a rischio di quelli che presentano solamente colite sinistra

- ❖ Presenza di concomitante colangite sclerosante primitiva (PSC), a causa dell'alta concentrazione di acidi biliari nel lume colico
- ❖ L'elevato grado di infiammazione intestinale
- ❖ Anamnesi familiare positiva per CCR
- ❖ Diagnosi di MICI in giovane età

Lo screening per il carcinoma coloretale in questi pazienti va effettuato con una colonscopia ogni 2 anni, iniziando 8 anni dopo l'insorgenza di pancolite o 12-15 anni dall'insorgenza di colite sinistra. Fanno eccezione i pazienti con concomitante PSC che effettuano la colonscopia annualmente dalla diagnosi della colangite in poi. A seconda della positività o negatività delle prime colonscopie si può decidere poi di modificare l'intervallo di tempo tra un test ed un'altro. Si raccomanda di effettuare le biopsie in maniera random ogni 10 cm lungo tutto il colon, anche se alcuni studi ritengono che la mucosa biopsiata, con questo metodo, sia insufficiente a fornire un quadro completo, visto che è pari solo all' 1% di tutta la mucosa colica. Da notare che per i pazienti con sola proctosigmoidite, estesa per meno di 35 cm dall'ano, il rischio per CCR è assimilabile a quello della popolazione generale ed è quindi consigliato lo screening standard.

In caso di diagnosi di displasia, a seguito di una colonscopia, non c'è accordo su quale sia la strategia migliore da seguire : alcuni studi consigliano la colectomia profilattica, mentre altri preferiscono un piano aggressivo di sorveglianza, con una colonscopia ogni 3-6 mesi.

Sono in studio anche strategie di chemoprevenzione per i pazienti affetti da MICI. Le terapie studiate riguardano soprattutto: 1) i 5-amminosalicilati o ASA, che paiono essere efficaci nel ridurre l'insorgenza di CCR poichè riducono l'infiammazione intestinale, anche se richiedono molti anni di terapia prima che il rischio di neoplasia si abbassi in modo significativo; 2) l'acido ursodesossicolico o UDCA che ridurrebbe il rischio di carcinoma in pazienti con concomitante colangite sclerosante, in quanto abbassa la concentrazione di acidi biliari a livello intestinale; 3) l'aspirina e gli inibitori della COX-2, come precedentemente spiegato.

## FAMIGLIARITA' PER IL CARCINOMA COLORETTALE O PER POLIPI ADENOMATOSI

I pazienti con anamnesi familiare positiva per CCR (in un familiare di primo grado prima dei 60 anni o CCR in due familiari di primo grado a qualsiasi età) hanno un rischio di sviluppare CCR doppio o triplo rispetto alla popolazione generale.

Allo stesso modo anche pazienti con anamnesi familiare positiva per polipi adenomatosi ( in un familiare di primo grado prima dei 60 anni) ha un rischio di sviluppare la neoplasia intestinale circa 2 volte maggiore rispetto alla popolazione standard, specie se il polipo era in stadio avanzato.

In questi casi si effettua la sorveglianza per il CCR con una colonscopia effettuata ogni 5 anni dopo i 40 anni o 10 anni prima dell'insorgenza in famiglia del caso più precoce di carcinoma coloretale o di polipo adenomatoso.

## PREGRESSA DIAGNOSI DI CARCINOMA COLORETTALE O DI POLIPI ADENOMATOSI

I pazienti che hanno eseguito una polipectomia per via endoscopica, hanno un rischio aumentato di sviluppare successivamente altri polipi o un CCR. In particolare, il rischio risulta significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, in presenza di una storia di adenoma con diametro maggiore di 1 cm, villosa, con displasia severa o in presenza di adenomi multipli (almeno 3). Lo scopo della sorveglianza endoscopica, in questi pazienti, è quello di rimuovere le lesioni metacrone, prima che evolvano in cancro. Si consiglia pertanto una colonscopia dopo 3 anni dalla polipectomia e successivamente, se negativa, ogni 5 anni.

I pazienti con pregresso CCR hanno un maggior rischio di sviluppare recidive e lesioni metacrone. A questi pazienti viene consigliata una colonscopia dopo 3 anni dall'intervento di escissione del tumore, da ripetersi, se negativa, ogni 5 anni.

## CANCEROGENESI COLORETTALE E LESIONI PRECANCEROSE

Vi è una ben definita concatenazione di alterazioni genetiche che conduce all'insorgenza dei carcinomi coloretali. Sono state definite due sequenze ben precise che portano alla formazione di questi tumori, ambedue dovute ad accumulo di mutazioni multiple, ma con geni differenti coinvolti. Queste sono : 1) la via della sequenza adenoma-carcinoma e 2) la via dell'instabilità dei microsatelliti.

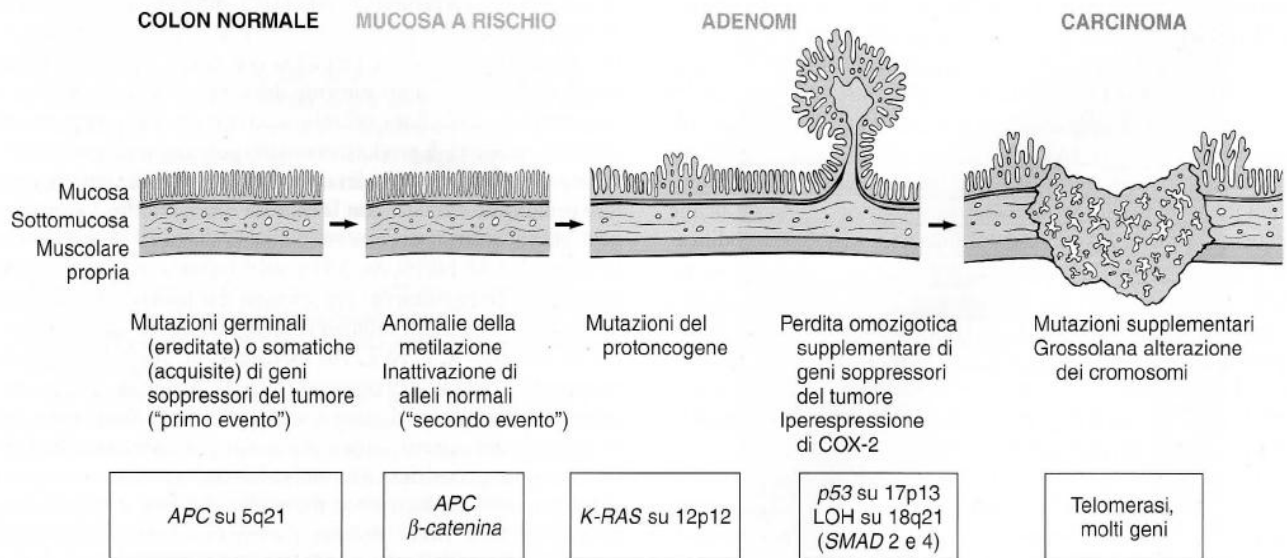
### 1) VIA DELLA SEQUENZA ADENOMA-CARCINOMA

Questa sequenza è caratterizzata da una instabilità cromosomica che determina il graduale accumulo di mutazioni in oncogeni e in geni oncosoppressori. La progressione molecolare, che porta al carcinoma colico lungo questa via, si verifica attraversando una serie di fasi morfologicamente identificabili. Inizialmente vi è una proliferazione localizzata dell'epitelio del colon, seguita dalla formazione di piccoli adenomi, che si ingradiscono progressivamente, con displasia sempre più marcata ed infine si trasformano in carcinomi invasivi. La sequenza prevede quindi un passaggio da mucosa normale a adenoma a basso grado di displasia (LGD), poi ad adenoma ad alto grado di displasia (HGD) e infine a carcinoma.

Le mutazioni genetiche principali di questa via sono le seguenti :

- ❖ *Perdita del gene APC* (adenomatous poliposis coli) : la perdita di questo gene oncosoppressore è ritenuta il primo evento nella formazione degli adenomi. APC regola il ciclo cellulare e modula l'interazione cellulare tramite la beta-catenina. In caso di mutazione di questo gene la beta-catenina si accumula nel citoplasma portando ad una adesione cellulare deficitaria e ad una eccessiva attività proliferativa. Oltre l'80% dei CCR mostra una mutazione di APC e il 50% dei tumori senza una mutazione di APC mostra comunque una mutazione della beta-catenina.

- ❖ *Mutazione del gene K-RAS*: è l'oncogene più comunemente attivato, in circa il 50% degli adenomi e nel 50% dei carcinomi del colon. Questo gene ha normalmente funzione di interruttore nella trasduzione del segnale dalla superficie cellulare ai bersagli intracellulari.
- ❖ *Perdita del gene p53*: rara negli adenomi, questa mutazione è presente in circa il 70-80% dei cancri. Questo gene codifica per un fattore di trascrizione. In risposta ad un danneggiamento del DNA, questo fattore di trascrizione induce l'arresto del ciclo cellulare e la morte apoptotica delle cellule mutate. In assenza della p53 questo processo non può avvenire, favorendo la proliferazione di cellule mutate.
- ❖ *Perdita della SMAD4*: la perdita di questo gene ha un effetto oncogeno sul tratto gastrointestinale.
- ❖ *Attivazione della telomerasi*: i telomeri stabilizzano i cromosomi. Essi si accorciano progressivamente ad ogni mitosi, portando infine alla senescenza della cellula e alla sua apoptosi. L'attivazione delle telomerasi impedisce l'accorciamento dei telomeri e quindi porta all'immortalità della cellula, requisito fondamentale per ogni cellula tumorale. La maggior parte degli adenomi non mostra attività telomerasica, diversamente da quanto accade nella maggior parte dei carcinomi. Questo indica che l'attivazione della telomerasi è una mutazione tardiva nella sequenza adenoma-carcinoma.



**FIGURA 17-60** Schema delle alterazioni morfologiche e molecolari nella sequenza adenoma-carcinoma. Si è ipotizzato che la perdita di una copia normale del gene oncosoppressore *APC* si verifichi precocemente. La mutazione di un allele dell'*APC* può essere addirittura presente sin dalla nascita, conseguendone una spiccata suscettibilità a sviluppare un carcinoma colico. Questo è il "primo evento" della teoria di Knudson. A questo segue la perdita della seconda copia normale dell'*APC* ("secondo evento"). La tappa successiva sembra essere la mutazione dell'oncogene *K-RAS*. Ulteriori mutazioni o perdite di eterozigosi inattivano il gene oncosoppressore *p53* (in 17p) e i geni *SMAD2* e *SMAD4* (in 18q), portando infine all'insorgenza di un carcinoma, nel quale si verificano ancora altre mutazioni. È importante notare che, benché sembri esistere una sequenza temporale delle alterazioni, è l'accumulo di queste ultime, più che il loro ordine di insorgenza, a essere importante.

V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Settima edizione. Vincenzo Eusebi Editore.

## 2) VIA DELL'INSTABILITA' DEI MICROSATELLITI

Questa seconda via è caratterizzata da mutazioni nei geni riparatori degli errori di allineamento del DNA ( chiamati MMR ). Questi geni sono : MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. I geni MMR sono essenziali per riparare eventuali mutazioni che possono incorrere nella replicazione dei microsatelliti. Quest'ultimi sono brevi sequenze di DNA ripetute che facilmente possono slittare durante la replicazione del DNA. Normalmente i geni MMR sono in grado di correggere questi errori, ma se il gene è mutato lo slittamento non può essere riparato. La maggior parte delle sequenze di microsatelliti è in regioni non codificanti del genoma e quindi, mutazioni in queste regioni sono probabilmente innocue. Tuttavia, alcune sequenze di microsatelliti sono localizzate in regioni codificanti,



includendo anche geni che regolano la proliferazione cellulare, come BAX e TGF-beta.

Mutazioni di tali geni inducono la cancerogenesi.

Questa via è implicata nella formazione del carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC) e in quella del 10-15% dei CCR sporadici.

A differenza della sequenza adenoma-carcinoma, non esistono corrispettivi morfologici chiaramente identificabili nelle varie tappe di progressione del danno genetico. Tuttavia questi carcinomi sembrano localizzarsi preferenzialmente nel colon prossimale, avere un aspetto mucinoso e un'abbondante infiltrazione linfocitaria. In generale sembrano avere una prognosi migliore, rispetto a quelli che insorgono dalla sequenza adenoma-carcinoma.

Per quanto riguarda le lesioni precancerose, l'adenoma rappresenta lo stadio intermedio tra mucosa intestinale normale e cancro, come descritto nella sequenza adenoma-carcinoma, anche se non è detto che tutti gli adenomi progrediscono a neoplasia. Esistono numerose evidenze scientifiche che supportano questa tesi, tra cui :

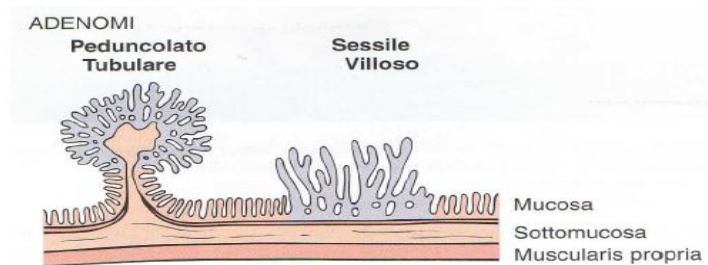
- Popolazioni con un'alta prevalenza di adenomi hanno anche un'alta prevalenza di carcinomi coloretali
- La distribuzione dei CCR ricalca all'incirca quella degli adenomi
- Il picco di incidenza degli adenomi precede di alcuni anni quello dei carcinomi
- Quando si identifica un carcinoma allo stadio precoce, spesso è presente un adenoma nel tessuto circostante
- Il rischio di CCR è direttamente proporzionale al numero di adenomi presenti
- I programmi di screening, con escissione degli adenomi, riducono l'incidenza del carcinoma coloretale.

La prevalenza degli adenomi è stimata al 20-30% prima dei 40 anni, ma raggiunge il 40-50% dopo i 60 anni. I due sessi sono colpiti con egual frequenza.

La maggior parte degli adenomi sono lesioni protrudenti nel lume intestinale, ovvero *polipi adenomatosi*, tuttavia, una minor parte è rappresentata da lesioni piatte, cosiddetti *adenomi depressi*, che possono essere identificati solo microscopicamente e non sono visibili macroscopicamente alla colonscopia.

I polipi adenomatosi si possono classificare da un punto di vista morfologico come segue :

- ❖ *Polipi tubulari* : rappresentano il 90% dei polipi adenomatosi. Sono piccoli (circa 2,5 cm), peduncolati e lisci, possiedono un asse fibromuscolare, nel quale scorrono i vasi sanguigni, ricoperto da mucosa spesso non displastica o con displasia di basso grado. Questi polipi infatti hanno tendenzialmente un comportamento più benigno rispetto agli altri. Sono più frequentemente asintomatici.
- ❖ *Polipi villosi* : rappresentano l'1% dei polipi adenomatosi. Sono più grandi (fino a 10 cm), sessili, di aspetto vellutato o a cavolfiore. Tendono a colpire soggetti più anziani e ad essere più frequentemente sintomatici. Di solito presentano displasia di basso o alto grado. Sono i polipi che più facilmente progrediscono a carcinoma invasivo.
- ❖ *Polipi tubulo-villosi* : rappresentano il 5-10% dei polipi adenomatosi. Morfologicamente hanno un aspetto misto tra i primi due tipi. Il rischio di presenza di foci di carcinoma invasivo è proporzionale alla quota villosa presente.



**FIGURA 17-55** Rappresentazione schematica di due forme di polipo sessile (iperplastico e adenomatoso) e di due tipi di adenoma (peduncolato e sessile). Negli adenomi esiste una vaga associazione tra architettura tubulare e aspetto peduncolato e tra architettura villosa e aspetto sessile.

Il rischio che un polipo adenomatoso progredisca a carcinoma è correlato ai seguenti fattori :

- Le dimensioni : polipi maggiori di 4 cm sono più a rischio
- La presenza di displasia di alto grado
- La morfologia : l'adenoma villosa sessile è quello a maggior rischio
- Il numero : più polipi sono presenti più aumenta il rischio di CCR ( ad esempio nella FAP)

Gli adenomi possono essere asintomatici o dare luogo a sanguinamenti intestinali, di solito, comunque, di lieve entità. Il sospetto diagnostico, nei polipi asintomatici, può insorgere dal riscontro di una anemia, non altrimenti spiegata. La diagnosi avviene tramite la colonscopia, effettuata come procedura diagnostica o come esame di screening. Il riscontro di un polipo alla colonscopia è indicazione sufficiente alla polipectomia, effettuata durante la procedura endoscopica stessa. Il polipo viene quindi analizzato dall'anatomo-patologo che lo potrà classificare come segue :

- ❖ Displasia di basso grado
- ❖ Displasia di alto grado o carcinoma in situ ( invade solo l'epitelio)
- ❖ Carcinoma intramucoso con invasione della lamina propria
- ❖ Carcinoma invasivo (invade oltre la muscolaris mucosae)

Fino al carcinoma intramucoso, si considerano le lesioni come ancora benigne, in quanto la capacità di metastatizzare è molto scarsa o nulla; mentre oltre la muscolaris mucosae il tumore si considera maligno a tutti gli effetti, in quanto acquisisce la capacità di formare metastasi. Mentre la terapia delle lesioni benigne si arresta alla polipectomia, i pazienti con carcinoma invasivo dovranno essere sottoposti ad ulteriori accertamenti e a terapie più invasive.

I pazienti con pregressa diagnosi di polipi adenomatosi hanno un rischio aumentato per CCR per cui, come già precedentemente descritto, dovranno effettuare uno screening per pazienti ad alto rischio.

## STORIA NATURALE E ANATOMIA PATOLOGICA

La distribuzione dei CCR a livello del colon è la seguente: il 22% dei tumori è localizzato al cieco/colon ascendente, l'11% a livello del colon trasverso, il 5% nel colon discendente e il 55% a livello del sigma/retto. I carcinomi del colon prossimale sono di solito associati ad instabilità dei microsatelliti. Il 99% dei carcinomi è singolo e nella maggior parte dei casi si tratta di tumori sporadici.

Il cancro coloretale tende a diffondere con le seguenti modalità :

- Per *continuità* : ovvero lungo la parete intestinale
- Per *contiguità* : attraverso la parete intestinale ad organi vicini, con possibilità di formazione di tragitti fistolosi tra l'organo e il tumore
- Per *via linfatica* : attraverso i linfonodi epicolici (situati nella parete intestinale), paracolici ed intermedi (situati a livello del mesentere) ed infine ai linfonodi principali (situati alla radice del mesentere)
- Per *via ematica* : con formazione di metastasi a distanza. Va sottolineato che esistono due differenti vie di drenaggio venoso : il colon e la porzione superiore del retto sono drenate per via portale e in questo caso le metastasi saranno localizzate soprattutto al fegato; mentre la porzione distale del retto è drenata, tramite le vene emorroidarie inferiori, per via sistemica, con metastasi localizzate principalmente a polmoni, ossa o encefalo.

Per quanto riguarda l'anatomia patologica, macroscopicamente, i tumori del colon appaiono come masse dure a margini rialzati e si possono presentare nei seguenti modi :

- *Massa polipoide esofitica* che tende ad accrescersi protudendo nel lume intestinale. Più frequente a livello del colon prossimale

- *Forma anulare*, se tende ad infiltrare l'intera circonferenza del viscere, portando frequentemente a stenosi. Più frequente a livello del colon distale
- *Forma ulcerata*, se presenta una perdita di sostanza, di solito al centro della lesione. Frequentemente associato alla forma anulare
- *Forma diffusamente infiltrativa*, difficile da identificare poichè la mucosa intestinale può essere apparentemente integra. Questa tipologia tende ad avere un comportamento aggressivo, metastatizzando precocemente. Forma rara, di solito associata a malattie infiammatorie croniche intestinali.

Microscopicamente la maggior parte dei CCR sono rappresentati da adenocarcinomi .

Tuttavia la classificazione completa della WHO comprende i seguenti tipi istologici :

- Adenocarcinoma non altrimenti specificato
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule ad anello con castone
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma indifferenziato

L'invasione tumorale provoca una marcata risposta desmoplastica stromale, responsabile dell' aumento di consistenza, caratteristico della maggior parte dei CCR. Molti tumori, in particolare gli HNPCC, producono mucina, che viene secreta nei lumi ghiandolari o nell'interstizio della parete intestinale. Questa secrezione, dissecando la parete intestinale, favorisce la diffusione della neoplasia.

## PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

La presentazione clinica del CCR varia in accordo alla sua localizzazione.

### ❖ Tumori del cieco e del colon ascendente

a causa dell'ampio diametro di questo segmento colico, i tumori del lato destro tendono ad accrescersi maggiormente rispetto ai sinistri, prima di creare una sintomatologia e hanno per questo una diagnosi tendenzialmente più tardiva. Questi tumori diventano così grandi da andare spesso incontro ad ischemia e necrosi, con conseguente sanguinamento intestinale (solitamente occulto), a causa di una insufficiente neoangiogenesi, che non riesce a stare al passo con la crescita tumorale. Spesso gli unici sintomi sono:

- *L'anemizzazione*, dovuta ai sanguinamenti ricorrenti da parte del tumore necrotico
- *L'astenia e calo ponderale*.

### ❖ Tumori del colon trasverso

Oltre all'astenia e al calo ponderale, presentano una sintomatologia variabile a seconda della sede d'insorgenza :

- Se localizzati nella parte sinistra del colon trasverso mimano spesso una patologia di origine bilio-pancreatica con *dolore al quadrante superiore destro e nausea*
- Se localizzati nella parte destra mimano una patologia gastrica con *senso di ripienezza dopo i pasti e dolore epigastrico*.

### ❖ Tumori del colon discendente

il minor diametro del lume intestinale, la maggiore consistenza del materiale fecale e la più frequente presenza di tumori di tipo anulare fa in modo che questi tumori

presentino più frequentemente sintomi di tipo ostruttivo. I sintomi più frequenti sono:

- *Turbe della canalizzazione con alvo alterno*, a causa della stenosi intestinale provocata dal tumore
- *Ematochezia*
- *Astenia e calo ponderale*

❖ Tumori del retto.

i sintomi principali sono :

- *Ematochezia*
- *Mucorrea*
- *Dolore rettale e tenesmo*
- *Urgenza evacuativa*

Indipendentemente dalla localizzazione, un segno comune a tutti i tumori del colon, è costituito da un *cambiamento*, anche minimo, *delle abitudini intestinali* ( frequenza delle evacuazioni e consistenza, composizione e forma delle feci ).

Un aspetto importante da sottolineare è che spesso l'ematochezia viene interpretata dal medico curante come sanguinamento dovuto a patologia emorroidaria e non vengono effettuati ulteriori indagini. Tuttavia, sebbene la maggior parte dei sanguinamenti intestinali bassi siano dovuti a patologia benigna, l'ipotesi che si possa trattare di un adenocarcinoma coloretale andrebbe sempre considerata, specialmente in pazienti oltre i 50 anni d'età. Le attuali linee guida consigliano di effettuare sempre una colonscopia di approfondimento in qualsiasi tipo di ematochezia che si presenti oltre i 50 anni, anche se il paziente soffre di già nota patologia emorroidale, poichè i due disturbi potrebbero coesistere.

Raramente il CCR esordisce clinicamente con un quadro di addome acuto per *occlusione intestinale* (in un 10% dei casi) o di *perforazione intestinale* ( nel 5% dei casi). L'occlusione

intestinale è causata dalla stenosi tumorale del lume ed è più frequente nei carcinomi distali; mentre la perforazione intestinale è dovuta per lo più alla necrosi tumorale ed è più frequente nei carcinomi prossimali.

Il processo diagnostico si avvale di differenti esami clinici e strumentali :

- Esplorazione rettale : da eseguire sempre, soprattutto in caso di pregressa diagnosi di patologia emmoroidaria. Tuttavia, meno del 10% dei CCR si trovano nei 7-8 cm raggiungibili dal dito esploratore.
- Ricerca del sangue occulto fecale o SOF : molto utilizzata per lo screening del carcinoma coloretale, dal punto di vista diagnostico può essere utile per andare ad approfondire un'anemia, non altrimenti spiegata, che potrebbe essere causata dal sanguinamento cronico, intermittente, di un carcinoma intestinale.
- La colonscopia : permette l'esplorazione completa della mucosa colica sino al cieco e consente anche di effettuare delle biopsie, il cui referto anatomopatologico permette la diagnosi di certezza della lesione. Per questo è considerata il gold standard nella diagnosi del CCR. Le indicazioni accettate per la colonscopia, nel sospetto di un carcinoma coloretale, sono le seguenti :
  - Sanguinamenti intestinali, anche in presenza di patologia emorroidaria se il paziente ha più di 50 anni
  - Stenosi intestinali
  - Anemia sideropenica non altrimenti spiegata
  - Perdita significativa di peso corporeo negli ultimi 3-6 mesi
  - Modificazioni persistenti e significative dell'alvo.

La colonscopia è controindicata in caso di :

- Megacolon tossico
- Diverticolite acuta



- Peritonite
  - Diatesi emorragica grave e non corregibile
  - Scompenso cardiaco grave
  - Insufficienza respiratoria grave
  - Aneurisma a rischio di rottura delle arterie iliache o dell'aorta
- la rettosigmoidoscopia : permette di diagnosticare solamente il 40-65% dei CCR, poiché indaga soltanto il colon distale. Può essere indicata in caso di controindicazione ad effettuare una colonscopia completa.
  - Il clisma opaco a doppio contrasto : questo esame permette di visualizzare l'intero colon, ma tuttavia da solo permette solamente la diagnosi di massa protrudente nel lume intestinale, ma non la diagnosi di CCR, che si può ottenere solo tramite biopsia. Di solito il clisma opaco viene utilizzato come esame complementare alla diagnosi, in quanto fornisce indicazioni utili al chirurgo circa l'esatta dimensione, la localizzazione del tumore e le relazioni con le strutture circostanti. In alternativa, il clisma opaco viene utilizzato in caso di carcinomi ostruttivi che impediscono l'utilizzo della colonscopia.
  - La TC o RM colongrafia : sono in via di studio queste metodiche sia per quanto riguarda la diagnosi sia per quanto riguarda lo screening. Il limite anche in questo caso è di non poter effettuare delle biopsie. Tuttavia potrebbero avere indicazioni simili al clisma opaco.
  - I markers tumorali : allo stato attuale nessun marcatore tumorale è raccomandato né per la diagnosi, né per lo screening, in considerazione del frequente riscontro di valori normali in presenza di malattia ad estensione limitata o di valori alterati in assenza di malattia. La presenza del CEA (antigene carcinoembrionale) elevato prima dell'intervento chirurgico costituisce, tuttavia, un fattore prognostico negativo. Pertanto è di uso comune utilizzare il CEA, associato ad altri parametri, per porre o meno indicazione ad una terapia adiuvante nello stadio B2 di Dukes.

## STADIAZIONE

In preparazione all'intervento chirurgico, la neoplasia deve essere stadiata. La classificazione più usata per la stadiazione è il TNM, che tiene in considerazione tre parametri :

- Il grado di infiltrazione (T)
- La presenza di linfonodi interessati (N)
- La presenza di metastasi a distanza (M)

In alternativa viene anche utilizzata la classificazione di Dukes modificata Astelr-Coller (MAC), la quale tiene in considerazione solo il grado di infiltrazione e la presenza di linfonodi interessati.

Per determinare questi parametri, vengono eseguiti ulteriori esami di approfondimento, oltre a quelli diagnostici. Tra questi ricordiamo per la stadiazione dei carcinomi del colon :

- *L'ecografia epatica* : offre una prima informazione per la presenza di metastasi epatiche
- *La TC addominale* : è indicata per la determinazione dell'estensione del tumore , dell'infiltrazione adiposa, e della più esatta definizione delle metastasi epatiche evidenziate da una ecografia iniziale
- *La radiografia del torace* : fornisce indicazioni circa la presenza di metastasi polmonari.

Per i carcinomi del retto, oltre ai precedenti esami, sono indicati :

- *L'ecografia trans-rettale*
- *La risonanza magnetica pelvica*

Entrambe queste metodiche sono utilizzate per determinare, a seconda dell'invasione tumorale, se la preservazione dello sfintere anale possa essere garantita o meno.

La stadiazione TNM e di Dukes sono riassunte nella seguente tabella :

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	—	—
IVB	Any T	Any N	M1b	—	—

American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum cancer staging. 7<sup>th</sup> edition. AJCC, American Cancer Society.

### Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria<sup>1</sup>
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>

### Regional Lymph Nodes (N)<sup>4</sup>

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

### Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

Definita l'infiltrazione del tumore, la presenza di metastasi linfonodali e la presenza di metastasi a distanza si effettua la suddivisione in stadi. Ad ogni stadio è associata una percentuale di sopravvivenza a 5 anni :

Dukes	Astler-Coller modificata	Classificazione TNM	Classificazione numerica	Descrizione anatomopatologica	Sopravvivenza a 5 anni
A	A	T1 N0 M0	I	Interessa la mucosa e la sottomucosa	>90%
A	B1	T2 N0 M0	I	Si estende allo strato muscolare	>90%
B	B2	T3 N0 M0	IIA	Si estende alla tonaca muscolare	70-85%
B	B3	T4 N0 M0	IIB	Si estende alla sierosa	55-65%
C	C1	T1-2 N1 M0	IIIA	Metastasi a 1-3 linfonodi regionali	45-55%
C	C2	T3-4 N1 M0	IIIB		45-55%
C	C3	Tx N2 M0	IIc	Metastasi a 4 o più linfonodi regionali	20-30%
D	D	Tx Nx M1	IV	Metastasi a distanza	5%

Harrison, Neoplasie maligne dell'apparato gastroenterico in Principi di Medicina interna, 16<sup>a</sup> edizione, New York - Milano, McGraw - Hill.

## STRATEGIE TERAPEUTICHE

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 a) i *tumori del colon fino al retto superiore*, rispetto a quanto avviene per b) 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.

- a) 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 invece generalmente indicazione nel trattamento complementare del cancro del colon intraperitoneale.
- b) 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 che può seguire e/o precedere l'intervento chirurgico.

## LA TERAPIA CHIRURGICA DEI TUMORI DEL COLON E DEL RETTO SUPERIORE

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.

L'intervento è eseguito nella maggior parte dei casi in elezione, ma più raramente può doversi espletare in urgenza per insorgenza di complicanze.

### Intervento in elezione :

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 resecabili (epatiche o polmonari), l'obiettivo deve consistere, almeno nei pazienti senza comorbilità di rilievo, nella loro asportazione chirurgica. Le metastasi resecabili attraverso la laparotomia necessaria per l'exeresi viscerale, possono essere asportate contemporaneamente al tumore. Inoltre, 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 preparazione all'intervento chirurgico prevede : un'accurata pulizia intestinale, il digiuno assoluto accompagnato da supporto infusionale, la profilassi antibiotica, la profilassi trombo-embolica con eparina a basso peso molecolare e la determinazione del gruppo sanguigno per la eventuale richiesta di trasfusioni.

Di solito vengono considerati resecabili i carcinomi fino allo stadio III compreso, ovvero fino a che non sono presenti metastasi a distanza ( fanno eccezione le metastasi epatiche e polmonari resecabili). In particolare, allo stadio 0 (carcinoma in situ) o allo stadio I con T1-N0-M0 (che ha

un rischio dallo 0 al 20% di sviluppo di metastasi linfonodali) si può considerare l'escissione locale, se non ci sono ulteriori fattori di rischio, come, ad esempio, l'invasione della sottomucosa o l'invasione linfatica e/o venosa o margini di resezione <1mm. Se sono presenti tali fattori di rischio è necessaria una resezione radicale intestinale.

Dallo stadio I con T2-N0-M0 in poi, un'ampia resezione chirurgica con anastomosi è il trattamento di scelta per il CCR. La resezione deve comprendere il segmento intestinale, interessato dalla neoplasia, insieme al mesentere con i linfonodi fino all'origine della sua arteria principale. È importante ai fini della prevenzione delle recidive che intestino e mesentere siano asportati insieme in un unico pezzo operatorio. La resezione deve includere 5 cm di margine da entrambi i lati dell'intestino resecato. Il pezzo operatorio deve includere almeno 12 linfonodi per consentire una chiara diagnosi tra lo stadio II (in cui i linfonodi non sono ancora stati interessati) e il III (in cui sono presenti metastasi linfonodali), altrimenti il rischio di una sotto-stadiazione è alto, con un impatto negativo sulla prognosi.

Nella maggioranza dei casi viene adottato un approccio attraverso una laparotomia mediana. L'intervento si compone di un tempo demolitivo e di un tempo ricostruttivo.

Nel 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. Infine viene resecato il tratto di intestino affetto da neoplasia.

Durante il tempo ricostruttivo, si rianastomizzano le anse intestinali. 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.

La laparoscopia è una potenziale alternativa, molto meno invasiva, rispetto alla laparotomia. 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. La laparoscopia dovrebbe essere considerata soprattutto per le lesioni distali, seguendo i seguenti criteri :

- L'esperienza del chirurgo in questo tipo di intervento
- Assenza di aderenze addominali che impediscono l'intervento laparoscopico
- Assenza di tumore localmente molto avanzato
- Assenza di perforazione od ostruzione intestinale.

#### Intervento in 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.

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 della neoplasia
- a curare contemporaneamente la complicanza e la neoplasia.

Per quanto riguarda *l'occlusione intestinale*, 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. Per la cura della neoplasia si deve invece effettuare una resezione tipica, come per l'intervento in elezione, anche se sovente le anse intestinali non vengono rianastomizzate subito, ma viene inizialmente confezionata una stomia prossimale provvisoria che viene poi rianastomizzata al tratto intestinale distale dopo alcuni mesi (intervento



di Hartmann). Questo tipo di intervento elimina il rischio di deiscenza dell'anastomosi, che potrebbe essere causata dallo stato infiammatorio dovuto all'occlusione.

Per quel che riguarda la *peritonite da perforazione* invece, la risoluzione della complicanza si ottiene con una stomia derivativa (esteriorizzazione), una toilette addominale e drenaggi. Se viene inclusa anche l'eradicazione della neoplasia allora si esegue un intervento di Hartmann, come per l'occlusione intestinale.

## LA TERAPIA CHIRURGICA E LA TERAPIA NEOADIUVANTE NEI TUMORI DEL RETTO EXTRAPERITONEALE

Si considerano tumori del retto extraperitoneale, tutte le neoplasie a meno di 10 cm dalla rima anale. Come già precedentemente descritto, la strategia terapeutica di questi tumori viene stabilita da un team multidisciplinare. Le attuali linee guida consigliano una *terapia neoadiuvante* (da effettuarsi prima dell'intervento chirurgico) per ridurre il rischio di recidive e per far calare le dimensioni dei tumori localmente avanzati, che non potrebbero essere operati in maniera radicale. È stato dimostrato che la terapia neoadiuvante è più efficace di quella adiuvante post-operatoria. La terapia preoperatoria prevede :

- Una radioterapia a breve termine seguita da immediato intervento chirurgico (dopo 2-3 giorni)
- Una radioterapia a lungo termine associata a chemioterapia con 5-FU, seguita da intervento chirurgico dopo 4-8 settimane.

In entrambi i casi, dato l'alto rischio di metastasi linfonodali, vanno irradiati il retto e tutti i linfonodi mesorettali. Il vantaggio della radioterapia a breve termine è il breve trattamento preoperatorio, ma non porta a riduzione delle dimensioni della neoplasia di partenza. Quindi :

la radioterapia a breve termine è consigliata dove la riduzione delle dimensioni della neoplasia non è necessaria, mentre per tumori localmente avanzati è consigliata la chemioradioterapia a lungo termine.

Per quanto riguarda il *trattamento chirurgico*, molte tecniche differenti possono essere utilizzate in accordo con l'estensione della neoplasia :

- Per gli stadio T1 a basso rischio può essere effettuata una escissione locale, che deve comprendere anche tutto lo strato muscolare. La procedura si effettua con la microchirurgia endoscopica transanale (TEM).
- Per gli stadi più avanzati l'escissione totale del mesoretto (TME) è la procedura standard. Con questo tipo di operazione vengono asportati insieme il retto e tutta la fascia mesorettale con il suo supporto vascolare e linfatico, fino all'origine dell'arteria mesenterica inferiore. Devono essere mantenuti dei margini di 2 cm dal tumore. Anche in questo caso, come per i carcinomi colici, è importante che il pezzo operatorio sia unico per prevenire le recidive.
- L'amputazione addomino-perineale (APP) è riservata ai casi nei quali c'è stata l'infiltrazione della giunzione ano-rettale e dello sfintere anale. In questo caso vengono asportati : il colon discendente, il sigma, il retto, l'ano con la cute e i muscoli annessi. Viene quindi confezionata una colostomia definitiva in fossa iliaca sinistra.

La procedura chirurgica si svolge similmente a quanto già descritto per i carcinomi del colon con un tempo demolitivo ed uno ricostruttivo, con la differenza che, per le anastomosi colo-rettali basse, è prevista una tecnica standard di anastomosi meccanica con suturatrice circolare introdotta per via trans-anale, 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-anale, viene effettuata una stomia di protezione temporanea sul colon traverso, che viene richiusa mediante un intervento successivo, circa due mesi dopo.

## LA TERAPIA ADIUVANTE POST OPERATORIA

La percentuale di pazienti che risulta operabile con intento radicale alla diagnosi è intorno all'80%. Tuttavia nel 35% dei casi si verifica una ripresa di malattia, in genere entro i primi 3 anni e raramente dopo il quinto anno dall'intervento radicale. Nei pazienti a maggior rischio di ricaduta (in generale, i pazienti con interessamento linfonodale e/o coinvolgimento della parete a tutto spessore) è necessario un trattamento adiuvante o complementare alla chirurgia, volto all'eradicazione di eventuali residui microscopici di malattia a livello locale o a distanza. Questo trattamento è differente nei tumori del colon e in quelli del retto.

### Carcinomi del colon :

è dimostrato che la terapia adiuvante dopo resezione del colon riduce la mortalità. La decisione di intraprendere un trattamento adiuvante, nella pratica clinica, si deve basare sulle caratteristiche del paziente (come l'età e le comorbidità), sulle caratteristiche della neoplasia ( lo stadio, il grading, e rischio di recidive) e sulle preferenze del paziente. Tuttavia le linee guida individuano diversi tipi di approccio in base allo stadio della patologia :

- Allo stadio I è sufficiente la chirurgia e non è consigliata terapia adiuvante
- Allo stadio II non è in generale consigliata terapia adiuvante, a meno che non siano presenti fattori di rischio quali :
  - ❖ Campionatura di meno di 12 linfonodi, che non può garantire una corretta stadiazione
  - ❖ Tumore poco differenziato
  - ❖ Invasione vascolare, linfatica o perineurale
  - ❖ Estensione del tumore T4
  - ❖ Ostruzione o perforazione intestinale

I pazienti che presentano tali fattori di rischio andrebbero sottoposti a chemioterapia con 5-FU associato o meno a oxaliplatino.

- Allo stadio III la chemioterapia adiuvante è sempre consigliata e prevede l'associazione tra 5-FU e oxaliplatino.

La chemioterapia deve iniziare da 3 a 12 settimane dopo l'intervento chirurgico e il trattamento va protratto per circa 6 mesi.

#### Carcinomi del retto :

la radiochemioterapia post-operatoria non è più consigliata nel carcinoma del retto, dal momento che è stato dimostrato che è più efficace se effettuata prima dell'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda la singola chemioterapia post-operatoria, esistono contrastanti studi in merito alla sua efficacia. Lo standard attuale prevede l'utilizzo di 5-FU con o senza oxaliplatino per gli stadi II e III.

#### IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI RESECABILI DEL FEGATO E DEL POLMONE

Il trattamento chirurgico delle metastasi resecabili di fegato e polmone è potenzialmente curativo, con un tasso di sopravvivenza del 20-45%. I criteri di resecabilità non sono standardizzati e dipendono da diversi aspetti, come l'età del paziente, il performance status, la percentuale di coinvolgimento epatico, l'assenza di localizzazioni al di fuori del fegato o del polmone.

La resezione della metastasi può avvenire in contemporanea all'intervento sull'intestino od essere differita ad un secondo momento. La pratica corrente di solito associa all'intervento chirurgico una chemioterapia perioperatoria. Il regime FOLFOX (acido folinico, 5-FU e oxaliplatino) è lo schema terapeutico più utilizzato. Di solito la chemioterapia viene iniziata tre mesi prima dell'intervento e termina tre mesi dopo.

## CHEMIOTERAPIA NEI TUMORI A STADIO AVANZATO

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 tipo di trattamento utilizzato in questi casi è la chemioterapia, ma il farmaco e le modalità di somministrazione variano a seconda dello stato clinico del paziente. Sono state individuate 3 classi cliniche, che presentano diverse esigenze terapeutiche:

1. Pazienti con metastasi epatiche o polmonari potenzialmente reseccabili : questi pazienti necessitano di una chemioterapia preoperatoria per ridurre le dimensioni delle metastasi e renderle operabili. Si utilizzano di solito associazioni di tre chemioterapici o associazioni di due chemioterapici più un anticorpo monoclonale. La terapia va continuata fino a che le metastasi non diventano reseccabili, fino ad un massimo di 6-8 mesi, oltre i quali la tossicità diventa inaccettabile per un ulteriore prolungamento del trattamento.
2. Pazienti sintomatici con metastasi non reseccabili : in questi pazienti il trattamento chemioterapico ha uno scopo più palliativo che curativo. Si cerca di ottenere la regressione delle metastasi con un trattamento chemioterapico molto intenso principalmente per attenuare la sintomatologia correlata alla rapida progressione del tumore. Si utilizzano, anche in questo caso, associazioni di tre chemioterapici o associazioni di due chemioterapici più un anticorpo monoclonale. Il trattamento va prolungato in accordo con la situazione individuale del paziente, la tossicità cumulativa e l'aggressività del tumore.

3. Pazienti non sintomatici con metastasi non resecabili : non avendo sintomi ed in presenza di un tumore a lenta progressione, il rapido calo di dimensioni delle metastasi non è il principale scopo della terapia per questi pazienti. Si cerca di attuare una terapia che possa prolungare la sopravvivenza del paziente con il minimo aggravio in termini di effetti collaterali. Vengono pertanto utilizzati farmaci in monoterapia o al massimo associazioni di due farmaci. Il trattamento va prolungato in accordo con la situazione individuale del paziente, la tossicità cumulativa e l'aggressività del tumore.

Nella seguente tabella sono riassunte le opzioni terapeutiche a seconda della classe clinica e della mutazione di K-RAS :

**Table 18.** Options for first-line treatment according to the clinical groups and grading (defined by the treatment aim, available data and expert recommendation)

Group	KRAS wild-type	Recommendation <sup>a</sup>	KRAS mutant	Recommendation <sup>a</sup>
1	FOLFIRI + Cet	+++	FOLFOX/XELOX + Bev	+++
	FOLFOX + Pan/Cet	+++	FOLFOXIRI	++(+) <sup>b</sup>
	FOLFOX/XELOX + Bev	++(+)	FOLFIRI/XELIRI + Bev	++(+) <sup>c</sup>
	FOLFOXIRI	++(+) <sup>b</sup>	FOLFOX/XELOX	+
	FOLFIRI/XELIRI + Bev	++(+) <sup>c</sup>	FOLFIRI/XELIRI	+
	FOLFOX/XELOX	+	IRIS	+
	FOLFIRI/XELIRI	+		
	IRIS	+		
2	FOLFIRI + Cet	+++	FOLFOX/XELOX + Bev	+++
	FOLFOX + Pan	+++	FOLFIRI/XELIRI + Bev	++(+) <sup>c</sup>
	FOLFOX/XELOX + Bev	+++	FOLFOX/XELOX	++
	FOLFIRI/XELIRI + Bev	++(+) <sup>c</sup>	FOLFIRI/XELIRI	++
	FOLFOXIRI	+(+) <sup>b</sup>	FOLFOXIRI	++ <sup>b</sup>
	FOLFOX + Cet	+(+)	IRIS	+
	FOLFOX/XELOX	+		
	FOLFIRI/XELIRI	+		
3	FUFOL/Cape (mono)	+++	FUFOL/Cape (mono)	+++
	FUFOL/Cape + Bev	+++	FUFOL/Cape + Bev	+++
	XELOX/FOLFOX	++	XELOX/FOLFOX	++
	FOLFIRI/XELIRI	++	FOLFIRI/XELIRI	++
	IRIS	+	IRIS	+
	Cet/Pan (mono)	(+)	watchful waiting	+ selected pts. <sup>d</sup>
	Watchful waiting	+ selected pts. <sup>d</sup>	triplets (±Bev)	+ option for spec. situations <sup>e</sup>
	Triplets (+/-Bev or Cet/Pan)	+ option for spec. situations <sup>e</sup>		

NB FOLFIRI = acido folinico +5-FU + irinotecan

Cet = cetuximab

FOLFOX = acido folinico + 5-FU + oxaliplatino

Bev = bevacizumab

XELOX = capecitabina + oxaliplatino

Pan = panitumumab

FOLFOXIRI = acido folinico + 5-FU + oxaliplatino + irinotecan

FUFOL = acido folinico +5-FU

XELIRI = capecitabina + irinotecan

IRIS = irinotecan + S-1

## TERAPIA ENDOLUMINALE PALLIATIVA

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

Il trattamento di un carcinoma occludente si può eseguire :

- a) 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.
- b) 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 ad esitare in un restringimento dopo 30-40 giorni

c) 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, quali la fotocoagulazione laser o l'elettrocoagulazione, ma si giova anche dell'iniezione locale di sostanze ad azione vasocostrittiva o sclerosante.



## SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

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

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

1. Il tumore che si vuole identificare è un problema di salute pubblica che coinvolge un numero elevato di persone.
2. Esistono lesioni precancerose e/o stadi precoci di malattia che è possibile diagnosticare.
3. Il test da utilizzare per la diagnosi deve essere innocuo, facile da eseguire, ripetibile, economico, sensibile, specifico ed accettabile dal paziente.
4. Il trattamento terapeutico, effettuato durante lo stadio precoce di malattia, comporta vantaggi rilevanti (diminuzione della mortalità, dell'incidenza, riduzione dei costi di terapia) rispetto al trattamento in uno stadio tardivo.
5. Esistono strutture sanitarie qualificate in grado di effettuare la diagnosi e la terapia.

Lo screening del carcinoma colon-rettale risponde a tutti questi criteri perchè:

1. È il secondo tumore in termini di incidenza e la prima causa di morte nei non fumatori per entrambi i sessi.
2. Esiste una lesione precancerosa che è il polipo adenomatoso, la cui asportazione interrompe la progressione verso il carcinoma, diminuendo la mortalità e l'incidenza.
3. Sono disponibili diverse metodiche diagnostiche, appropriate per la diagnosi del CCR, quali: il SOF, la rettossigmoidoscopia, la colonscopia.

4. Una lesione maligna in stadio precoce può essere trattata in modo radicale, con l'intervento chirurgico, con un'elevata sopravvivenza. Infatti allo stadio A di Dukes la sopravvivenza a 5 anni è del 90%, allo stadio B del 50-60%, allo stadio C1 del 35% e allo stadio C2 del 10-15%.
5. In Italia su tutto il territorio nazionale sono presenti strutture in grado di assicurare ottimali livelli di trattamento.

#### CHI SOTTOPORRE A SCREENING?

Le attuali linee guida ICSI ( Institute for Clinical System Improvement) suddividono la popolazione in due categorie di rischio: a) pazienti con rischio standard e b) pazienti ad alto rischio. Nella seguente tabella vengono riportati i criteri di inclusione nelle due categorie.

	RISCHIO STANDARD	ALTO RISCHIO
Età > 50 anni ( >45 per gli afroamericani e gli indiani d'America)	si	Non necessario
Precedente diagnosi di polipi e/o CCR	no	Si
Precedente diagnosi di MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali)	no	Si
Storia familiare di CCR (CCR in un familiare di primo grado prima dei 60 anni o CCR in due familiari di primo grado a qualsiasi età)	no	Si
Storia familiare di polipi adenomatosi ( polipi in un familiare di primo grado prima dei 60 anni)	no	Si
Diagnosi genetica di poliposi	no	Si

famigliare adenomatosa (FAP) o sospetta FAP senza diagnosi genetica		
Diagnosi genetica o clinica di carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC)	no	Si

A seconda della categoria di rischio vengono proposte strategie di screening differenti, che sono sintetizzate nella seguente tabella.

CATEGORIA	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Rischio standard	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricerca del sangue occulto fecale (SOF) tramite gFOBT o FIT annualmente o biannualmente</li> <li>• Rettosigmoidoscopia ogni 5 anni associata o meno a SOF annuale o biennale</li> <li>• Colonscopia ogni 10 anni</li> <li>• TC colongrafia ogni 5 anni, solo dopo esecuzione di una incompleta colonscopia o per pazienti che non possono interrompere la terapia anticoagulante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta per SOF, rettosigmoidoscopia e colonscopia</li> <li>• Bassa per TC colongrafia</li> </ul>
Alto rischio	<p>1)Esecuzione di una colonscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogni 5 anni dopo i 40 anni o 10 anni prima dell'insorgenza in famiglia del caso più precoce, per i pazienti che hanno famigliari di primo grado con CCR o polipi adenomatosi</li> <li>• Ogni 2 anni, iniziando 8 anni dopo l'insorgenza di pancolite o 12-15 anni dall'insorgenza di colite sinistra per pazienti con MICI</li> <li>• dopo 3 anni dall'intervento di</li> </ul>	Alta

	<p>escissione di un CCR o di un polipo adenomatoso, da ripetersi, se negativa, ogni 5 anni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualmente o biannualmente a partire dall'età di 20-25 anni o 10 anni prima l'insorgenza del più precoce caso in famiglia, per pazienti appartenenti a famiglie affette dalla HNPCC.</li> </ul> <p>2)Esecuzione di una rettosigmoidoscopia, annualmente, a partire dall'età di 10-12 anni poi esecuzione di una colonscopia annuale una volta che sono stati riscontrati i primi polipi, per pazienti affetti dalla FAP.</p>	
--	--	--

Institute for clinical system improvements (ICSI). Health Care Guideline. Colorectal Cancer Screening. 14° edition, May 2012.

Un punto estremamente discusso, è il limite superiore di età a cui fissare la soglia della popolazione target da sottoporre a screening. Infatti, mentre risulta chiaro che il limite inferiore è fissato a 50 anni, non viene specificato dalle linee guida a quale limite di età si debba smettere di effettuare lo screening per il CCR. In merito sono presenti discordanti studi, una review di C. Quarini et al. del 2009, evidenzia il fatto che le persone più anziane sono le più soggette a soffrire di questa patologia, ma nonostante questo, la maggior parte dei programmi di screening non fa menzione di nessun suggerimento specifico o servizio per loro e molti programmi addirittura non arruolano persone sopra una certa età. Tuttavia, nello studio viene considerato anche il fatto che a un polipo occorrono almeno dieci anni per trasformarsi in una neoplasia maligna, così il rischio di una colonscopia potrebbe non essere giustificato, ad esempio in una persona di 80 anni, con altre comorbidità, che più facilmente morirà per altre cause prima che il polipo sia soggetto a una trasformazione maligna. Comunque l'aspettativa di vita sta aumentando e così dovrebbe

aumentare anche il limite superiore di età per lo screening, tramite un aggiornamento continuo delle linee guida. Inoltre, visto che il maggior rischio di una colonscopia è comportato dalla polipectomia, si pone il dubbio se sia opportuno sottoporre un anziano fragile, a cui è stato diagnosticato un adenoma, all'asportazione del polipo. Infine, la compliance delle persone anziane ad esami invasivi, come quelli endoscopici, appare più bassa rispetto a quella della popolazione giovane.

In un più recente studio (2013), Sei J. Lee et al. hanno valutato il tempo che intercorre tra lo screening e la comparsa dei benefici in termini di riduzione della mortalità, detto time-lag. In termini assoluti, è risultato che occorrono quasi 5 anni e 5000 screening per prevenire un decesso per cancro del colon-retto. Sulla base di questi dati, risulta evidente che, in pazienti con un'aspettativa di vita maggiore di 10 anni, lo screening è raccomandato, mentre dovrebbe essere sconsigliato se l'aspettativa di vita risulta inferiore ai 3-5 anni. Tra questi estremi c'è una zona di incerto beneficio, in cui la preferenza del paziente dovrebbe avere un ruolo predominante nella scelta di sottoporsi o meno allo screening. Inoltre, nello studio si suggerisce di adottare nelle linee guida anche il parametro del time-lag, per incoraggiare i clinici a considerare in modo più esplicito i rischi ed i benefici dello screening del CCR.

In Italia il limite superiore di età per effettuare lo screening è stato posto dalla maggior parte dei programmi a 69-70 anni.

## TEST DI SCREENING

Esistono diversi tipi di test di screening per il CCR e nessuno di questi per il momento è stato indicato come il "gold standard". Per cui la scelta della tipologia di screening a cui sottoporre il paziente spetta al clinico, in accordo con le preferenze dell'assistito.

## 1. Ricerca sangue occulto fecale (SOF)

Esistono due principali tipi di test che permettono di effettuare la ricerca del sangue occulto fecale: il test al guaiaco (gFOBT o Hemoccult) e il test basato su metodi immunochimici (FIT o Hemeselect). Questi test sono basati sul rationale che il CCR o i polipi adenomatosi avanzati possono sanguinare periodicamente ed il test è in grado di rilevare tale sanguinamento. Sono invece poco sensibili nel rilevare i polipi adenomatosi iniziali poiché questi tendono a non sanguinare. Per essere efficaci nel ridurre l'incidenza e la mortalità del tumore del colon retto, il SOF necessita obbligatoriamente, in caso di positività dell'esame, di essere associato ad una colonscopia, che permette di diagnosticare la patologia che ha causato il sanguinamento ed rimuovere eventuali lesioni cancerose o polipoidi.

Questi test vanno eseguiti con periodicità annuale o biennale.

- Test al guaiaco o gFOBT

Questo test rileva l'emoglobina attraverso l'attività perossidasi dell'eme, che reagisce con l'idrogeno perossido e una resina presenti nel guaiaco, dando una colorazione bluastra alle feci. Si tratta quindi di un test qualitativo, operatore dipendente. Il test non è specifico per i sanguinamenti digestivi inferiori e nemmeno per l'emoglobina umana. A questo proposito è necessario che il paziente, prima di eseguire l'esame, segua una dieta specifica, evitando di mangiare carne rossa, che potrebbe portare al riscontro di falsi positivi, nei tre giorni precedenti e nel giorno dell'esecuzione del test. Inoltre si deve evitare anche l'assunzione di FANS per i 7 giorni prima dell'esame. Un'assunzione di elevate quantità di vitamina C prima dell'esame potrebbe portare a risultati falsi negativi per il blocco della perossidasi da parte della vitamina C. Per effettuare il test, il paziente deve prelevare due campioni per ogni defecazione per tre evacuazioni consecutive, strisciando poi i campioni su una "test card" da consegnare al centro di riferimento.

L'importante problema del sanguinamento intermittente delle lesioni precoci potrebbe così essere parzialmente superato dal campionamento durante tre defecazioni consecutive.

Diversi studi randomizzati dimostrano che il gFOBT riduce la mortalità del CCR dal 15 al 33%. C'è una considerevole variabilità riportata in letteratura per quel che riguarda la sensibilità e la specificità del test: la sensibilità a seconda degli studi varia dal 12,9 al 79,4%, la specificità dal 91 al 95%.

I vantaggi nell'usare il gFOBT comprendono la facile reperibilità, la semplicità di esecuzione, la mancanza di rischi per il paziente e il costo contenuto. Gli svantaggi sono costituiti dalla necessità di una dieta preparatoria, dal fatto che il test sia di tipo qualitativo operatore dipendente. Al momento è il test più utilizzato al mondo per la ricerca del sangue occulto fecale.

- Test basato su metodi immunochimici o FIT

Questo test rileva la proteina globina, che è specifica per la specie umana, utilizzando degli anticorpi monoclonali contro di essa. A differenza del gFOBT, è un esame quantitativo, con un valore numerico come risultato, ed inoltre non è operatore dipendente. È stato dimostrato che il FIT ha un più basso limite di rilevamento rispetto al test al guaiaco e può quindi rilevare anche sanguinamenti di minore entità. L'esecuzione del FIT non richiede alcuna dieta o accorgimento preparatorio all'esame, in quanto l'esame è specifico per l'emoglobina umana. Si richiede al paziente un solo campione fecale, dato anche il maggior costo del test rispetto al gFOBT, ma questo è in contrasto con il razionale biologico del sanguinamento intermittente.

Non in tutti i laboratori sono disponibili i metodi immunochimici usati per effettuare l'esame, esso è quindi di più difficile reperibilità rispetto al gFOBT.

Non sono ancora presenti studi randomizzati, che attestino che questo test sia efficace nel ridurre la mortalità del CCR. La sensibilità del test nel diagnosticare il tumore del colon-retto varia dal 66 al 82% mentre la specificità dal 95 al 97%. Studi che hanno comparato gFOBT e FIT non hanno rilevato significative differenze di sensibilità e specificità tra i due esami.

Il FIT è il test usato in Italia per la prevenzione del CCR tramite la ricerca del sangue occulto fecale.

## 2. Colonscopia

È una delle più comuni modalità impiegate per lo screening del CCR e ha numerosi vantaggi: permette la diretta visualizzazione della mucosa del colon, tutto il colon può essere valutato fino alla valvola ileocecale, i polipi scoperti durante la procedura possono essere rapidamente asportati tramite la polipectomia e numerosi studi osservazionali e caso controllo dimostrano che la polipectomia può ridurre l'incidenza di CCR. È l'unica procedura di screening che, in caso di risultato positivo, non necessita di ulteriori esami di approfondimento. Inoltre per mantenere un livello di sorveglianza adeguato è sufficiente ripetere il test ogni 10 anni. Questo permette di ridurre il numero di visite che ogni paziente deve subire. Tuttavia la colonscopia è una procedura invasiva e porta con sé numerosi rischi, tra cui i principali sono il rischio di perforazione colica, il sanguinamento e la sindrome da postpolipectomia, anche se la loro incidenza è molto bassa ( 2,9-5 su 1000 endoscopie). I soggetti che si devono sottoporre all'esame devono prima effettuare una preparazione per pulire l'intestino e la procedura in sé stessa è spesso fastidiosa e poco tollerata, vista anche la durata dell'esame (30 min). La sedazione viene spesso utilizzata per rendere il test più confortevole per il paziente, ma anch'essa comporta dei rischi associati. Nuove tecnologie come l'uso dell'anidride carbonica insufflata al posto dell'aria possono aiutare il paziente a tollerare maggiormente l'esame e ad aumentare la



compliance. La colonscopia inoltre è un'esame fortemente operatore dipendente, infatti la competenza è fondamentale affinché tutta la mucosa del colon sia visualizzata, le lesioni debitamente riconosciute e asportate, senza complicanze per il paziente. L'efficacia dello screening dipende a tal punto dalla qualità della colonscopia, che l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy e la U.S. Multi-Society Task Force on colorectal cancer screening hanno identificato degli indicatori di qualità per questo esame. Quest'ultimi includono: 1) tasso di intubazione cecale >95% ( l'intubazione comporta l'avanzamento dell'endoscopio oltre la valvola ileocecale per permettere all'esaminatore di visualizzare la parete mediale del cieco, tra la valvola e l'orifizio appendicolare) 2) tempo di ritiro del colonscopio di almeno 6 minuti (cioè il tempo che occorre all'endoscopista per rimuovere l'endoscopio dopo che il cieco è stato intubato, escluso il tempo per le biopsie o la polipectomia, e che serve per esaminare attentamente la mucosa alla ricerca di polipi ) e 3) il tasso di scoperta dei polipi, che varia moltissimo a seconda dell'operatore, ma dovrebbe essere almeno del 25% negli uomini esaminati e del 15% nelle donne.

Nello screening per il CCR la colonscopia può essere effettuata isolatamente (da ripetersi ogni 10 anni) oppure come esame di approfondimento necessario dopo SOF, rettosigmoidoscopia o la colongrafia-TC positivi. Inoltre la colonscopia è l'unico esame raccomandato per i pazienti ad alto rischio di carcinoma del colon-retto, quali pazienti con precedente storia di CCR, con polipi adenomatosi o malattie infiammatorie croniche. L'incidenza di CCR si riduce del 76-90% dopo colonscopia con polipectomia, mentre la mortalità è del 53% più bassa, anche se non tutti gli studi hanno confermato che la colonscopia sia la responsabile di una così forte riduzione dell'incidenza.

Complessivamente i tassi di partecipazione allo screening con colonscopia sono più bassi di quelli con SOF, probabilmente perchè l'esame è più invasivo e sconsigliato.

### 3. Rettosigmoidoscopia (RS) con o senza SOF

A differenza della coloscopia, la rettosigmoidoscopia esamina solo gli ultimi 60 cm del tratto gastrointestinale. Il razionale dell'uso di questo esame come metodo di screening risiede nell'osservazione che i carcinomi del colon-retto a sede distale sono più frequenti di quelli a sede prossimale. La rettosigmoidoscopia tuttavia non è protettiva nei confronti del CCR prossimale.

La RS è un esame rapido (dura circa 20 min), meno invasivo della coloscopia, si può eseguire senza preparazione intestinale e senza necessità di una sedazione. Permette di effettuare biopsie ed eventuali polipectomie. Il rischio di perforazione è meno di 1 su 20.000 endoscopie, inferiore a quello della coloscopia. Come quest'ultima è tuttavia fortemente operatore dipendente.

In caso di positività dell'esame deve essere richiesta una coloscopia completa dato che le lesioni prossimali sono spesso associate alle lesioni distali.

La rettosigmoidoscopia può essere eseguita, secondo le linee guida, in maniera isolata ogni 5 anni oppure associata al SOF a cadenza annuale o biennale. In quest'ultimo caso viene eseguita prima la ricerca del sangue occulto fecale e solamente in caso di positività viene eseguita la RS, in modo da evitare al paziente un esame inutile (dati ICSI). In Italia tuttavia esistono alcuni programmi di screening che prevedono l'esecuzione di una RS una volta nella vita, con eventualmente la proposta di un test SOF per chi non aderisce alla rettosigmoidoscopia.

Studi caso-controllo hanno dimostrato una riduzione dal 60 all'80% nella mortalità per CCR per lo screening con RS e sono in corso numerosi studi per valutare una riduzione dell'incidenza.

#### 4. TC-colonografia ( colonscopia virtuale)

L'esame sfrutta una metodica di imaging del colon usando basse dosi di radiazioni ionizzanti. Si possono ricavare immagini bidimensionali o tridimensionali. Il paziente che si sottopone alla TC-colonografia deve effettuare una preparazione intestinale simile a quella per la colonscopia. Durante la procedura, un catetere rettale viene inserito per distendere il colon, questa procedura può essere fastidiosa per il paziente, anche se, come per la colonscopia, attualmente è possibile insufflare anidride carbonica invece di aria, per rendere l'esame più confortevole. Non viene somministrato mezzo di contrasto iodato endovena, al contrario di quanto accade nel clisma TC, nel quale inoltre l'intestino viene dilatato per mezzo di una sonda rettale che eroga acqua e non aria. Insieme in Tuttavia la procedura è veloce, può essere eseguita senza sedazione e risulta meno invasiva e costosa della colonscopia. L'esame consente di visualizzare sempre tutto il colon e anche gli organi circostanti, anche se, per permettere di abbassare il tasso di radiazioni a cui è sottoposto il paziente, quest'ultimi vengono visualizzati in maniera subottimale. È così possibile evidenziare grossolane alterazioni a carico degli organi addominali (come un grosso aneurisma dell'aorta), ma alterazioni più lievi avranno un riscontro incerto, che richiederà ulteriori, talvolta inutili, approfondimenti diagnostici. Il tasso di complicanze è solamente dello 0,02%. La piccola quantità di radiazioni che un individuo riceve durante la TC-colonografia è simile alla radiazione ambientale che la persona assorbe in un anno, tuttavia si deve considerare il fatto di esporre persone del tutto asintomatiche a radiazioni.

L'esame va ripetuto con una periodicità di 5 anni.

In caso di positività della TC-colonografia il paziente deve effettuare una colonscopia di approfondimento. L'esecuzione dell'esame endoscopico ha, in certi casi, confutato il referto della TC-colonografia.

I dati sulla sensibilità e la specificità di questo esame sono ancora pochi e in parte discordanti, tuttavia, sembra che la sensibilità sia del 93,9% per polipi di almeno 10 mm di

grandezza (maggiore della colonscopia) e specificità del 96%. Mentre pare che la sensibilità crolli drammaticamente al 59% per polipi inferiori ai 5 mm. La sensibilità nel rilevamento del CCR rimarrebbe comunque del 96.1%, comparabile a quella della colonscopia.

La TC-colongrafia presenta degli importanti limiti: 1) limitata diffusione del test 2) frequente mancanza di individuazione di polipi inferiori ai 5 mm 3) frequente mancanza di riscontro di lesioni piane, che potrebbero subire una potenziale trasformazione maligna 4) potrebbe non avere un buon rapporto costo-beneficio rispetto ad altre strategie, soprattutto se si considerano gli esami di approfondimento, che la diagnostica extra-intestinale costringe ad effettuare 5) il rischio di sottoporre una persona sana a radiazioni ionizzanti. Riguardo a quest'ultimo punto, le radiazioni a cui viene sottoposto un paziente con una TC colongrafia sono state ridotte appositamente a 5 mSv, circa la metà rispetto ad una TC normale. Tuttavia, il reale effetto, che questa dose potrebbe avere sui pazienti, non è ancora stato accertato, anche se sembra che il rischio di sviluppare un cancro radiazione correlato sia minimo se non inesistente.

Per queste ragioni attualmente, le linee guida ICSI, la consigliano solamente nelle due seguenti situazioni:

- Dopo colonscopia incompleta
- Per pazienti scoagulati che non possono interrompere la terapia con anticoagulanti.

## 5. Clisma a doppio contrasto

Questa metodica di screening, proposta in passato in alternativa al SOF o alla colonscopia, non sembra soddisfare i parametri di sensibilità e specificità richiesti. Vari studi hanno portato ad escludere il clisma opaco dalle linee guida.

TABELLA DI CONFRONTO TRA I TEST DI SCREENING

ESAME	CARATTERISTICHE	LIMITI
Colonscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La procedura richiede circa 30 min</li> <li>• Può essere esplorato l'intero colon</li> <li>• È necessaria una preparazione intestinale</li> <li>• Eseguita spesso sotto sedazione</li> <li>• Possibile la biopsia e la rimozione dei polipi</li> <li>• Può diagnosticare altre patologie del colon</li> <li>• Da eseguire ogni 10 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcuni polipi possono non essere visti</li> <li>• Più costosa di altre forme di test</li> <li>• La sedazione comporta che il paziente non possa guidare e che possa perdere un giorno di lavoro</li> <li>• Rischio di sanguinamento dal 1,5 al 3%</li> <li>• Rischio di perforazione 0.3%</li> </ul>
rettosigmoidoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La procedura richiede circa 20 min</li> <li>• Di solito non richiede una preparazione intestinale</li> <li>• Di solito non è usata la sedazione</li> <li>• Da eseguire ogni 5 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esplora solo 1/3 del colon</li> <li>• Piccoli polipi possono non essere visti</li> <li>• Non può rimuovere tutti i polipi</li> <li>• Di solito non si usa la sedazione perciò può essere dolorosa</li> <li>• Rischio di complicanze serie (sanguinamento, infezioni..) è 0,34%</li> <li>• La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo</li> </ul>
gFOBT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da eseguire a casa</li> <li>• Senza rischi diretti per il colon</li> <li>• Senza preparazione intestinale</li> <li>• Senza sedazione</li> <li>• Da eseguire annualmente o biannualmente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molti polipi e alcuni CCR possono non essere diagnosticati</li> <li>• Può produrre falsi positivi e negativi</li> <li>• Ci sono limitazioni dietetiche prima del test</li> <li>• Non si possono rimuovere i polipi</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo</li> </ul>
FIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da eseguire a casa</li> <li>• Senza rischi diretti per il colon</li> <li>• Senza preparazione intestinale</li> <li>• Senza sedazione</li> <li>• Da eseguire annualmente o biannualmente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molti polipi e alcuni CCR possono non essere diagnosticati</li> <li>• Può produrre falsi positivi e negativi</li> <li>• Non si possono rimuovere i polipi</li> <li>• La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo</li> </ul>
TC colongrafia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La procedura richiede circa 10 min</li> <li>• Visualizza sempre l'intero colon</li> <li>• Richiede preparazione intestinale</li> <li>• Senza sedazione</li> <li>• Meno costosa della colonscopia</li> <li>• Può diagnosticare patologie degli altri organi addominali</li> <li>• È un'alternativa per i pazienti che non possono interrompere la terapia anticoagulante</li> <li>• Da eseguire ogni 5 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polipi inferiori ai 10 mm possono non essere diagnosticati</li> <li>• Non si possono rimuovere i polipi</li> <li>• La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo</li> </ul>

Appendix B- Institute for clinical system improvements (ICSI). Health Care Guideline. Colorectal Cancer Screening. 14° edition, May 2012.

Esistono inoltre numerosi studi in corso su alcune metodiche che potrebbero aprire nuovi orizzonti nello screening del CCR. Questi sono:

## 1) DNA fecale

Una cellula per diventare tumorale deve andare incontro ad un certo numero di mutazioni genetiche che possono venire evidenziate da questo test. Il razionale della ricerca delle cellule tumorali nelle feci risiede nel fatto che le cellule della mucosa intestinale desquamano e vengono eliminate con il materiale fecale. Le cellule tumorali peraltro, andando più difficilmente in apoptosi e proliferando maggiormente, rispetto alle cellule normali, si trovano in abbondanza nel lume intestinale.

Per effettuare il test, il paziente deve raccogliere l'intera escrezione intestinale in un apposito contenitore di plastica, senza contaminarla con urine o carta igienica.

In laboratorio il DNA del paziente viene estratto dalle cellule ritrovate nel materiale fecale, questo viene quindi accuratamente replicato con la PCR (polymerase chain reaction) e conseguentemente analizzato con metodologie basate sulla PCR per individuare mutazioni genetiche correlate al CCR. Queste mutazioni riguardano i geni APC, K-RAS e p53.

In caso di positività del test il paziente dovrebbe effettuare una colonscopia di approfondimento.

La sensibilità e la specificità del DNA fecale sono rispettivamente del 52% e 94%, risultando così 4 volte più efficace nell'individuare il carcinoma del colon-retto e 2 volte più efficace nella diagnosi adenomi avanzati rispetto al gFOBT. Tuttavia il DNA fecale costa 30 volte di più del gFOBT e 10 volte di più del FIT. Quindi attualmente il rapporto costo-efficacia risulta una barriera alla diffusione del DNA fecale come metodo di screening, anche se la spesa potrebbe forse essere compensata dal calo drastico delle colonscopie che sarebbero effettuate solo in presenza di alterazioni genetiche accertate.

Tuttavia la prima generazione di test del DNA fecale è ora disponibile negli Stati Uniti e viene coperta da alcune assicurazioni. In Italia l'IRCCS IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola) ha iniziato nel 2009 una sperimentazione

con questo test che dal 2012 si è diffusa a più centri ospedalieri del Nord e Centro Italia su larga scala.

## **2) RM colongrafia**

Il test nasce con intento migliorativo alla TC colongrafia al fine di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti. Come la TC colongrafia, il paziente deve effettuare una preparazione intestinale e durante l'esame il colon va disteso mediante l'introduzione di acqua con catetere rettale. Gli svantaggi, rispetto alla metodica TC, sono rappresentati da : tempo di esecuzione maggiore, aumento dei costi e scarsa disponibilità della metodica sul territorio. La sensibilità e specificità nel riscontro di adenomi è rispettivamente del 88% e 99%, ma come per la TC colongrafia, crollano drammaticamente per polipi inferiori ai 6-10 mm. Non sono ancora presenti dati precisi sul rapporto costo-efficacia. Attualmente la RM colongrafia non sembra raccomandabile per lo screening.

## **3) Endoscopia con capsula**

L'endoscopia con capsula è una nuova tecnica per visualizzare il colon, originariamente ideata per visualizzare l'intestino tenue. La capsula è ingeribile e consiste in un "endoscopio" dotato di videocamera da entrambi i lati, è leggermente più grande di quella utilizzata per visualizzare l'intestino tenue ed è dotata di un sistema di illuminazione che si regola automaticamente. Il medico può seguire l'esame in tempo reale, avendo così la possibilità di far muovere il paziente in modo da permettere una migliore visualizzazione delle zone di mucosa sospette e di regolare, tramite apposito software, la luminosità e i colori dell'immagine. Questa metodica potrebbe essere una futura opzione per il carcinoma del colon-retto, anche se la sua accuratezza sembra essere considerevolmente più bassa della colonscopia, con una sensibilità che varia dal 69 al 79% e una specificità compresa tra 64 a 81%. Inoltre l'esame richiede una preparazione intestinale uguale a



quella per l'endoscopia tradizionale con ulteriore assunzione di lassativi e procinetici anche durante l'esame, per garantire l'avanzamento intestinale della capsula, e in caso di positività del test il paziente dovrebbe comunque effettuare la colonscopia di approfondimento



Pill Cam TM: SB, ESO and colon

#### ANALISI COSTO-EFFICACIA

Dato il gran numero di tipologie di test disponibili per eseguire lo screening del carcinoma del colon-retto, molti fattori entrano in gioco per definire quale strategia di screening adottare e tra questi, il rapporto costo-efficacia è uno dei più importanti, soprattutto in un momento in cui molti Paesi devono far fronte alla crisi economica.

Nell'analisi costo-efficacia vengono quantificati i benefici e gli svantaggi di una certa strategia di screening e poi comparati tra loro, per capire quanto quella strategia sia realmente efficace. Solitamente i benefici vengono espressi in life years gained (anni di vita guadagnati o LYG), mentre gli svantaggi sono espressi generalmente dai costi in dollari (\$). Il costo-efficacia è espresso come costo per anno di vita guadagnato, ovvero costo per LYG. Mentre il cost-saving è rappresentato unicamente dal risparmio economico che una determinata strategia permette di ottenere rispetto ad un'altra.

Le analisi costo-efficacia si occupano generalmente di determinare:

- a) Se lo screening del CCR è in generale costo-efficace rispetto al non screening

- b) Qual è la migliore strategia di screening tra quelle in atto da un punto di vista della costo-efficacia
- c) Se i metodi di screening emergenti sono costo-efficaci.

Una recente reviews del 2011 di Lansdorp-Vogelaar et al., dopo aver analizzato 14 studi Nord-Americani, 10 studi Europei, 5 Asiatici e 3 Australiani, risponde alle suddette questioni nel seguente modo:

- a) Tutti gli studi hanno trovato lo screening del carcinoma del colon-retto costo-efficace rispetto alla mancanza di uno screening, qualsiasi fosse la metodologia di screening adottata. Per tutti i modelli, il costo per LYG della stabilita strategia di screening era meno di 60.000\$. Comparato all'assenza di screening, il costo per LYG del gFOBT annuale varia dal cost-saving a 56.000\$, se eseguito biannualmente da 3.400\$ a 16.000\$; mentre il costo per LYG della rettoscopia ogni 5 anni varia dal cost-saving a 57.000\$ e se combinata con gFOBT annuale dal cost-saving a 26.000\$; infine il costo per la colonscopia varia dal cost-saving a 34.000\$.

Inoltre rispetto a studi precedenti, sembra che il rapporto costo-efficacia del carcinoma del colon-retto sia migliorato negli anni. Infatti il costo per LYG dello screening è calato rispetto al passato, questo probabilmente in rapporto all'aumento dei costi della terapia per il CCR. Così test che prima avevano un ottimo rapporto costo-efficacia sono diventate oggi cost-saving.

- b) Tra le modalità di screening in uso, nessuna si è dimostrata essere unanimemente quella con il miglior rapporto costo-efficacia. Tra le strategie che paiono avere i migliori rapporti costo-efficacia sono presenti la colonscopia ogni 10 anni e la rettoscopia ogni 5 anni associata a gFOBT annuale. Tuttavia queste metodologie sono anche le più invasive e peggio tollerate dal paziente, per cui molti Paesi preferiscono adottare strategie meno invasive che tuttavia garantiscono una migliore aderenza da parte della popolazione.

Alcuni studi hanno rilevato che il FIT potrebbe essere maggiormente costo-efficace rispetto al gFOBT, ma il dato varia molto a seconda dei Paesi, in quanto il costo stesso del FIT risulta alquanto variabile da nazioni a nazione.

Finchè una strategia di screening non emergerà come la più costo-efficace, altri fattori, come l'accettabilità da parte del paziente, la compliance allo screening, le risorse umane, le caratteristiche della popolazione ecc determineranno il verdetto finale rispetto a quale metodologia debba essere implementata.

- c) Tra le strategie di screening emergenti, sono state considerate la TC-colonografia, il test del DNA fecale e l'endoscopia con capsula. Tutte queste strategie si sono dimostrate costo-efficaci rispetto alla mancanza di una strategia di screening. Tuttavia nessuna di queste strategie è maggiormente costo-efficace rispetto alle strategie di screening attualmente in atto, quindi sotto questo punto di vista non parrebbe indicato implementarle.

#### ADERENZA ALLO SCREENING E STRATEGIE PER AUMENTARE LA COMPLIANCE

Le preferenze della popolazione sono importanti da considerare quando si offre uno screening, perchè, alla fine, ogni test di screening è efficace e persino costo-efficace solamente se la popolazione vi aderisce.

Attualmente l'aderenza allo screening del CCR è ben lungi dall'essere ottimale. Persino negli USA, dove le campagne di screening esistono da più tempo e sono già ben avviate, l'aderenza della popolazione non supera il 58%, come dimostra uno studio condotto da John M. Inadomi et al. della Washington University di Seattle. In particolare tra i pazienti a cui è stata proposta una colonscopia come modalità di screening, solo il 38% ha aderito; mentre tra i pazienti a cui è stato proposta una SOF, l'aderenza è stata del 67% ed infine tra i pazienti a cui è stata offerta la scelta tra le due metodologie di screening ha raggiunto il 69%. In Italia secondo l'Osservatorio

Nazionale Screening, nel 2010 l'aderenza complessiva ai vari programmi ( per la maggior parte utilizzanti il SOF biennale) è stata pari al 48% della popolazione invitata.

Una review effettuata da My Von Euler-Chelpin et al. sull'aderenza dei pazienti allo screening (in particolare nello studio veniva analizzata l'aderenza al SOF) hanno dimostrato che quest'ultima è in correlazione con svariati fattori socio-economici.

- La nazione di provenienza : nello studio i cittadini USA e del Nord Europa (Finlandia e Danimarca) avevano una più alta compliance
- Il genere : le donne avrebbero una partecipazione più alta.
- L'età : un'età più avanzata correla con una maggiore compliance
- L'essere coniugati : porterebbe un lieve aumento dell'aderenza
- L'educazione e lo status sociale : sembrano influenzare positivamente la partecipazione allo screening
- L'uso di altri servizi di prevenzione : pazienti che in precedenza si sono sottoposti a mammografia, PAP test, dosaggio del PSA o precedenti test di screening per CCR paiono avere una compliance molto più elevata. Inoltre, per quel che riguarda i programmi di screening SOF in Italia, l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) nella survey del 2010 ha rilevato che, nel complesso, le persone che avevano già partecipato all'invito per la ricerca del sangue occulto fecale aderivano nuovamente nel 82% dei casi. Tuttavia l'adesione in soggetti che avevano invece rifiutato inviti precedenti è risultata del 20%, questo evidenzierebbe la possibilità di recuperare persone a maggior rischio, in quanto mai screenate, rinnovando gli inviti anche ai non aderenti.

Aumentare l'aderenza ai programmi di screening è una necessità fondamentale per renderli veramente efficaci e ridurre l'incidenza e la mortalità del CCR. L'esperienza percepita dal paziente, che si è sottoposto allo screening, e il suo giudizio sulla qualità della prestazione sanitaria erogata sono un feedback fondamentale per il medico, poichè influenzeranno la

continuità dell'aderenza del paziente allo screening e le referenze positive o negative che questi fornirà ai conoscenti, i quali a loro volta saranno influenzati a partecipare o meno.

Maida J. Sewitch et al. in una review del 2011 ha identificato nello screening endoscopico diversi fattori che influenzano la soddisfazione del paziente:

- L'accoglienza : i modi dello staff medico, l'abilità tecnica, la partecipazione dello staff infermieristico e la non partecipazione di tirocinanti, il comfort della struttura e dello studio endoscopico sono positivamente associate alla soddisfazione del paziente
- Il controllo del dolore e del discomfort durante l'endoscopia risultano essere un'importante priorità per il paziente. Un'inadeguata sedazione durante la procedura porta alcuni pazienti a rifiutare di eseguire di nuovo lo stesso esame.
- L'ansia e la paura prima e durante l'esame correlano negativamente con la soddisfazione del paziente e appaiono anche inversamente correlate all'informazione che il paziente a ricevuto sullo svolgimento del test
- La comunicazione con il medico è ritenuta essenziale dai pazienti . Più tempo spende il medico spiegando la procedura e i risultati del test, più il paziente risulta soddisfatto. Anche l'entusiasmo con il quale il curante propone lo screening pare influenzare fortemente l'aderenza o meno del paziente.
- Brevi tempi di attesa, sia per quel che riguarda la prenotazione dell'esame che per quel che riguarda l'attesa della prestazione il giorno dell'esame correlano positivamente con la soddisfazione del paziente.

Per aumentare la compliance allo screening sembra quindi necessario garantire una sempre maggiore qualità delle prestazioni sanitarie, migliorando la professionalità tecnica, ma anche la comunicazione con il paziente e il setting organizzativo. Oltre al miglioramento della qualità della prestazione sanitaria, altre misure atte ad aumentare la partecipazione allo screening potrebbero includere: 1) campagne informative ed educazionali tramite mass media, educazione

sanitaria nelle scuole, materiale informativo di tipo cartaceo ed informazione delle possibilità di screening tramite il medico di base 2) la US Preventive Task Force suggerisce di rendere il paziente cosciente dell'intero range di opzioni circa la tipologia di esame da poter effettuare per lo screening e di lasciare a questi la libera scelta circa la metodologia a cui sottoporsi; questo aumenterebbe la compliance, rispetto alla presentazione di un'unica opzione 3) incremento della facilità di accesso allo screening, tramite abbattimento delle barriere organizzative e diffusione capillare sul territorio delle strutture presso cui il paziente può effettuare i test. A quest'ultimo proposito negli USA, per compensare la scarsità degli endoscopisti necessari a sostenere il programma di screening tramite la colonscopia, sono stati istituiti dei corsi di formazione specifici per abilitare i medici di base a praticare la colonscopia di screening nei loro studi. Una meta-analisi condotta da Thad Wilkins et al. ha confermato che l'esame endoscopico effettuato dai medici di base, opportunamente istruiti, è sicuro, efficace e gli indicatori di qualità endoscopici rientrano nel range raccomandato dagli esperti. La colonscopia praticata dai medici di base potrebbe avere un ruolo importante nel provvedere ad un facile e più rapido accesso allo screening del CCR.

## LO SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO IN ITALIA

Prima di analizzare lo screening del CCR in Italia, riassumiamo brevemente le offerte di programmi di screening a livello internazionale.

- Negli USA tutte le strategie di screening, in alcuni casi anche quelle più innovative come la TC colongrafia o il test del DNA fecale, sono raccomandate. La decisione di quale strategia utilizzare viene presa dal medico curante insieme al paziente che esprime delle preferenze. Il gFOBt e i test endoscopici sono gli esami comunemente più rimborsati dalle assicurazioni sanitarie.

- In Australia e in Giappone lo screening si basa essenzialmente sul FIT
- In Europa le linee guida ufficiali riconoscono solo il gFOBT come test di screening perchè, quando furono redatte le linee guida, le altre strategie non erano ancora state validate. In realtà le linee guida dei singoli Stati europei contengono un vasto range di strategie di screening, che variano molto anche da un Paese all'altro. Su 17 paesi che prevedono la prevenzione del CCR, 10 hanno adottato solo il SOF, 6 usano sia il SOF che l'endoscopia e 1 usa solo la colonscopia.

Per quanto riguarda l'Italia, secondo i dati dell'ONS (Osservatorio Nazionale Screening) della survey del 2010, sono attivi sul territorio nazionale 105 programmi di screening per il CCR che coprono circa il 65% della popolazione eleggibile. Vi sono importanti differenze tra i programmi di screening attivi : a) la maggior parte utilizza SOF con cadenza biennale, ma b) 8 programmi in Piemonte e 1 in Veneto propongono una rettosigmoidoscopia una tantum nella vita.

a) Programmi che utilizzano il SOF

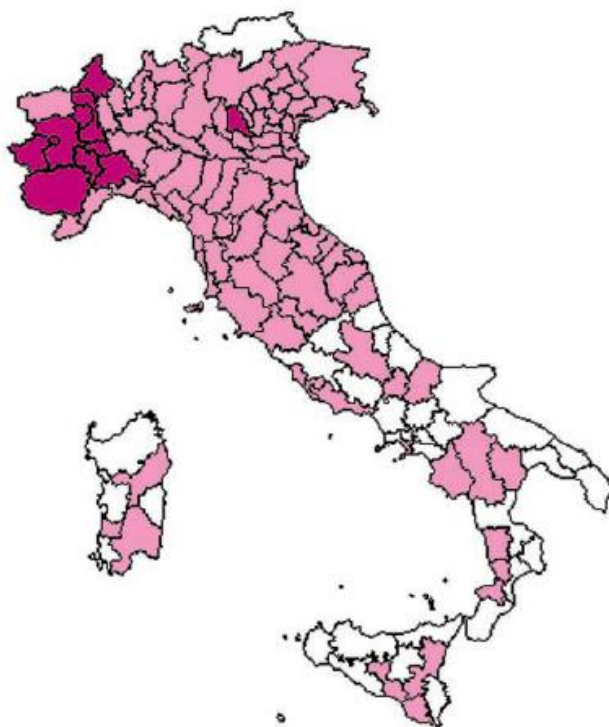
invitano, tramite lettera, la popolazione compresa tra i 50 e i 69-70 anni solitamente, talvolta si arriva ai 75. Tutti i programmi SOF prevedono l'esecuzione di un test FIT, immunochimico. Ai soggetti con SOF negativo viene inviato via posta il risultato con il consiglio di ripetere dopo 2 anni il test. Ai soggetti non rispondenti al primo invito viene mandata una sollecitazione tramite una seconda lettera inviata tre-sei mesi dopo. I soggetti con SOF positivo sono contattati ed invitati a sottoporsi a una colonscopia completa; se questa non è eseguibile o viene rifiutata viene consigliata una TC colonografia o un clisma a doppio contrasto.

b) Programmi che utilizzano la rettosigmoidoscopia

visto che prevedono l'esecuzione della RS una sola volta nella vita, l'esame è offerto a una singola coorte d'età, la maggior parte a 58enni, in un caso a 60enni. In seconda battuta, per i non aderenti alla RS, viene proposta l'esecuzione del SOF.

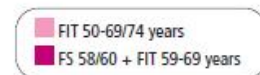
Sono interamente coperte da uno di questi programmi di screening le seguenti regioni: Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia-Giulia, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Piemonte, Toscana, Umbria, Valle D'Aosta, Veneto e la provincia autonoma di Trento. Mentre in Puglia e nella Provincia autonoma di Bolzano non è ancora presente alcun esame di screening.

### ESTENSIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING PER CCR IN ITALIA



**Figura 1.** Programmi di screening coloretale: test di primo livello e popolazione target.

**Figure 1.** Colorectal cancer screening programmes: first level test and target population.



Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, Epidemiol Prev 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77

Analizzando più nel dettaglio i dati ottenuti dalla survey 2010 si evince che:

a) Programmi che utilizzano il SOF

Complessivamente *l'estensione teorica* del programma (cioè la quota della popolazione in fascia di d'età che risiede in aree dove è attivo il programma) è del 65,5%. Tuttavia vi è una



grossa differenza tra l'estensione al Nord e al Centro del Paese e quella al Sud, che risulta ancora limitata.

*L'estensione reale* dello screening è invece la reale quota di persone che hanno ricevuto l'invito sul totale di persone eleggibili nel periodo, solitamente un anno. Poiché i programmi SOF prevedono di invitare la popolazione nell'arco di 2 anni, gli eleggibili in un anno sono rappresentati dalla metà della popolazione. Quindi l'estensione reale risulta pari al 47,2% della popolazione residente di 50-69 anni da invitare all'anno. Anche in questo caso l'estensione è risultata maggiore nel Centro-Nord Italia e nei programmi che erano attivi da più lungo tempo (prima del 2007). Complessivamente lo standard accettabile del GISCoR (>80%) è stato rispettato dal 58% dei programmi.

Per quanto riguarda *la partecipazione al SOF* (cioè la quota di persone che ha eseguito il SOF in conseguenza all'invito) è risultata un'adesione aggiustata del 48%. Anche in questo caso con disparità tra Nord e Sud Italia e tra programmi attivati prima o dopo il 2007. Le femmine hanno mostrato valori di adesione maggiori di quelli dei maschi, tranne nelle fasce d'età più avanzate dove i valori erano sovrapponibili. Complessivamente lo standard accettabile (>45%) è stato raggiunto dal 51% dei programmi.

La percentuale dei *test positivi*, come atteso, è stata riscontrata con maggiore frequenza nei soggetti al primo esame di screening, essendo pari al 5,5%, rispetto a quelli successivi, che avevano una percentuale di positività pari al 4,3%. La proporzione di positivi è maggiore nei maschi che nelle femmine e aumenta progressivamente con l'età.

## POSITIVITA' AL SOF NEI PRIMI ESAMI PER REGIONE



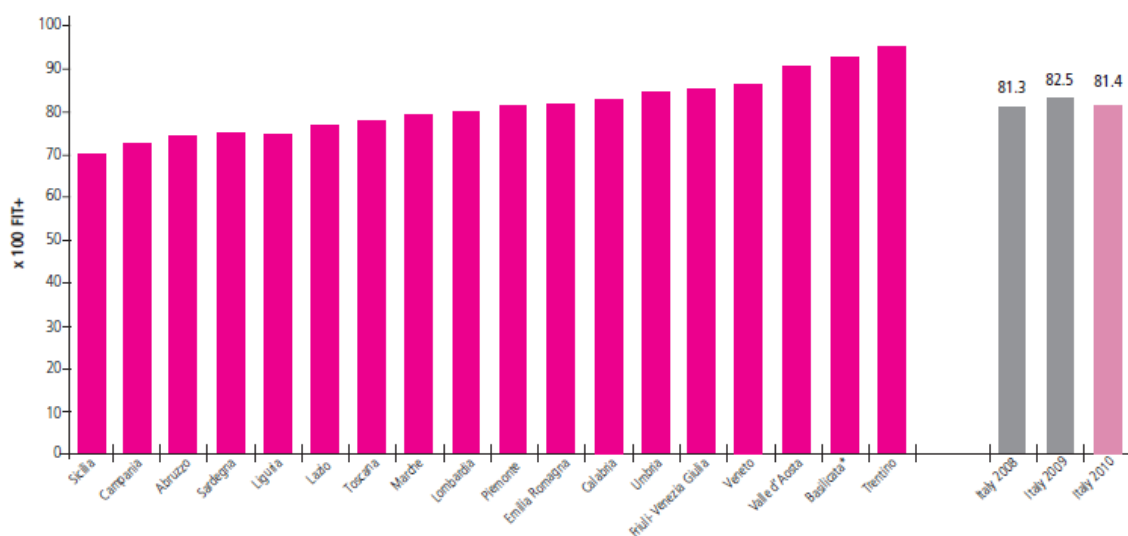
\* not standardised (Calabria did not provide data by age class; some programmes from Basilicata, Marche and Liguria screened only some age classes; Piemonte screened only subjects aged 59-69 years)

Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, Epidemiol Prev 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77

La percentuale di *test inadeguati*, dovuti a un campionamento scorretto del paziente, è risultata dello 0,6%, raggiungendo così lo standard accettabile (<1%).

L'adesione alla colonscopia è stata dell'81,4% delle persone con SOF positivo. Con un'adesione maggiore al Nord rispetto al Sud. Inoltre, come già riportato negli anni precedenti, l'adesione è stata maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Soltanto il 18% dei programmi ha superato lo standard desiderabile del 90%. L'adesione all'approfondimento endoscopico è fondamentale perchè un programma di screening con SOF ottenga una riduzione della mortalità del CCR.

## ADESIONE ALLA COLONSCOPIA NEI PROGRAMMI SOF



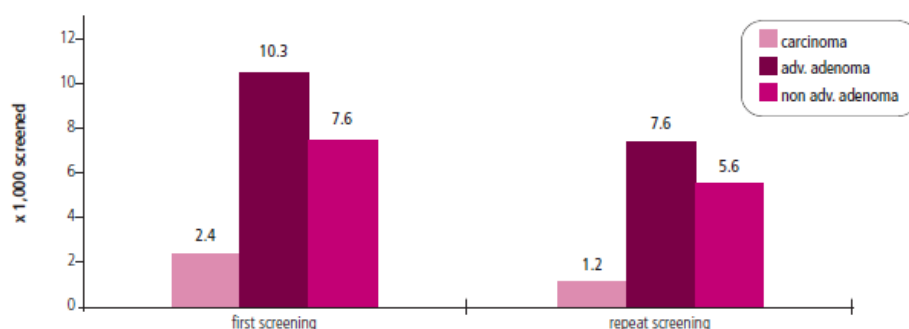
Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, Epidemiol Prev 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77

La *completezza della colonscopia* è un altro elemento cardine per l'efficacia di un programma di screening. Complessivamente la completezza della colonscopia alla prima esecuzione è stata del 88,7% tra tutte le endoscopie eseguite. In questo caso l'85% dei programmi ha soddisfatto lo standard accettabile (> 85%) e il 65% anche quello desiderabile (>del 90%).

Le *complicanze della colonscopia* riscontrate sono state il sanguinamento, con un tasso dello 0,04 % nelle colonscopie non operative e dello 0,37% in quelle operative, e le perforazioni con un tasso dello 0,03 % nelle colonscopie non operative e dello 0,04% in quelle operative.

Sono stati identificati tre *tipi di lesione* agli esami endoscopici : i carcinomi invasivi, gli adenomi avanzati (adenomi > 10 mm con componente villosa del 20% o con displasia di alto grado), e adenomi iniziali (adenomi senza le caratteristiche degli avanzati). Il riscontro è stato di 2,4 carcinomi, 10,3 adenomi avanzati e 7,6 adenomi iniziali su 1000 colonscopie, per quel che riguarda i soggetti al primo esame. Anche in questo caso, come

per il SOF, è stata riscontrata con maggiore frequenza nei soggetti al primo esame di screening rispetto ai successivi. Da notare che il tasso di riscontro degli adenomi avanzati e di quelli iniziali non riflette la prevalenza dei due tipi di lesioni nella popolazione screenata, essendo gli adenomi iniziali ben più frequenti rispetto a quelli avanzati; tuttavia il tasso di riscontro degli adenomi avanzati è maggiore perchè il SOF seleziona preferenzialmente questo tipo di lesioni, che sanguinano più facilmente ed abbondantemente rispetto agli adenomi iniziali. In generale il riscontro dei carcinomi è più frequente nei maschi che nelle femmine ed aumenta con l'età in entrambi i sessi.



**Figura 6.** Programmi SOF. Tassi di identificazione di carcinoma, adenoma avanzato e adenoma iniziale ai primi esami e successivi. Anno 2010.

**Figure 6.** FIT programmes: detection rates of carcinoma, advanced adenoma and non advanced adenoma at first and repeat screening. Year 2010.

Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, *Epidemiol Prev* 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77

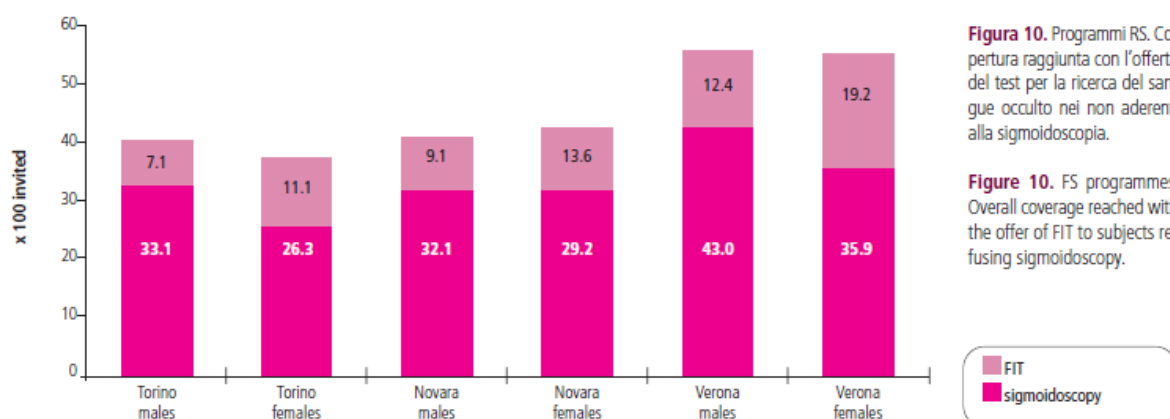
Infine sono stati valutati i *tempi di attesa* per l'esecuzione dei test e l'invio dei risultati a casa. Questi tempi dovrebbero essere il più brevi possibile per ridurre il carico di ansia nelle persone screenate. Per quel che riguarda il SOF il tempo tra l'esecuzione del test e l'invio della lettera con i risultati a casa è generalmente breve (circa 15 giorni). Mentre per la colonscopia i tempi sono più lunghi, nel 48% dei casi è stata eseguita entro 30 giorni dalla processazione del SOF, ma il 16% delle persone ha dovuto attendere per più di 2 mesi.

b) Programmi che utilizzano la rettosigmoidoscopia

*L'estensione teorica* del programma con RS è stata del 98% della popolazione target, ma solo il 24% degli invitati ha deciso di eseguire l'esame (*estensione reale aggiustata*).

L'adesione è stata superiore nei maschi rispetto alle femmine, così come riportato in letteratura per gli esami endoscopici. Nel complesso l'adesione alla RS risulta inferiore a quella al SOF, anche se il confronto risulta difficile poiché i programmi sono avviati in aree geografiche diverse, con un grado di urbanizzazione differente. Tuttavia, visto che la RS viene eseguita, secondo questi programmi, una volta sola nella vita, la porzione di persone aderenti dovrebbe essere più alta possibile.

Ai non aderenti alla RS è stata offerto un SOF e, considerando le persone che hanno partecipato ad almeno uno dei due esami, l'estensione reale raggiunge il 32,1%.



**Figura 10.** Programmi RS. Copertura raggiunta con l'offerta del test per la ricerca del sangue occulto nei non aderenti alla sigmoidoscopia.

**Figure 10.** FS programmes. Overall coverage reached with the offer of FIT to subjects refusing sigmoidoscopy.

Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, Epidemiol Prev 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77

Complessivamente la *completezza della rettosigmoidoscopia* è stata raggiunta nell'87% dei casi.

Le *RS positive* sono state il 9,5% , con una prevalenza nel sesso maschile.

L'*adesione alla colonscopia* di approfondimento è stata dell'87,5%, superiore a quella registrata dai programmi SOF, probabilmente in relazione ad una maggiore predisposizione ad accettare un esame più invasivo.

La *completezza delle colonscopie* è risultata nel 93,5% dei casi.

Il tasso di riscontro di *lesioni* è stato di 2,8 carcinomi e di 40,6 adenomi avanzati su 1000 colonscopie.

Nel complesso, quindi, programmi di screening per il CCR risultano avviati in quasi tutte le Regioni italiane, anche se, soprattutto al Sud e nelle Isole vanno potenziati poiché non raggiungono standard accettabili.

I programmi che utilizzano la SOF hanno registrato una buona aderenza e risultano efficaci, nonostante desti preoccupazione l'adesione alla colonscopia di approfondimento, che dovrebbe essere implementata. Il mancato utilizzo della sedazione in tutti i centri per l'effettuazione dell'esame potrebbe essere una delle cause della insufficiente aderenza alla colonscopia, insieme ai lunghi tempi d'attesa necessari per eseguirla. Infatti i dati denotano una sofferenza generalizzata dei servizi di endoscopia nel sostenere il carico di lavoro derivante dallo screening per il CCR. Una soluzione potrebbe essere quella, già precedentemente esposta, di formare i medici di medicina generale all'esecuzione degli esami endoscopici nei loro studi dislocati sul territorio.

I programmi che utilizzano la RS hanno registrato un'aderenza inferiore a quelli che utilizzano la SOF, anche se il dato potrebbe essere in parte compensato dal fatto che la rettosigmoidoscopia ha una durata dell'effetto protettivo più lungo rispetto al sangue occulto fecale.

I tassi di riscontro dei carcinomi e degli adenomi sono sostanzialmente allineati con quanto riscontrato negli anni precedenti e in letteratura.

Il programma di screening della Regione Liguria prevede, per gli assistiti, che non hanno già riscontrato la patologia, di ambo i sessi, in età compresa tra i 50 e i 69 anni, l'offerta del SOF (tramite metodo immunoistochimico) ad intervallo biennale. Nel biennio 2010-2011 è stata riscontrata un'estensione degli inviti pari al 45% della popolazione target. L'adesione nell'anno 2011 è risultata del 22% su tutti gli invitati.

## STUDIO CONDOTTO CON I PAZIENTI DI UN MEDICO DI MEDICINA GENERALE GENOVESE

### MATERIALI E METODI

Lo studio sulla prevenzione del carcinoma del colon-retto, presso lo studio di un medico di Medicina Generale di Genova, inizia il 27 Gennaio 2012 con l'estrazione dei pazienti di età compresa tra 50 e 69 anni (fascia d'età per la quale le linee guida nazionali raccomandano l'adesione ai programmi di screening), che non si trovassero in stadio terminale di malattia e che non presentassero già diagnosi di CCR. L'estrazione del campione è stata possibile grazie al database posseduto dal Medico di Medicina Generale, il quale lo aggiorna ogni volta che un paziente si presenta alla sua osservazione.

<b>CRITERI DI INCLUSIONE NELLO STUDIO</b>
Pazienti di età compresa tra i 59 e i 60 anni di ambo i sessi
Non stadio terminale di malattia
Pazienti senza diagnosi di carcinoma del colon-retto

Sono stati così selezionati 345 pazienti tra i 50 e i 69 anni, di cui 162 di sesso femminile e 183 di sesso maschile. Di questi, 2 pazienti presentavano già, rispettivamente, una diagnosi di carcinoma del colon ed una diagnosi di carcinoma del sigma. Questi pazienti sono esclusi dallo studio, poiché aventi già riscontrato la patologia. Restano così in studio 343 pazienti.

Diversamente da quanto accade nei normali programmi di screening regionali e nazionali, grazie alla conoscenza dei dati clinici dei pazienti, raccolti nel database del computer, è stata possibile una ulteriore selezione, più accurata, che ha permesso di invitare allo screening solamente i pazienti a rischio standard per la neoplasia colon-rettale. I pazienti così selezionati, infatti, non

appartenevano a classi ad alto rischio per il CCR (es malattie infiammatorie croniche intestinali, pregressi polipi adenomatosi ecc) e non avevano già effettuato un esame di screening (SOF, colonscopia o rettosigmoidoscopia) negli ultimi anni.

<b>CRITERI PER L'INVITO ALLO SCREENING TRA LA POPOLAZIONE TARGET PER ETA'</b>
Pazienti senza diagnosi di tumori benigni del colon
Pazienti senza diagnosi di MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali)
Pazienti che non abbiano eseguito colonscopia o rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni (dal 2007 al 2011)
Pazienti che non abbiano eseguito SOF negli ultimi 2 anni (dal 2010 al 2011)

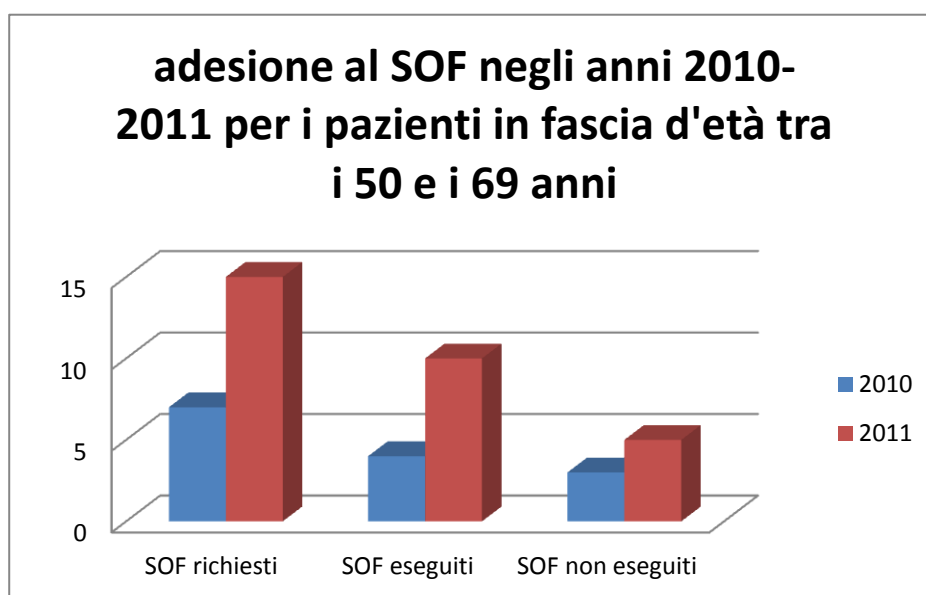
Dei 343 pazienti in studio, 13 assistiti presentavano diagnosi di tumore benigno del colon, 1 diagnosi di morbo di Crohn, 2 di colite ulcerosa. Questi pazienti non saranno invitati allo screening, poiché soggetti ad un maggior rischio di carcinoma del colon-retto ed eleggibili a programmi di screening specifici.

Inoltre 49 pazienti avevano ricevuto una richiesta per colonscopia negli ultimi 5 anni (dal 2007 al 2011): di questi 16 non hanno eseguito l'esame o non ne hanno comunicato il referto al MMG, mentre 33 lo hanno eseguito e ne hanno comunicato il referto. Ulteriori 6 pazienti risultano aver ricevuto una richiesta per rettosigmoidoscopia negli ultimi 5 anni: di questi 4 non hanno eseguito l'esame o non ne hanno comunicato il referto al MMG, mentre 2 lo hanno eseguito e ne hanno comunicato il referto. Quindi, 35 assistiti (33 colonscopie + 2 rettosigmoidoscopie) non saranno invitati allo screening, in quanto hanno già effettuato lo screening tramite endoscopia negli ultimi anni (saranno invece invitati i pazienti dei quali la richiesta di esame non aveva ottenuto risposta).

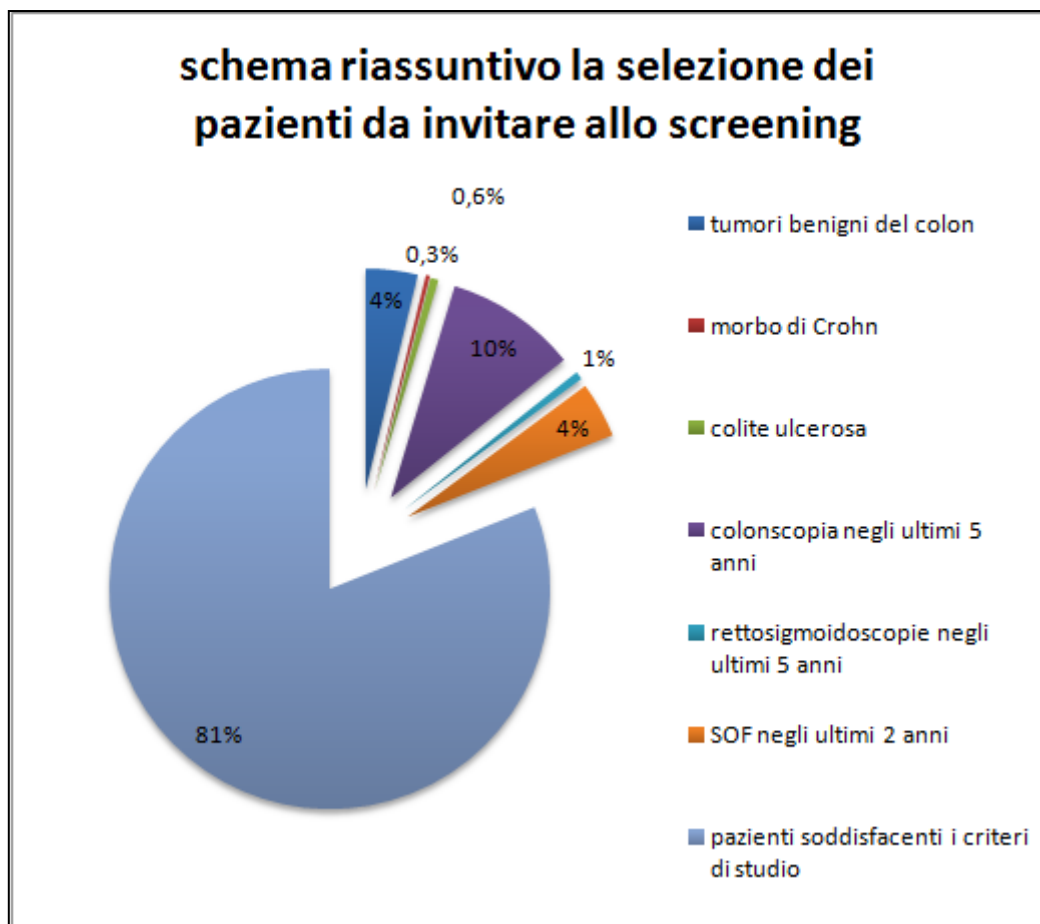
Dei restanti pazienti, 22 hanno ricevuto la richiesta per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) negli ultimi due anni (2010-2011): di questi 8 non hanno eseguito l'esame o non ne hanno



comunicato il referto al MMG, mentre 14 lo hanno eseguito e ne hanno comunicato il referto. In particolare nel 2010, 7 pazienti ricevono richiesta di SOF, di questi 3 non eseguono l'esame o non ne comunicano il referto al medico di Medicina Generale, mentre 4 lo eseguono. Nel 2011, 15 pazienti ricevono la richiesta di SOF, di cui 5 non eseguono l'esame o non ne comunicano il referto al medico di Medicina Generale, mentre 10 lo eseguono. Quindi 14 (4+10) assistiti non saranno invitati allo screening, in quanto hanno già effettuato lo screening tramite SOF negli ultimi anni ( vengono invece invitati i pazienti di cui la richiesta di esame non aveva ottenuto risposta).



Residuano dunque 278 pazienti, ai quali viene inviata una lettera con proposta di screening per il carcinoma del colon-retto tramite SOF. Alla lettera è allegata una prescrizione medica (su ricettario ASL) del suddetto esame. Lo studio raggiunge così un'estensione reale grezza del 81% (cioè il rapporto tra pazienti invitati allo screening sulla popolazione target totale; ovvero 278 pazienti invitati su 343 in fascia d'età idonea).

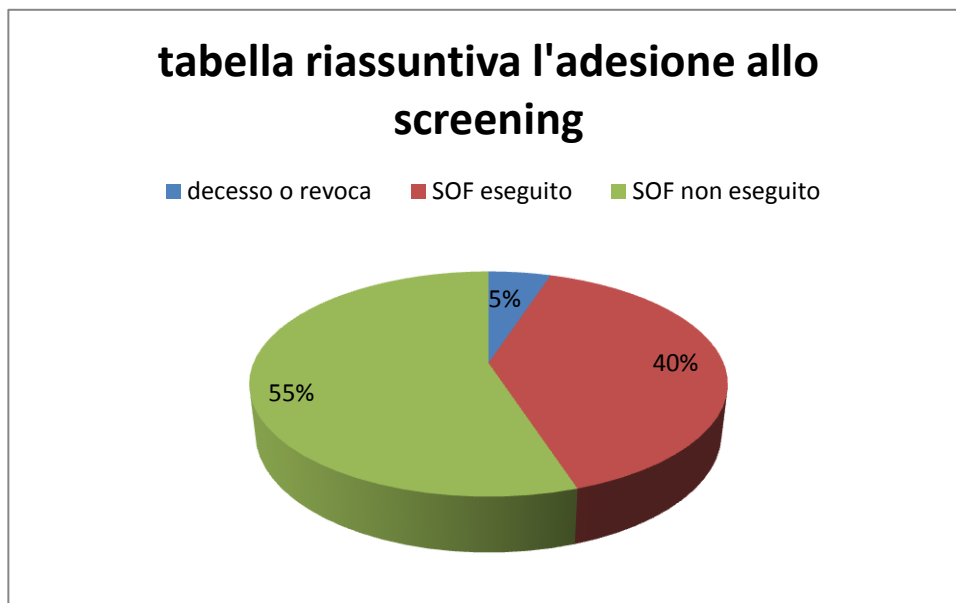


## RISULTATI

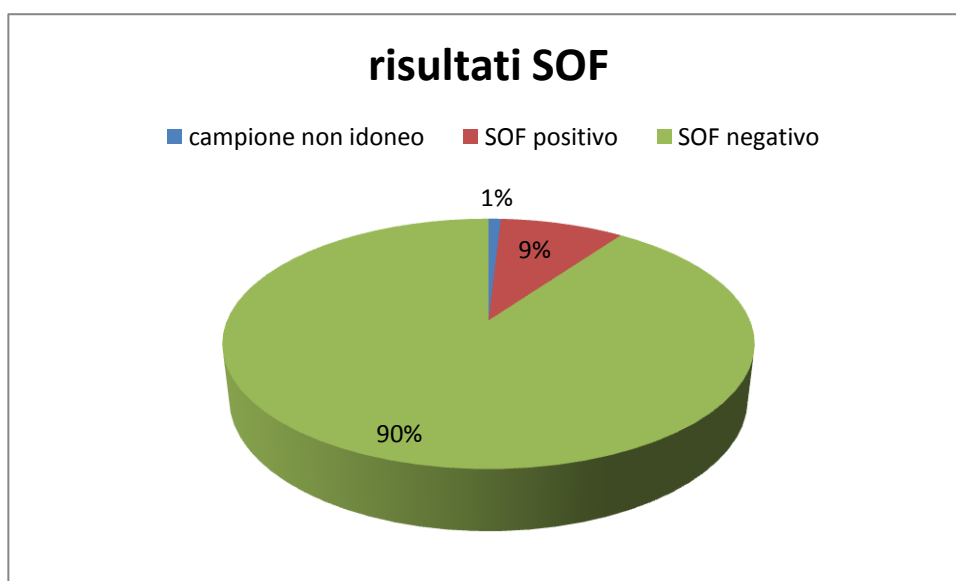
Lo studio termina il 4 Gennaio 2013, dopo quasi un anno di osservazione, durante il quale è stata registrata la quota di adesione dei pazienti allo screening e il risultato del SOF, con, in caso di positività, gli eventuali esami di approfondimento eseguiti e la quota di carcinomi del colon-retto riscontrati.

Dei 278 pazienti invitati, 14 (5%) sono deceduti o hanno revocato il MMG e non sono quindi giunti dati analizzabili a loro carico alla chiusura dello studio. Dei restanti, 153 (55%) pazienti non hanno eseguito lo screening con SOF o non ne hanno comunicato il referto al MMG. Mentre 111 (40%) pazienti hanno eseguito il SOF e ne hanno consegnato il referto al MMG. Di quest'ultimi 56 erano maschi e 55 erano femmine, non sono quindi state riportate differenze di

adesione nei due sessi.

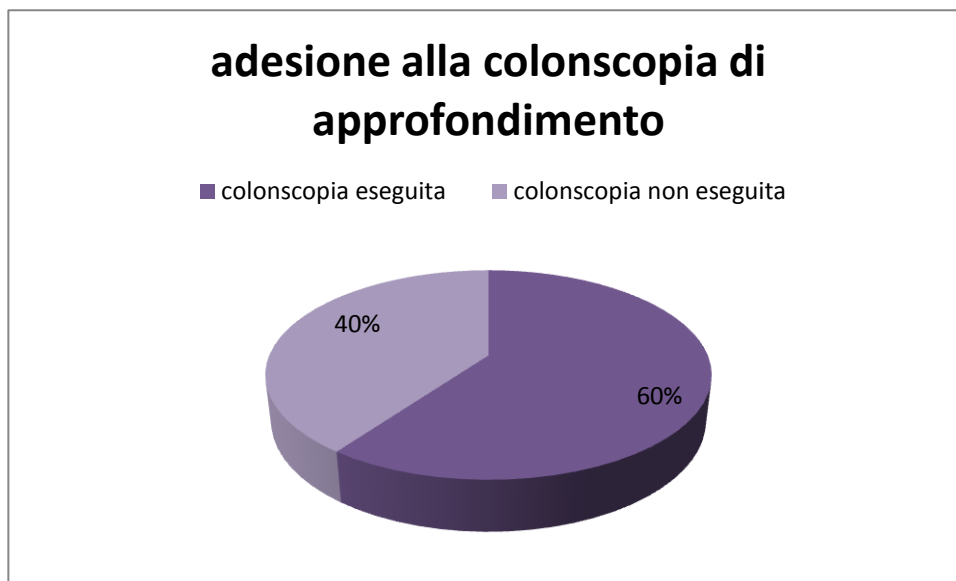


Tra i 111 SOF eseguiti : 1(1%) risultava essere un campione non idoneo ad effettuare l'esame, 100 (90%) risultavano negativi e 10 (9%) risultavano positivi.

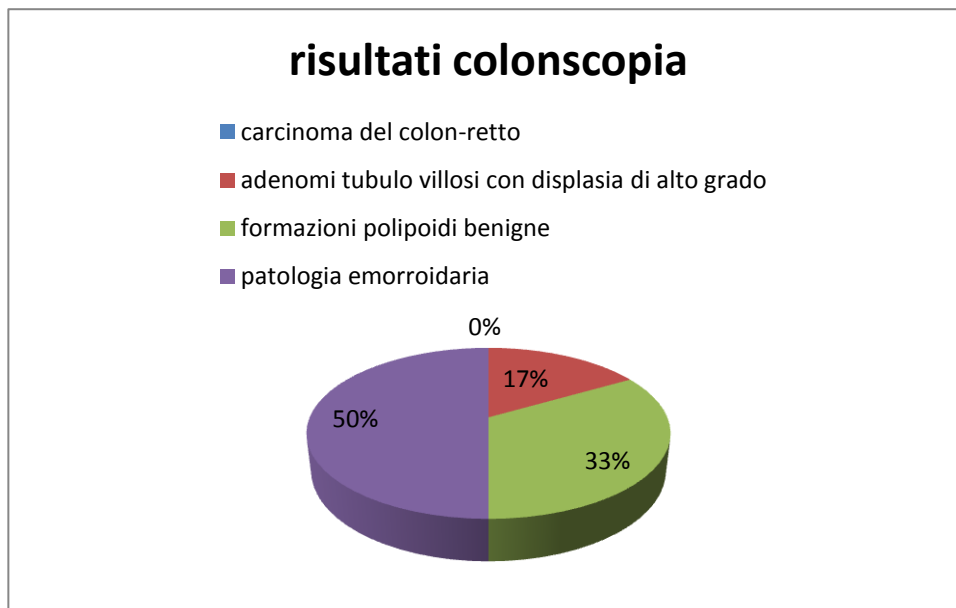


Ai pazienti risultati positivi al SOF è stata proposta, come esame di approfondimento, una colonscopia completa fino alla valvola ileocecale, come suggerito dalle attuali linee guida.

Dei 10 pazienti con SOF positivo, 4 (40%) non hanno effettuato la colonscopia o non ne hanno consegnato il referto al MMG, mentre gli altri 6 (60%) l'hanno effettuata. Di quest'ultimi 4 erano maschi e 2 erano femmine.



I referti delle 6 colonscopie eseguite non hanno evidenziato nessun carcinoma del colon-retto; in un caso, tuttavia, sono stati riscontrati adenomi tubulo-villosi con displasia di alto grado, asportati durante l'esame. Inoltre in 2 pazienti sono state refertate formazioni polipoidi benigne del colon, mentre nei restanti 3 casi è stata riscontrata solamente patologia emorroidaria.



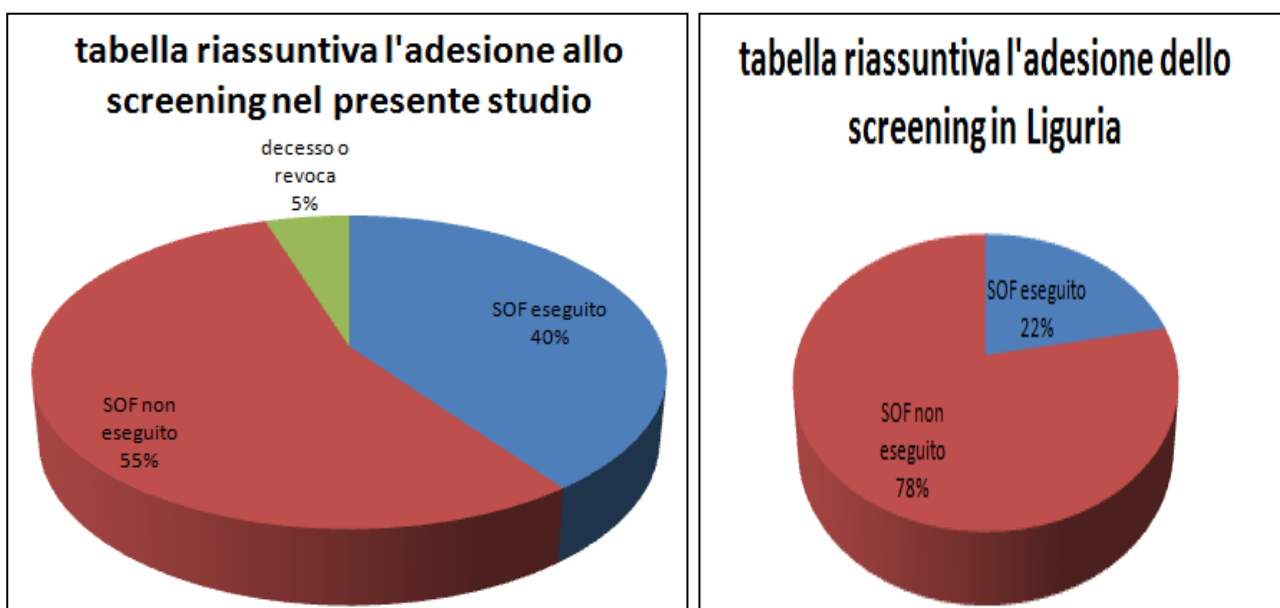
## DISCUSSIONE

Paragoniamo di seguito i dati ottenuti dal presente studio con quelli della regione Liguria, estrapolati dal report 2011 della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.

Per quanto riguarda *l'estensione reale grezza* dello screening (cioè il rapporto tra pazienti invitati allo screening sulla popolazione target totale), in questo studio è stata riscontrata pari all'81% (278 pazienti invitati/ 343 pazienti target) della popolazione target in un anno (2012), mentre il dato ligure è pari al 45% in due anni (2010-2011). Tuttavia, il divario tra i due dati viene ampiamente spiegato dalla considerevole differenza di grandezza delle due popolazioni in studio : infatti, mentre nel primo caso la popolazione target tra i 50 e i 69 anni era di 343 pazienti, a livello regionale era pari a 438.425 persone. La minore estensione dello screening in Liguria appare quindi legata ai costi molto maggiori da sostenere per effettuare le procedure preventive su una popolazione molto più numerosa. Da sottolineare tuttavia, il diverso criterio di scelta dei pazienti, compresi nella popolazione target per età, ai quali inviare la lettera di invito. Infatti, mentre a livello regionale la scelta avviene in maniera casuale, nello studio presso il MMG, grazie

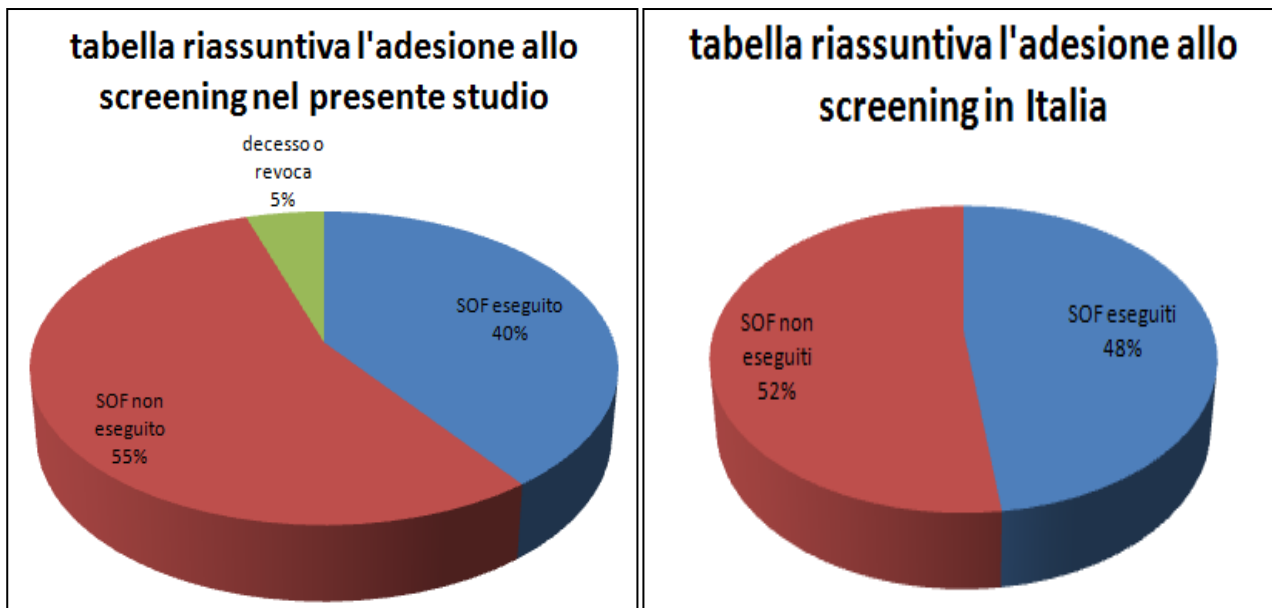
alla conoscenza dei dati clinici dei pazienti, raccolti nel database del computer, è stato possibile effettuare una selezione più accurata, che ha permesso di invitare allo screening solamente quei pazienti che non appartenevano a classi ad alto rischio per il CCR e che non avevano già effettuato un esame di screening negli ultimi anni. Affidare la selezione dei pazienti al medico curante permette, quindi, una miglior allocazione delle risorse, evitando di sottoporre ad esami costosi e superflui pazienti che, avendo già diversamente effettuato gli accertamenti di screening, non trarrebbero alcun beneficio da ulteriori tests. Inoltre in questo modo, vengono invitati allo screening pazienti che non hanno mai effettuato o che da lungo tempo non effettuano la procedura preventiva, cioè i pazienti che in definitiva sono più a rischio di essere portatori di una neoplasia non diagnosticata.

Nello studio presso il MMG, *l'adesione grezza* allo screening (ovvero il rapporto tra le persone che hanno eseguito il SOF e il totale degli invitati allo screening) è risultata pari al 40% (111 pazienti aderenti/ 278 invitati), maggiore di quella ligure, che appare del 22%. La differenza appare statisticamente rilevante, con un valore  $P=0,001$  al test Z.



La maggiore adesione riscontrata nello studio presso il medico di base, potrebbe essere dovuta alla migliore comunicazione e al consolidato rapporto di fiducia medico-paziente, che rappresenterebbe un feedback positivo nella scelta di sottoporsi alla procedura di screening. Specialmente in una regione, come la Liguria, in cui lo screening per il carcinoma coloretale è stato introdotto da pochi anni, il MMG potrebbe avere un ruolo fondamentale nella diffusione capillare della “cultura preventiva” di questa patologia. Tale dato sembrerebbe convalidato anche da uno studio condotto presso la ex “ASL Napoli 4” nel 2010 (con un’adesione del 31% della popolazione target annuale), in cui i medici di base sono stati attivamente coinvolti. In questo studio il MMG era collegato via web al sistema gestionale dello screening, tramite il quale poteva effettuare direttamente l’accettazione dell’esame SOF online. Il kit, necessario alla raccolta del campione fecale, era dato al paziente presso lo studio del medico curante e l’assistito poteva consegnare il kit con le feci in una qualsiasi farmacia, dalla quale sarebbe stato trasportato al laboratorio d’analisi. In questo modo l’accesso allo screening potrebbe risultare molto più semplice per il paziente e migliorarne la compliance.

Confrontando invece l’adesione grezza dello studio eseguito per questa tesi (40%) con la media nazionale del 48% (dati ONS 2010), l’adesione appare leggermente più bassa. Anche in questo caso la differenza tra i due valori appare statisticamente rilevante, con un valore  $P= 0,012$  al test Z.



Tuttavia, mentre gli esami proposti dai programmi di screening regionali e nazionali sono gratuiti per il paziente, in questo studio, non è stato possibile garantire la gratuità del SOF, che era quindi soggetto a pagamento del ticket. Inoltre, come già precedentemente spiegato, nel presente studio sono stati appositamente selezionati i pazienti che non avevano mai effettuato o che non effettuavano da tempo una procedura preventiva per il CCR, in quanto aventi un maggior rischio neoplastico; tra questi pazienti a maggior rischio, vi è, tuttavia, un'elevata percentuale di non responders, ovvero di soggetti che, avendo già in passato rifiutato lo screening, sono poco propensi ad effettuare esami di tipo preventivo. Al contrario nei programmi di screening regionali e nazionali che invitano indistintamente i pazienti appartenenti alla popolazione target, vi sarà una quota maggiore di responders, ovvero di persone che hanno già aderito a precedenti misure di prevenzione e che sono quindi già stati sensibilizzati al tema della prevenzione. In conclusione, quindi, il pagamento del ticket e la tipologia delle persone invitate, sono probabilmente stati elementi che hanno limitato l'adesione al SOF. Tuttavia, per quanto riguarda il pagamento del ticket, il problema potrebbe essere facilmente risolto dal momento in cui lo screening regionale passasse in maniera gratuita anche attraverso la prescrizione del MMG.

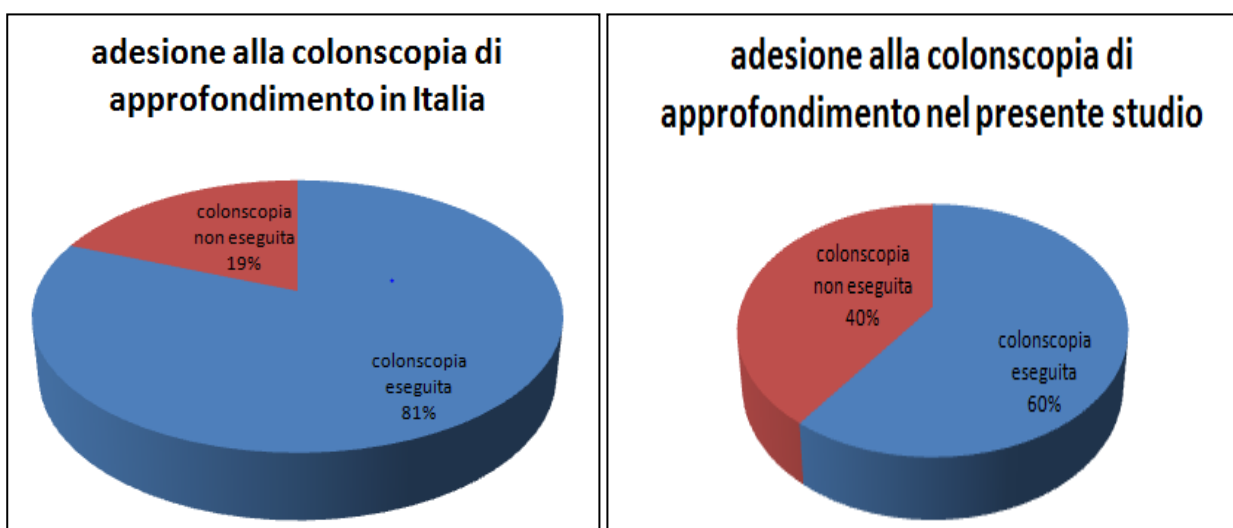
Non sono state riscontrate differenze di sesso nella partecipazione allo screening, questo dato si



discosta leggermente dal dato nazionale in cui le donne avevano una partecipazione di poco superiore agli uomini, anche se la differenza scompariva nelle fasce d'età più avanzate.

La *percentuale di SOF positivi* è risultata pari al 9% (10 SOF positivi/ 111 SOF eseguiti), maggiore rispetto alla media nazionale del 5,5%. La differenza tra i due valori, tuttavia, non appare statisticamente rilevante, con un valore  $P= 0,186$  al test Z (dovrebbe essere inferiore allo 0,05 per essere rilevante). Quindi i dati possono essere assimilabili.

L'*adesione alla colonscopia di approfondimento*, in caso di SOF positivo è risultata del 60% (6 pazienti aderenti/ 10 pazienti con SOF positivo), di poco inferiore a quella riscontrata nello studio dell'ex Asl Napoli 4 (67%), ma comunque bassa rispetto alla media nazionale dell'81%. La differenza tra i valori, del presente studio e quello nazionale, tuttavia, non appare statisticamente rilevante, con un valore  $P= 0,259$  al test Z. Quindi i dati possono essere assimilabili.



Nonostante questo, lo standard desiderabile del 90% non è stato raggiunto. L'adesione all'approfondimento endoscopico è fondamentale perché un programma di screening con SOF

ottenga una riduzione della mortalità del CCR e va quindi implementato. Sicuramente il fatto che l'esame sia invasivo e che gli attuali tempi d'attesa siano spesso di vari mesi, prima di poter effettuare la procedura, giocano un ruolo sfavorevole nell'adesione alla colonscopia. In più, come per il SOF, anche in questo caso i pazienti dello studio presso il MMG erano soggetti a pagamento del ticket. Inoltre non è da escludere che alcuni pazienti in studio siano ancora in attesa della colonscopia, a causa delle lunghe tempistiche, e che non ne abbiano ancora potuto riferirne gli esiti al MMG.

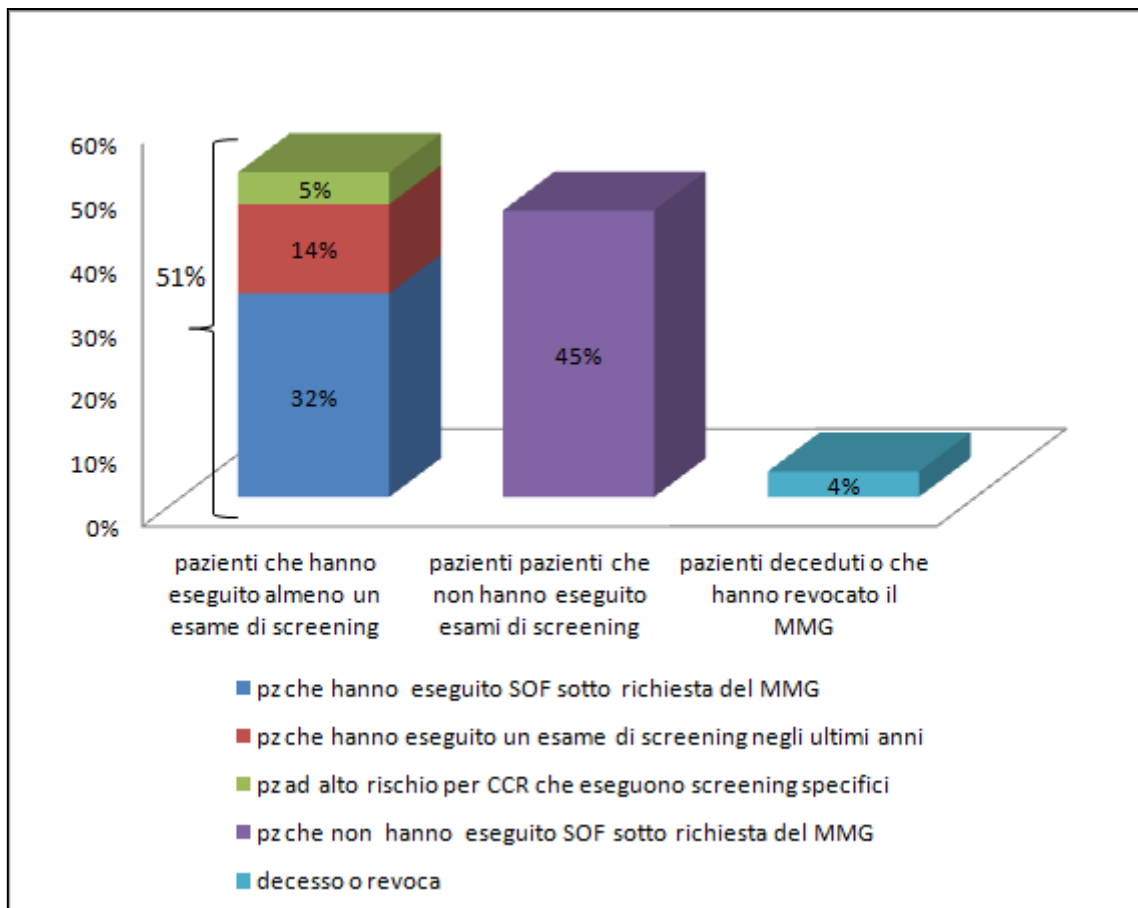
L'adesione alla colonscopia è risultata leggermente più alta nei maschi rispetto alle femmine, in accordo con i dati nazionali.

Nel presente studio non è stato riscontrato nessun *carcinoma coloretale*, ma in un caso è stato rilevato un *adenoma con displasia di alto grado*. Tuttavia il numero dei pazienti in studio era troppo piccolo affinché questi dati possano avere una rilevanza statistica.

In conclusione, analizziamo come si presenta la popolazione totale target per età (da 50 a 69 anni) al termine di questo studio :

Pazienti con SOF eseguito	Pazienti con SOF non eseguito	Pazienti che avevano eseguito almeno un SOF o una colonscopia negli anni precedenti	Pazienti ad alto rischio di CCR che eseguono strategie di prevenzione specifiche	Pazienti deceduti o che hanno revocato il MMG	Pazienti target totali
111 (32%)	153 (45%)	49 (14%)	16 (5%)	14 (4%)	343 (100%)

Da cui si può dedurre il seguente istogramma :



Come mostra il grafico, alla fine dello studio il MMG ha informazioni circa lo stato di prevenzione, non solo del 32% di pazienti che hanno aderito all'invito di eseguire il SOF, ma, grazie ai dati clinici conservati nel data-base del computer, anche del 14% di pazienti che avevano eseguito una procedura di screening (colonscopia, rettosigmoidoscopia o SOF) negli anni precedenti e del 5% di pazienti che, a causa di diverse patologie, presentano un rischio aumentato di sviluppare il CCR e per questo sono sottoposti a test di prevenzione specifici. Quindi, in definitiva, il MMG è a conoscenza che il 51% (32% + 14% + 5%) dei suoi pz target per età ha eseguito almeno un esame di screening per il carcinoma coloretale. La conoscenza dei dati clinici dei pazienti potrebbe risultare perciò un valore aggiunto dei programmi di screening condotti dai MMG, che permette di ottenere un maggior numero di informazioni sulla popolazione in esame.

## CONCLUSIONI

In conclusione a questo studio, siamo portati a ritenere che il coinvolgimento del MMG nello screening del carcinoma del colon-retto potrebbe presentare alcuni punti di forza : 1) la migliore comunicazione circa le modalità di screening e la sua importanza del prevenire il CCR, che, come è stato dimostrato, correlano con una maggiore adesione alle procedure preventive 2) una più facile accessibilità del paziente allo screening, se fosse data la possibilità di prenotare direttamente l'esame presso il medico curante e di ritirarne l'apposito kit nella stessa sede 3) una migliore allocazione delle risorse, per mezzo di una selezione più accurata dei pazienti, grazie ai dati clinici che il MMG possiede, con una selezione mirata delle persone, comprese nel target d'età, a cui inviare l'invito 4) una maggiore quantità di informazioni circa lo stato preventivo generale della popolazione in fascia d'età per lo screening, sempre grazie alla conoscenza dei dati clinici dei pazienti.

Potrebbe pertanto essere indicato uno studio su larga scala che preveda la collaborazione tra MMG e le ASL. Tale studio permetterebbe una più approfondita valutazione della tesi in questione ed, inoltre, potrebbe porre rimedio ad alcuni dei limiti del presente studio. A questo proposito, ad esempio, la collaborazione con la ASL potrebbe garantire la gratuità dei test di screening e la possibilità di effettuare l'accettazione per l'esame direttamente presso lo studio del MMG. Inoltre l'estensione su larga scala permetterebbe di studiare una popolazione più eterogenea sotto il profilo socio-culturale e di ottenere dei dati con maggiore rilevanza statistica.

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Andrea Stimamiglio per la professionalità e la gentilezza che mi ha dimostrato nei mesi trascorsi nella preparazione di questa tesi.

Grazie a Mamma e Papà per essermi sempre stati accanto in qualsiasi mia scelta, per avermi sempre donato tutto l'amore e l'affetto che potevo desiderare. Grazie per avermi fatto innamorare di questa professione, per tutto l'entusiasmo e l'impegno con cui la praticano ogni giorno.

Grazie alla Nonna Etta di ogni manicaretto cucinato per sostenermi, anche fisicamente, per tutte le preghiere a Sant'Antonio ogni volta che avevo un esame..... e per essere sempre stata presente in ogni giorno della mia vita.

Un grazie speciale alla mia piccola Franci per riuscire sempre a farmi sorridere con le sue trovate geniali e per non avermi mai fatto sentire sola.

Grazie alla Nonna Lina per aver atteso con tanta impazienza questo giorno speciale.

Grazie alla zia Antonella per tutte le telefonate e per la simpatia con cui mi ha sempre rallegrato.

Grazie di cuore a Nisha per tutti i momenti indimenticabili passati insieme e per riuscire sempre a regalarmi un angolo di pace e serenità anche quando tutto sembra andare per il peggio.

Ringrazio tutti gli amici che nel corso della mia vita mi hanno accompagnato hanno camminato accanto a me. Grazie a tutti coloro che mi hanno regalato un sorriso e che mi vogliono bene.

## BIBLIOGRAFIA

1. PNLG, programma nazionale per le linee guida. Linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ( ASSR)
2. Institute for clinical system improvements (ICSI). Health Care Guideline: Colorectal Cancer Screening. 14° edition, May 2012.
3. T.R. de Wijkerslooth, P.M. Bossuyt, E. Dekker. Strategies in screening for colon carcinoma. The Netherlands Journal of Medicine, March 2011, vol 69, NO 3
4. Chung Seng Lee, Ronan Leen, Colm O'Morain, Deirdre McNamara. Screening for colorectal cancer: what fits best? Expert Reviews 6(3), 301-312 (2012)
5. M. Zorzi, S. Baracco, G. Grazzini, P. Sassoli de' Bianchi, C. Naldoni, M. Pendenza, R. Sassatelli, C. Senore, C.B. Visioli, M. Zappa per l'Osservatorio Nazionale Screening. Lo screening coloretale in Italia, survey 2010, Epidemiol Prev 2012; 36 (6) suppl. 1: 55-77
6. C. Daniel Johnson. CT colonography: coming of a age. AJR 2009; 193:1239-1242
7. S. Richter. Fecal DNA screening in colorectal cancer. Can J Gastroenterol 2008; 22(7): 631-633
8. Hans J. Nielsen, Karen V. Jakobsen, IB J. Christensen, Nils Brunner for the Danish study group on early detection of colorectal cancer. Screening for colorectal cancer: possible improvements by risk assessment evaluation? Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2011; 46:1283-1294
9. IRCCS IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola). La diagnosi del tumore colon-rettale passa attraverso il DNA. Luglio 2012.  
<http://www.irst.emr.it>
10. Frank M. Zijta, Shandra Bipat, Jaap Stoker. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. Eur Radiol (2010) 20: 1031-1046

11. M.A. Munoz-Navas, I. Fernandez-Urien, C. Carretero, A. Borda. Colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterology* 2008; 14(34): 5265–5268
12. Iris Lansdorp-Vogelaar, Amy B. Knudsen, Hermann Brenner. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Vol. 33, 2011
13. Dr. John M. Inadomi, MD, Dr. Sandeep Vijan, MD, MS, Dr. Nancy K. Janz, PhD, Dr. Angela Fagerlin, PhD, Ms. Jennifer P. Thomas, BS, Ms. Yunghui V. Lin, RN, MA, Ms. Roxana Muñoz, Ms. Chim Lau, BA, Dr. Ma Somsouk, MD, MAS, Dr. Najwa El-Nachef, MD, and Dr. Rodney A. Hayward, MD. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies. *Arch Intern Med.* 2012 April 9; 172(7): 575–582.
14. My von Euler-Chelpin, Klaus Brasso, Elsebeth Lynge. Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal blood testing. *Journal of Public Health*, vol. 32, no. 3, pp.395–405
15. M.J. Sewitch, S. Gong, C. Dube, A. Barkun, R. Hilsden, D. Armstrong. A literature review of quality in lower gastrointestinal endoscopy from patient perspective. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(12):681–685
16. Thad Wilkins, Bruce LeClair, Mark Smolkin, Kathy Davies, Andria Thomas, Marcia L. Taylor, Scott Strayer. Screening colonoscopies by primary care physicians: a meta-analysis. *Annals of Family Medicine*, vol. 7, no. 1, January/February 2009
17. C. Quarini, M. Gosney. Review of the evidence for a colorectal cancer screening program in elderly people. *Age and Ageing* 2009; 38: 503–508
18. Sei J Lee, W John Boscardin, Irena Stijacic-Cenzer, Jessamyn Conell-Price, Sarah O'Brien, Louise C Walter. Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 2012;345:e8441 doi: 10.1136/bmj.e8441

19. I numeri del cancro in Italia 2012; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)
20. M. Fusco, C. Buzzoni, E. Coviello, I. Rashid. I tumori in Italia- rapporto AIRTUM 2011- sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6) suppl 3: 1-200
21. R. Siegel, C. DeSantis, K. Vigo, K. Stein, A. Mariotto, T. Smith, D. Cooper, T. Gansler, C. Lerro, S. Fedewa, C. Lin, C. Leach, R. Spillers Cannady, H. Cho, S. Scoppa, M. Hachey, R. Kirch, A. Jemal, E. Ward. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *Ca Cancer J. Clin* 2012; 00:000-000
22. A.T. Chan, E.D. Giovannucci. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010 June; 138(6): 2029-2043
23. F. Kastrinos, S. Syngal. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011 November; 17(6): 405-415
24. A. Ahmadi, S. Polyak, P.V. Draganov. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease : the search continues. *World Gastroenterol* 2009 January 7; 15(1): 61-66
25. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Settima edizione. Vincenzo Eusebi Editore.
26. C.M. Townsend Jr, R.D. Beauchamp, B.M. Evers, K.L. Mattox. Sabiston. Trattato di chirurgia. Le basi biologiche della moderna pratica chirurgica. Prima edizione italiana sulla sedicesima americana. Antonio Delfino Editore.
27. NICE Clinical Guidelines, No. 131. The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer (UK); November 2011.
28. S. Nuti, A. Bonini. Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali : Basilicata, Liguria, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Toscana e Umbria. Report 2011. Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.



29. R. Palombino, M. D’Orsi, L. Gigli, M. Isernia, S. Russo Spena, F. Pisanti, P. Quartano, M. Vivo, M. D’Orazio, S. Di Marzo, R. Marullo, E. Russo, T. Nunziata, C. Ranieri, M. Fusco. Valutazione dell’efficacia del coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) nello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon retto nell’ex ASL Napoli 4, ambito territoriale del Registro Tumori della Regione Campania : i risultati del primo anno di attività. Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM).
30. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum cancer staging. 7th edition. AJCC, American Cancer Society.
31. Harrison, Neoplasie maligne dell'apparato gastroenterico in Principi di Medicina interna, 16ª edizione, New York – Milano, McGraw – Hill.
32. H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, B. Nordlinger, C. J. van de Velde, J. Balmana, J. Regula, I. D. Nagtegaal, R. G. Beets-Tan, D. Arnold, F. Ciardiello, P. Hoff, D. Kerr, C.H. Köhne, R. Labianca, T. Price, W. Scheithauer, A. Sobrero, J. Tabernero, D. Aderka, S. Barroso, G. Bodoky, J. Y. Douillard, H. El Ghazaly, J. Gallardo, A. Garin, R. Glynne-Jones, K. Jordan, A. Meshcheryakov, D. Papamichail, P. Pfeiffer, I. Souglakos, S. Turhal & A. Cervantes. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012.

