

TUMORE DEL COLON RETTO: PERCORSI DIAGNOSTICI SULLA BASE DI LINEE
GUIDA INTERNAZIONALI

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	RIME-D-16-00004R2
Full Title:	TUMORE DEL COLON RETTO: PERCORSI DIAGNOSTICI SULLA BASE DI LINEE GUIDA INTERNAZIONALI
Article Type:	Review (Rassegna)
Section/Category:	Clinical Section
Keywords:	Biomarker, cancro colon retto, sangue occulto fecale, linee guida, screening, K-RAS, DNA fecale
Corresponding Author:	Maria Golato asl2lancianovastochieti lanciano, chieti ITALY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	asl2lancianovastochieti
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Maria Golato
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Maria Golato Marco Moretti Stefano Martinotti Elena Maria Toniato Massimiliano Bonafè Beatrice Caruso Marika Caruso Marzia Cozzi Vincenzo De Iuliis Romolo Dorizzi Franca Maria Lattanzio Myriam Luongo Maria Grazia Marin Sabino Matera Fabiola Olivieri Antonio D. Procopio Roberto Testa Emanuela Toffalori Anna Vero
Order of Authors Secondary Information:	

Funding Information:	
Abstract:	<p>The colorectal cancer (CCR) is still one of the most important neoplastic pathologies whose mortality and metastatic progression is strictly connected to the structural and biological characteristics of the primary tumor. The incidence is deeply decreased in recent times, from 60.5% to 46.4% in the 1976-2005 years period, while the related mortality switched about 35% over the last 25 years.</p> <p>These features are undoubtedly due to the significant progress of predictive and preventative medicine that employs several new diagnostic tools and surgical exploration devices (i.e. endoscopy) allowing earlier diagnosis and intervention on patient injuries; in this way, the neoplastic transformation of dysplastic and polyposis lesions and invasiveness of the tumoral mass can be prevented.</p> <p>In particular, the review describes the progress achieved in the screening population programs. Of considerable importance is fecal occult blood test (SOF) survey, which allows the identification of areas of minimal bleeding in the gastroenteric district, hiding a putative neoplastic process. SOF has been highly successful in recent times and has allowed, in Regions where the screening process is applied, to significantly reduce the risk of metastatic disease and the associated mortality rate. Another important forward step is the use of new molecular techniques that allow to analyze mutations and epigenetic lesions of genes involved in the pathogenic mechanism of tumor induction (fecal DNA analyses) as a high sensitivity and specificity instrument for the detection of micro-cracks cancer.</p> <p>Is also discussed, according to the evidence-based medicine principles, the role played by serological markers like CEA and Ca 19.9 which represent prediction and prognostic values in the follow-up and monitoring of the therapeutic success.</p> <p>Il tumore del colon retto (CCR) rappresenta ancora oggi una delle neoplasie più importanti, con indici di mortalità e progressione metastatica della malattia legati alle caratteristiche biologiche e strutturali del tumore primario. L'incidenza di questa patologia risulta notevolmente diminuita negli ultimi anni, passando dal 60.5% al 46.4% nel periodo dal 1976 al 2005, e la sua mortalità si è ridotta di quasi il 35% negli ultimi due decenni.</p> <p>Al calo di incidenza e mortalità hanno dato un contributo notevole gli interventi di medicina predittiva e preventiva che si avvalgono di una serie di strumenti diagnostici e device chirurgici esplorativi (endoscopia) che consentono diagnosi molto precoce e interventi ambulatoriali sulle lesioni displasiche e poliposiche evitando la trasformazione neoplastica e l'invasività della massa tumorale.</p> <p>La presente review descrive i progressi ottenuti soprattutto sugli interventi di screening di massa sulla popolazione per i quali riveste notevole importanza la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) che permette l'individuazione di zone di microsanguinamento nell'alveo colico, possibile sentinella di una processo neoplastico. Il SOF ha riscosso un notevole successo negli ultimi tempi e, nelle Regioni in cui il processo di screening è ormai collaudato e consolidato, ha permesso di abbattere notevolmente il rischio di malattia metastatica e l'indice di mortalità associato. Un altro passo avanti molto importante è rappresentato dall'utilizzo di moderne tecniche di indagine molecolare che consentono di analizzare mutazioni e lesioni epigenetiche a carico di geni coinvolti nel meccanismo patogenetico di induzione tumorale (analisi del DNA fecale) come strumento ad alta sensibilità e specificità per il riconoscimento delle microlesioni neoplastiche.</p> <p>Nel presente lavoro viene infine dato spazio al ruolo che vari marcatori sierologici come il CEA e il Ca 19.9 rivestono quali fattori predittivi e prognostici nel follow up e nel monitoraggio del successo terapeutico, secondo i termini della medicina di evidenza.</p>

This piece of the submission is being sent via mail.

[Click here to view linked References](#)

Abbiamo provveduto alla correzione del manoscritto secondo le indicazioni dei revisori e in particolare:

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1) a pagina 15 riga 41, sostituire la parola monitorizzare con monitorare **SOSTITUITO**

2) a pagina 18 riga 43, correggere "sella" con "della". **SOSTITUITO**

3) Modificare la didascalia di tabella I eliminando la frase: "La Tabella riporta la". **MODIFICATA**

4) Rivedere ampiamente e con attenzione la bibliografia. Più o meno tutte le voci hanno la punteggiatura o la numerazione delle pagine da sistemare (voci 1,4,5,7,9,10,11,17,18,19,21,23,26, 34,35,36,37,39,40,41,52).

La voce 3 non ha i numeri di volume e pagina.

Rivedere il numero della pagina finale della voce 41.

Nella voce 50, la lettera iniziale del cognome del secondo autore va scritta in maiuscolo.

Nelle voci 48 e 49 mancano gli autori e il titolo dell'articolo!

La voce 32 è riportata di seguito alla 31. Portare a capo.

ABBIAMO RIVISTO LA BIBLIOGRAFIA SECONDO QUANTO INDICATO ADEGUANDOLA ALLE NORME

EDITORIALI

**RIMANIAMO A DISPOSIZIONE PER EVENTUALI ALTRI MIGLIORAMNETI DEL MANOSCRITTO SUGGERITI DAI
REVISORI.**

GLI AUTORI

[Click here to view linked References](#)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

MANCANO:

- indirizzo per la corrispondenza
- parole chiave e key words
- conflitto di interessi

PROBLEMI SULLA BIBLIOGRAFIA:

- si passa dalla ref. 27 alla 31 (qui sarebbe sufficiente rinumerare)
- le ref. 50 e 51 vanno invertite
- nel testo si cita fino alla ref. 50, mentre nella bibliografia finale le ref. sono 53
- dove si citano le LG AIOM si riporta la ref. 45, ma non è corretta (le LG AIOM sono la ref. 52)

RASSEGNA

Tumore del colon retto: percorsi diagnostici sulla base di linee guida internazionali

Maria Golato¹ • Marco Moretti² • Stefano Martinotti³ • Elena Maria Toniato³ • Massimiliano Bonafè⁴ • Beatrice Caruso⁵ • Marika Caruso³ • Marzia Cozzi⁶ • Vincenzo De Iuliis³ • Romolo Dorizzi⁷ • Franca Maria Lattanzio¹ • Myriam Luongo¹ • Maria Grazia Marin⁸ • Sabino Matera¹ • Fabiola Olivieri⁹ • Antonio D. Procopio⁹ • Roberto Testa¹⁰ • Emanuela Toffalori¹¹ • Anna Vero¹²

¹ Patologia Clinica Aziendale, ASL 02 Lanciano-Vasto-Chieti, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti, Italia

² Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale S. Croce, AO Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano (PU), Italia

³ Unità Operativa di Medicina Predittiva e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze mediche, orali e biotecnologiche, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti, Italia

⁴ Dipartimento di Medicina diagnostica Specialistica e Sperimentale, Università degli Studi di Bologna, Italia; Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona, Italia

⁵ Patologia Clinica Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico CRO IRCCS, Aviano (PN), Italia

⁶ UO Corelab AVR, AUSL Cesena, Italia

⁷ Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera, Desenzano del Garda (BS), Italia

⁸ Dipartimento di Scienze cliniche e molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

⁹ INRCA, Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani, Ancona, Italia

¹⁰ Laboratorio di Biochimica ed Ematologia, Patologia Clinica 1, Ospedale "Santa Chiara", Trento, Italia

¹¹ Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera Pugliese "Ciaccio", Catanzaro, Italia

Gruppo di Studio Diagnostica Oncologica SIPMeL

Riassunto Il tumore del colon retto (CCR) rappresenta ancora oggi una delle neoplasie più importanti, con indici di mortalità e progressione metastatica della malattia legati alle caratteristiche biologiche e strutturali del tumore primario. A fronte di un aumento complessivo dell'incidenza si è registrata una riduzione della mortalità di quasi il 35% negli ultimi due decenni. Al calo della mortalità hanno dato un contributo notevole gli interventi di medicina predittiva e preventiva che si avvalgono di una serie di strumenti diagnostici e device chirurgici esplorativi (endoscopia) che consentono diagnosi molto precoce e interventi ambulatoriali sulle lesioni displasiche e poliposiche, evitando la trasformazione neoplastica e l'invasività della massa tumorale. La presente *review* descrive i progressi ottenuti soprattutto negli interventi di screening di massa sulla popolazione, per i quali riveste notevole importanza la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) che permette l'individuazione di zone di microsanguinamento nell'alveo colico, possibile sentinella di un processo neoplastico. Il SOF ha riscosso un notevole successo negli ultimi tempi e, nelle Regioni in cui il processo di screening è ormai

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

collaudato e consolidato, ha permesso di abbattere notevolmente il rischio di malattia metastatica e l'indice di mortalità associato. Un altro passo avanti molto importante è rappresentato dall'utilizzo di moderne tecniche di indagine molecolare che consentono di analizzare mutazioni e lesioni epigenetiche a carico di geni coinvolti nel meccanismo patogenetico di induzione tumorale (analisi del DNA fecale) come strumento ad alta sensibilità e specificità per il riconoscimento delle microlesioni neoplastiche. Nel presente lavoro viene infine dato spazio al ruolo che vari marcatori sierologici come il CEA e il Ca 19.9 rivestono quali fattori predittivi e prognostici nel follow-up e nel monitoraggio del successo terapeutico, secondo i termini della medicina di evidenza.

Summary The colorectal cancer (CCR) is still one of the most important neoplastic pathologies whose mortality and metastatic progression is strictly connected to the structural and biological characteristics of the primary tumor. Compared with an overall increase in incidence, there has been a reduction in mortality by almost 35 percent in the last two decades. These features are undoubtedly due to the significant progress of predictive and preventative medicine that employs several new diagnostic tools and surgical exploration devices (i.e. endoscopy) allowing earlier diagnosis and intervention on patient injuries; in this way, the neoplastic transformation of dysplastic and polyposis lesions and invasiveness of the tumoral mass can be prevent. In particular, the review describes the progress achieved in the screening population programs. Of considerable importance is fecal occult blood test (SOF) survey, which allows the identification of areas of minimal bleeding in the gastroenteric district, hiding a putative neoplastic process. SOF has been highly successful in recent times and has allowed, in Regions where the screening process is applied, to significantly reduce the risk of metastatic disease and the associated mortality rate. Another important forward step is the use of new molecular techniques that allow to analyze mutations and epigenetic lesions of genes involved in the pathogenic mechanism of tumor induction (fecal DNA analyses) as a high sensitivity and specificity instrument for the detection of micro-cracks cancer. Is also discussed, according to the evidence-based medicine principles, the role played by serological markers like CEA and Ca 19.9 which represent prediction and prognostic values in the follow-up and monitoring of the therapeutic success.

T1 INTRODUZIONE

In Italia vengono diagnosticati circa 1000 nuovi casi di cancro al giorno. Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati in Italia tra gli uomini sono il tumore della prostata (20%), il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e quello dello stomaco (5%); tra le donne, il tumore della mammella (29%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quello della tiroide (5%) [1, 2]. Il tumore del colon-retto è più frequente in Nord-America, Europa occidentale e Nuova Zelanda [3]. In Italia si osservano 40 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, di cui la maggiore incidenza si colloca tra la quinta e la settima decade di vita. Mentre il cancro del colon colpisce indifferentemente entrambi i sessi, per il cancro del retto si ha un rapporto maschi:femmine di circa 2:1 [4].

Il cancro colo-rettale costituisce un problema sanitario grave nei Paesi sviluppati per la sua elevata incidenza, elevate mortalità e morbilità con notevoli costi sociali ed economici legati alla complessità delle terapie chirurgiche, agli esiti talvolta invalidanti di tali terapie, al frequente ricorso a terapie endoscopiche e ablative e ai controlli che, oltre ai normali esami ematici e radiologici, prevedono spesso procedure invasive.

Nel loro complesso i tumori del colon-retto costituiscono la seconda causa di morte per neoplasia [3, 5, 6], dopo il tumore del polmone nell'uomo e il tumore della mammella nella donna [7].

I tumori del colon-retto sono distinti, in base alla loro localizzazione, rispettivamente in: carcinomi del colon, del retto, della giunzione retto-sigmoidea e dell'ano. La distribuzione lungo l'estensione del grosso intestino varia notevolmente: 16% cieco e colon ascendente, 8% trasverso e flessura splenica, 6% colon discendente, 20% sigma e 50% retto [8-10].

Sono neoplasie rare sotto i 40 anni, con un picco d'incidenza attorno agli 80 anni ed età media di diagnosi prossima ai 60 anni [3, 11].

Secondo le statistiche più recenti nell'emisfero settentrionale l'incidenza è in aumento, la mortalità è stazionaria con tendenza alla diminuzione, mentre la sopravvivenza a 5 anni è significativamente aumentata negli ultimi decenni. Questo cambio di tendenza è da attribuire all'identificazione della neoplasia in stadi più precoci, grazie anche ai programmi di screening, all'efficacia dei trattamenti chirurgici e delle terapie adiuvanti [12, 13].

In Europa l'andamento dell'incidenza, dal 1970 al 2006, mostra un costante incremento in tutti i Paesi, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile [14, 15].

1
2
3
4 Fanno eccezione gli Stati Uniti, dove l'incidenza del cancro colo-rettale, nel periodo dal 1976 al 2005,
5 è diminuita dal 60,5% al 46,4%; nel periodo dal 2006 al 2010 si è ulteriormente ridotta del 3,3%/anno
6 per uomini e del 3%/anno per le donne, fino ad arrivare a un tasso d'incidenza pari al 40,4% per
7
8 100.000 pazienti. In aggiunta, la mortalità per cancro colo-rettale è diminuita di quasi il 35% dal 1990
9 al 2010, raggiungendo valori inferiori al 46% [3, 16]. Questa riduzione dei tassi d'incidenza e di
10 mortalità è dovuta alla prevenzione e alla diagnosi precoce effettuata sia attraverso indagini di
11 screening appropriate sia attraverso l'applicazione di procedure endoscopiche mirate (colonscopia) che
12 permettono l'eventuale contemporanea rimozione delle lesioni precancerose (come i polipi
13 adenomatosi) e l'identificazione precoce di carcinomi, il che garantisce una migliore capacità e
14 modalità di trattamento [17-19].

15
16
17 Rispetto all'età, l'incidenza del cancro colo-rettale segue la curva tipica della maggior parte delle
18 neoplasie, con un incremento crescente all'aumentare dell'età. Infatti, la diagnosi di cancro colo-rettale
19 è di raro riscontro in età giovanile; la sua frequenza riferita a 100.000 abitanti/anno è di 50 casi tra i 30
20 e i 50 anni, aumenta a 100 tra 50 e 70 anni e arriva a circa 250 in età avanzata. I tassi d'incidenza
21 mostrano un decorso parallelo tra i due sessi fino a circa 45 anni, mentre successivamente la curva
22 relativa all'incidenza maschile presenta un picco d'incremento rispetto a quella relativa alle donne, a
23 eccezione dei casi in cui il cancro colo-rettale aggredisce anche gli organi genitali adiacenti: utero,
24 vagina, ovaie, con necessità di interventi chirurgici più estesi e impegnativi, che riducono a valori
25 inferiori al 50% la sopravvivenza a 5 anni [3, 20].

26
27 In Europa il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il cancro colo-rettale è inferiore al 60%. Nel mondo
28 sviluppato circa un terzo delle persone colpite dalla malattia muore a causa di essa [21]. La
29 sopravvivenza è direttamente correlata alla precocità della diagnosi e al tipo di tumore, ma in generale
30 è scarsa per i casi sintomatici, essendo questi generalmente in uno stadio già avanzato.

31 I tassi di sopravvivenza, quando vi è una diagnosi precoce, sono circa 5 volte maggiori rispetto a una
32 diagnosi formulata durante una fase avanzata [22].

33 Secondo statistiche effettuate nel 2006 dall'*American Cancer Society*, oltre il 20% dei soggetti con
34 cancro colo-rettale consulta un medico quando la malattia è già in uno stadio avanzato (stadio IV) e il
35 25% di questo gruppo presenta metastasi isolate al fegato potenzialmente resecabili. Nei casi di
36 resezione curativa, la sopravvivenza a 5 anni è di circa un terzo [23].

37 La stima italiana della sopravvivenza relativa (corretta per la quota di mortalità dovuta ad altre cause)
38 rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dalla diagnosi iniziale è del 66%, 52% e 47% per le neoplasie del colon
39 e del 72%, 51% e 43% per quelle del retto, senza sostanziali differenze nei due sessi [24]. Tali dati

1
2
3
4 sono in linea con quelli europei e mostrano una prevalenza e un'incidenza maggiore nelle aree
5 settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali [2, 25].

6
7 La maggior parte dei tumori del cancro colo-rettale deriva dalla trasformazione in senso maligno di
8 polipi, ovvero di piccole escrescenze dovute al proliferare delle cellule della mucosa intestinale. I
9 polipi, benché patologie benigne, sono da considerarsi forme precancerose. Non tutti i polipi, però,
10 sono a rischio di malignità. Il polipo si differenzia, in base alle sue caratteristiche, in sessile (a base
11 piatta) e peduncolato (ovvero attaccato alla parete intestinale mediante un piccolo gambo).

12
13 Dal punto di vista istologico, distinguiamo tre diverse tipologie: 1) polipi iperplastici (cioè
14 caratterizzati da una mucosa a rapida proliferazione), 2) amartomatosi (detti anche polipi giovanili e
15 polipi di Peutz-Jeghers) e 3) adenomatosi. Solo questi ultimi sono lesioni precancerose e in piccola
16 percentuale si trasformano in neoplasie maligne [26].

17
18 Inoltre è opportuno sottolineare che la probabilità che un polipo del colon evolva in una patologia
19 maligna dipende dalla dimensione del polipo stesso: minima (2%) per dimensioni inferiori a 1,5 cm,
20 intermedia (2-10%) per dimensioni di 1,5-2,5 cm ed elevata (10%) per dimensioni maggiori di 2,5 cm
21 [27].

22
23 Da quanto detto si evince come sia importante intervenire negli stadi precoci della malattia, in
24 particolare sugli adenomi, per ridurre in maniera significativa la mortalità.

25
26 In Italia lo screening per cancro colo-rettale è condotto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci
27 (SOF). I soggetti, maschi e femmine, di età compresa tra i 50 e i 69 anni (le finestre anagrafiche sono in
28 realtà variabili da Regione a Regione con scarsa armonizzazione tra i diversi Piani Sanitari Regionali)
29 sono invitati dalla propria azienda sanitaria locale a eseguire ogni 2 anni, con unico campione e senza
30 restrizioni dietetiche e ulteriori indagini (colonscopia o clisma opaco) il SOF per identificare eventuali
31 sanguinamenti [31, 32]. Per quanto riguarda la qualità degli studi primari e revisioni sistematiche per
32 determinare il rating del livello delle evidenze, i membri dell'*Evidence-Based Medicine Working*
33 *Group*, incorporando i progressi scientifici e clinici, hanno sviluppato e progressivamente modificato i
34 criteri per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche e laboratoristiche. Esse sono determinate
35 sulla base dell'integrazione di tre elementi: 1) il grado di evidenza scientifica derivante da una
36 revisione sistematica di *trials* clinici (*Randomized Control Trials*, RCT); 2) la soglia in cui i benefici
37 dell'intervento superano i rischi (effetti collaterali e costi); 3) la stima dell'impatto clinico degli effetti
38 dell'intervento sul singolo paziente [33].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Vengono di seguito riportati:

- a) i livelli delle evidenze:
 - **I** prove ottenute da numerosi RCT o da revisioni sistematiche di studi randomizzati,
 - **II** prove ottenute da un solo RCT,
 - **III** prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi,
 - **IV** prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi,
 - **V** prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo,
 - **VI** prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o *Consensus Conference*, o basate su opinioni di membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida;
- b) la forza delle raccomandazioni:
 - A** l’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità,
 - B** l’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è raccomandata,
 - C** esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento,
 - D** l’esecuzione della procedura non è raccomandata,
 - E** si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura.

Viene di seguito discusso, in questo contesto, il razionale dello screening per il cancro colo-rettale.

T1 RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING

Per un adeguato programma di screening [28] è innanzitutto necessario stabilire il rischio della popolazione da esaminare, il segmento di intestino a maggior rischio, il rapporto costo-efficacia, la *compliance* e la disponibilità delle tecnologie.

Allo stato attuale delle conoscenze, il dosaggio dei marcatori tumorali non è raccomandato nello screening del carcinoma del colon-retto, a causa dell'elevata percentuale di falsi negativi ottenuti in presenza di malattia a estensione limitata (bassa sensibilità) o di falsi positivi in condizioni non neoplastiche (bassa specificità) [29, 30].

In Europa, dal 2003, la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF) è diventata un esame di screening gratuito per persone di età compresa tra i 50 e i 74 anni con cadenza annuale possibilmente su tre campioni (I A). Si tratta di un esame innocuo, facile da eseguire, ripetibile ed economico. Il rationale dei SOF si basa sul fatto che il cancro colo-rettale e i polipi più grandi hanno una tendenza naturale al sanguinamento [34].

Rispetto all'esame endoscopico il test è meno sensibile, ma più accettabile per il paziente, anche da un punto di vista psicologico.

Il SOF utilizzato nella maggior parte degli studi di popolazione è il test al guaiaco (I B), che sfrutta l'attività perossidasi dell'emoglobina (Hb) evidenziando la positività in modo colorimetrico [35].

Per una migliore attendibilità il test si basa sul prelievo di 2 campioni di materiale fecale effettuato per 3 volte per ovviare al problema del sanguinamento intermittente delle lesioni precoci. I campioni sono strisciati direttamente su una specifica "card", che viene consegnata al centro di riferimento dall'utente stesso.

Il SOF che utilizza il guaiaco come mezzo di rilevazione può dare risultati "falsi positivi" o "falsi negativi", in quanto diete specifiche possono influenzare la chimica di esecuzione. Per esempio, le emoglobine animali assorbite con la carne, così come altri componenti alimentari che determinano attività perossidasi (spinaci ecc.), inducono falsi positivi [36]; un eccesso, invece, di vitamina C può portare a falsi negativi [37]. L'utente deve quindi seguire una certa alimentazione, perlomeno un giorno prima del test.

Per i suoi limiti, il test al guaiaco è stato sostituito dal test immunologico (II A) [38], che sfrutta la reazione antigene anticorpo (utilizzando anticorpi specifici anti-globina) [39]. Rileva la formazione dell'immunocomplesso con metodo nefelometrico quantitativo, garantendo un migliore bilancio

1
2
3
4 sensibilità/specificità e un miglior rapporto costo/beneficio rispetto al test al guaiaco. La reazione
5 antigene-anticorpo è reattiva anche su molecole di Hb degradata; è specifica e non subisce interferenze
6 da parte di cibo o altre sostanze. La lettura viene fatta stabilendo un *cut-off* al di sotto del quale il test è
7 negativo valutato anche a fronte di un Controllo di Qualità. Entrambi i metodi, guaiaco e
8 immunologico, potrebbero essere influenzati da sanguinamenti imponenti del tratto gastroenterico
9 superiore [40]. Il test è influenzato dal sanguinamento emorroidario, a causa della sospensione del
10 campione in una soluzione tampone in cui gli eventuali eritrociti intatti vengono lisati.

11
12 Per migliorare la sensibilità e la rappresentatività del test, al paziente si richiede di immergere l'astina
13 campionatrice più volte in diversi punti della massa fecale.

14
15 Per rilevare sanguinamenti intermittenti vengono raccolti 3 campioni possibilmente in 3 giorni
16 successivi.

17
18 In futuro la ricerca del DNA fecale (II A) [40] potrebbe sostituire l'analisi del sangue occulto.

19
20 Questa tecnica si basa sul fatto che le neoplasie epiteliali del colon, sia ereditarie (5-10%) che
21 sporadiche (90-95%), presentano mutazioni caratteristiche. Inoltre, la progressione da lesioni benigne,
22 come i polipi, verso la malignità è spesso caratterizzata da modificazioni geniche sequenziali [41, 42].

23
24 Elementi cellulari che esfoliano dalle lesioni neoplastiche e che contengono queste mutazioni genetiche
25 possono essere presenti in campioni di feci anche in stadi molto precoci della neoplasia [43]. Questi
26 solidi presupposti teorici hanno portato allo sviluppo di metodi per l'identificazione del DNA mutato
27 nelle feci per fornire un ausilio nell'identificazione precoce della neoplasia senza utilizzare tecniche
28 invasive. Questo tipo di approccio può garantire una serie di vantaggi rispetto alla ricerca del sangue
29 occulto fecale: le cellule esfoliano continuamente nel lume intestinale, mentre per il sangue occulto si
30 possono verificare sanguinamenti intermittenti; la neoplasia tende a esfoliare in quantità superiore
31 rispetto alla mucosa normale e il DNA derivante dalle cellule tumorali presenta alcune alterazioni
32 caratteristiche che permettono di incrementare la specificità del test; piccole quantità di feci possono
33 essere sufficienti per identificare, con buona sensibilità e ottima specificità, la presenza di neoplasie
34 colo-rettali [44].

35
36 Le mutazioni dell'oncogene *K-RAS* sono quelle più studiate [45]. La letteratura riporta pochi report-
37 studi che attribuiscono al test una sensibilità vicina al 90-100%, mentre numerosi lavori indicano valori
38 più bassi non superiori al 50% [46].

39
40 Altri marcatori genetici, oltre la mutazione del *K-RAS*, sembrano correlare con la presenza di adenomi.

1
2
3
4 A tale proposito, in un recente studio pubblicato nel 2014 sul *The New England Journal of Medicine* è
5 stato confrontato il test non invasivo del multi-target su DNA fecale con un test immunochimico fecale
6 (FIT) in soggetti a medio rischio per cancro colo-rettale [47].
7

8
9 Il test multi-target su DNA fecale (Cologuard™) consiste nel dosaggio molecolare per aberrazioni della
10 metilazione nelle regioni promoter dei geni *BMP3* e *NDRG4*, mutazioni di *K-RAS* e β -actina (gene di
11 riferimento per controllare la quantità di DNA umano).
12
13

14
15 Da tale confronto si evince che la sensibilità per la ricerca del cancro colo-rettale è del 92,3% con il
16 DNA test e del 73,8% con la metodica FIT. La sensibilità per le lesioni precancerose in stato avanzato
17 (adenomi in stadio avanzato o polipi sessili \geq 1 cm) è del 42,4% con il DNA test e del 23,8% con la
18 FIT. La sensibilità per la ricerca di polipi con alto grado di displasia è del 69,2% con il DNA test e del
19 46,2% con la FIT. La specificità del DNA test, determinata su uno studio di 9989 partecipanti, dei quali
20 65 (0,7%) avevano un cancro colo-rettale e 757 (7,6%) lesioni in stato avanzato, è di circa l'87% per il
21 DNA test e di circa il 96% per la tecnica FIT [47].
22
23
24
25
26
27

28 Il Cologuard™ test è stato recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come
29 modalità di screening per il cancro del colon-retto e l'*American Cancer Society's Colorectal Cancer*
30 *Prevention and Early Detection National Guidelines for Colorectal Cancer screening* ne raccomanda
31 l'uso quale alternativa alla ricerca del sangue occulto mediante test al guaiaco immunochimico da
32 ripetere, se negativo, ogni 3 anni.
33
34
35
36

37 In Italia questa metodica è nella fase di applicazione e di vendita all'interno del mercato del "*in vitro*
38 *diagnostics*". Si potrebbe suggerire che in funzione degli studi effettuati e alla luce dell'ampia casistica
39 applicata (circa 10.000 soggetti), il Cologuard™ potrebbe inserirsi come test di conferma per la
40 positività SOF e indicativo in caso di positività per l'indagine endoscopica.
41
42
43

44 Complessivamente tutti gli studi condotti, essendo stati eseguiti per la maggior parte su pazienti
45 sintomatici, non forniscono informazioni sicure sulla sensibilità di questo tipo di test nell'identificare
46 uno stadio precoce della malattia. Inoltre rimane ancora sostanzialmente non conosciuto il livello di
47 specificità che si potrebbe ottenere in una popolazione sottoposta a screening. La ricerca e la
48 combinazione di nuovi marker genetici, così come studi di sufficiente ampiezza su popolazione
49 generale, sono necessarie per valutare pienamente l'utilizzo di questi marcatori come test di screening.
50
51
52
53
54

55 Nell'ambito della popolazione si possono distinguere tre categorie: soggetti a rischio generico, a rischio
56 aumentato e ad alto rischio.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 Per soggetti a rischio generico s'intendono quelle persone asintomatiche di età superiore a 50 anni,
5
6 senza storia familiare o personale di neoplasia gastrointestinale o malattie infiammatorie intestinali e
7
8 senza altri fattori di rischio noti per cancro colo-rettale. In questi soggetti l'unico elemento che
9
10 contribuisce al rischio di sviluppare la malattia è l'età.

11 L'incidenza aumenta con l'età, con bassa probabilità di comparsa prima dei 50 anni, poi aumenta
12
13 progressivamente fino a raggiungere il picco verso i 70 anni (età media d'insorgenza del cancro colo-
14
15 rettale a 68 anni) con uno spostamento graduale dai tratti distali ai tratti prossimali del colon.

16 Per rischio generico s'intende quindi il rischio riguardante una popolazione con età superiore a 50 anni,
17
18 che non ha altri fattori di rischio oltre all'età stessa.

19 I metodi scelti come test di screening di primo livello nella popolazione a rischio generico del cancro
20
21 colo-rettale sono:

- 22 • la ricerca del sangue occulto nelle feci da eseguire ogni anno negli individui di età compresa tra i 50 e
23
24 i 70 anni (lo screening individuale può essere proposto anche ai soggetti di età > 70 anni
25
26 compatibilmente con l'attesa di vita) (I A). In caso di risultato positivo, il paziente deve essere
27
28 sottoposto a colonscopia;
- 29 • la rettosigmoidoscopia da eseguire almeno una volta negli individui di età compresa tra i 58 e i 60
30
31 anni.

32 La rettosigmoidoscopia e la ricerca del sangue occulto fecale sono due test di provata efficacia nel
33
34 ridurre la mortalità per cancro colo-rettale di circa il 20-30% e 10-20%, rispettivamente [45].

35 Si definiscono individui a rischio aumentato i soggetti asintomatici ma con una storia positiva per
36
37 adenomi, cancro colo-rettale e malattie infiammatorie intestinali o con storia familiare positiva in un
38
39 parente di primo grado di età inferiore ai 60 anni o in due o più parenti di qualsiasi età.

40 Vengono considerati ad alto rischio tutti gli individui affetti da sindrome di Lynch/cancro del colon-
41
42 retto ereditario non poliposico (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*, HNPCC) e quelli affetti
43
44 da sindromi poliposiche (poliposi adenomatosa familiare, poliposi familiare adenomatosa attenuata,
45
46 sindrome di Peutz-Jeghers, sindrome poliposica giovanile e poliposi associata al gene *MYH*).

47 Queste sindromi sono responsabili di una piccola parte dei tumori maligni colon-rettali (3-6%). La
48
49 conoscenza delle mutazioni trasmesse ha fornito la possibilità di ideare test genetici, capaci di
50
51 identificare precocemente il portatore, aggiungendo nuovi elementi decisionali nelle strategie di
52
53 prevenzione, diagnosi precoce e terapia.

1
2
3
4 La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è una sindrome genetica ereditata in modo autosomico
5 dominante, causata dalla mutazione germinale a carico del gene *APC* (cromosoma 5q21), che risulta
6 troncato o parzialmente mancante. La proteina prodotta da questo gene svolge un ruolo cruciale nei
7 processi di regolazione della proliferazione cellulare e dell'apoptosi e una sua perdita di funzione
8 rappresenta molto spesso il primo step della carcinogenesi colo-rettale. Per questo motivo, il gene *APC*
9 è anche chiamato gene *gatekeeper*. Tale sindrome è caratterizzata dall'insorgenza in giovane età di
10 migliaia di polipi adenomatosi nel colon-retto, che vanno incontro precocemente a trasformazione
11 maligna. Accanto alle manifestazioni intestinali, i pazienti possono presentare anche manifestazioni
12 extra-intestinali (osteomi mandibolari, ipertrofia pigmentaria retinica congenita, cisti dermoidi,
13 pigmentazioni muco-cutanee). Tumori maligni possono svilupparsi, inoltre, nel fegato, tiroide, vie
14 biliari, pancreas ed encefalo.

15
16
17 I pazienti portatori del gene mutato e i familiari per i quali non è stato possibile definire lo stato di
18 portatore devono sottoporsi a una rettosigmoidoscopia ogni 1-2 anni, a partire dai 10-12 anni di età,
19 riducendo la frequenza al passare di ogni decade (V C). Dopo i 50 anni, si consiglia di seguire le
20 raccomandazioni valide per gli individui con rischio generico.

21
22
23 Viene inoltre consigliata un'esofagogastroduodenoscopia ogni 6 mesi/4 anni, a seconda del diametro
24 totale delle lesioni polipose.

25
26
27 L'epatoblastoma si verifica in 1/150 pazienti portatori del gene *APC* mutato, intorno al quinto anno di
28 età; per questo motivo si raccomandano il periodico dosaggio di alfa-fetoproteina (α -FP) e l'esecuzione
29 di ecografie addominali.

30
31
32 L'HNPCC è una sindrome genetica ereditata in modo autosomico dominante, caratterizzata da una
33 forte predisposizione a sviluppare cancro colo-rettale in età adulta. Questa sindrome si sviluppa in
34 seguito a mutazione germinale nei geni che formano il *mismatch-repair system* (MMRS).

35
36
37 L'MMRS è un complesso sistema enzimatico che ha il compito di correggere gli errati accoppiamenti
38 delle basi nucleotidiche del DNA prima che si verifichi la mitosi cellulare ed è formato da almeno sei
39 geni. La disfunzione di questo sistema induce la comparsa d'instabilità delle sequenze microsatelliti,
40 sequenze nucleotidiche ripetute presenti in tutto il genoma umano, anche all'interno delle sequenze
41 introniche ed esoniche dei geni. La loro instabilità, definita come qualsiasi cambiamento di lunghezza
42 causato dall'inserzione o dalla delezione di unità ripetute, può determinare delle mutazioni a carico di
43 geni coinvolti con i processi di regolazione della proliferazione cellulare o coinvolti con gli stessi
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 processi di riparazione cellulare mediante un meccanismo di slittamento del codice di lettura
5
6 (*frameshift*).

7 È stato osservato che i pazienti con cancro colo-rettale con instabilità dei microsatelliti (MSI+) hanno
8
9 una prognosi migliore e beneficiano maggiormente della chemioterapia adiuvante, rispetto ai pazienti
10
11 MSI-.

12
13 I pazienti portatori della mutazione germinale dovrebbero iniziare la sorveglianza colonscopica dai 25
14
15 anni di età o 5 anni prima dell'età del parente più giovane alla diagnosi e sottoporsi in seguito a
16
17 controlli annuali (II A). In assenza di test genetici, i parenti di primo grado di un individuo affetto, che
18
19 hanno una probabilità del 50% di sviluppare la sindrome, dovrebbero sottoporsi a una pancoloscopia
20
21 ogni 1-2 anni, a partire dai 20-30 anni di età e annualmente dopo i 40 anni o, alternativamente, ogni 1-2
22
23 anni a partire dai 25 anni.

24 25 26 27 **TI DIAGNOSI**

28 Il cancro colo-rettale origina, in oltre il 90% dei casi, da un precursore focale, l'adenoma o polipo
29
30 adenomatoso.

31
32 In una piccola percentuale di casi (5-10%), specie del colon destro, il carcinoma sembra non essere
33
34 preceduto da lesioni adenomatose (cosiddetto carcinoma "*de novo*").

35
36 Le sedi più comuni di metastasi sono il fegato, i polmoni e il peritoneo.

37
38 Nella maggior parte dei casi i polipi non danno sintomi; solo nel 5% dei casi possono dare luogo a
39
40 piccole perdite di sangue rilevabili con la ricerca del sangue occulto fecale.

41
42 Per definire lo stadio del cancro colo-rettale si devono prendere in considerazione tre parametri: il
43
44 grado d'infiltrazione del tumore (T), la presenza di linfonodi interessati (N) e la presenza di metastasi
45
46 (M). L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha rivisto e pubblicato recentemente (2015)
47
48 le linee guida sui tumori del colon-retto (**Tabella I**) [45].

49
50 La diagnosi di cancro colo-rettale si avvale dell'esame clinico, che consiste nella palpazione
51
52 dell'addome finalizzata alla ricerca di eventuali masse a livello dell'intestino, del fegato e dei linfonodi,
53
54 e nell'esplorazione rettale. In aggiunta alla clinica esistono poi diverse indagini strumentali che
55
56 permettono di diagnosticare il tumore e, in seguito, di seguirne la stadiazione, ovvero di valutarne la
57
58 gravità. La pancoloscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colo-
59
60 rettali e può essere utilizzata anche per la biopsia e la rimozione dei polipi.

T1 PROGNOSI E FOLLOW-UP

La prognosi nei soggetti con cancro colo-rettale dipende strettamente dal grado di invasione tissutale locale, dall'infiltrazione degli organi vicini e dalla presenza di metastasi linfonodali o ad altri organi.

La conoscenza dello stadio della malattia è importante per fornire al paziente delle cure il più possibile appropriate, oltre che per formulare un'accurata prognosi.

È ormai desueta la classificazione di Dukes, proposta dal dottor Cuthbert E. Dukes nel 1932, e modificata secondo Astler–Coller, che poneva l'accento sull'infiltrazione tissutale, sul coinvolgimento linfonodale e sulla presenza di metastasi a distanza. La classificazione TNM, più attuale, pone maggiore attenzione al grado di infiltrazione tissutale, discriminando tra l'invasione della sola mucosa, dello strato muscolare o della sierosa, discernendo anche livelli di metastasi (non riportati in tabella) [45].

Nella prognosi assumono una certa importanza gli esami di laboratorio e in particolare i cosiddetti marcatori tumorali. Infatti vi è indicazione a effettuare la determinazione del CEA (antigene carcino-embriionario) preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up.

L'antigene carcino-embriionario (CEA), scoperto da Gold e Freeman nel 1965, fa parte degli antigeni oncofetali, sostanze normalmente prodotte durante la vita fetale, presenti in piccole quantità durante la vita adulta, che aumentano in presenza di patologie neoplastiche e non. È una glicoproteina costituita da una catena polipeptidica di 641 aminoacidi codificata dalla famiglia dei geni del CEA che mappa sul cromosoma 19(q), è un membro della famiglia del supergene delle immunoglobuline e in particolare di quelle coinvolte nel processo di riconoscimento cellulare, fondamentali per la regolazione della crescita e della differenziazione; questo spiega la sua elevata produzione durante la vita intrauterina e in tutte le condizioni in cui vi è un'aumentata proliferazione cellulare.

La sua produzione è continua (anche se in misura minima) durante tutta la vita, per cui bassi livelli di CEA possono essere presenti anche nei soggetti normali.

Durante la vita fetale il CEA è prodotto da fegato, pancreas e surrene fetale; nell'adulto è espresso dalle cellule delle mucose normali ed è sovraespresso negli adenocarcinomi specialmente del colon-retto, ma anche del polmone e della mammella.

1
2
3
4 Aumenti del CEA si osservano nei fumatori di sigarette.

5
6 A quasi 50 anni dalla sua scoperta il CEA costituisce ancora un marcatore tumorale di riferimento per
7 questo gruppo di neoplasie. In questi tumori le concentrazioni ematiche e le percentuali di positività
8 aumentano in rapporto all'estensione della malattia, raggiungendo i valori più elevati nelle forme
9 metastatizzate (poco più del 25% dei pazienti con carcinoma limitato al colon retto presenta livelli
10 aumentati del CEA; la sensibilità aumenta con l'aumentare dello stadio del tumore; il CEA è aumentato
11 nel 50% dei pazienti con estensione del tumore ai linfonodi e nel 75% dei soggetti con metastasi
12 epatiche e retroperitoneali e recidive e solo nel 42% di casi con metastasi polmonari).

13
14 Aumenti delle concentrazioni del CEA non sono limitati alle neoplasie del tratto colon-rettale, ma si
15 rinvencono anche in numerose altre patologie oncologiche dell'apparato digerente, respiratorio,
16 genitourinario e nel carcinoma della mammella. Il CEA può aumentare anche in occasione di diverse
17 malattie non neoplasiche, in particolare in presenza di malattie infiammatorie di tipo acuto o cronico
18 come cirrosi epatica, colelitiasi, colangiti, pancreatiti, coliti, gastriti, bronchite cronica,
19 broncopolmoniti.

20
21 Il corretto utilizzo della valutazione del CEA nel cancro colo-rettale può essere schematizzato nei
22 seguenti punti:

- 23 • il CEA non può essere utilizzato come test di screening per il carcinoma colo-rettale in fase
24 iniziale in quanto, come già detto, ci possono essere falsi positivi e quindi la predittività del test
25 (così come per la maggior parte dei marcatori tumorali dosati su siero) non raggiunge livelli tali
26 da consentirne l'utilizzo con finalità diagnostiche;
- 27 • la valutazione del CEA al momento della diagnosi può assumere un significato prognostico.
28 Questo è solo in parte riconducibile all'associazione tra i livelli del marcatore ed estensione
29 della neoplasia, in quanto diversi studi hanno dimostrato che i valori preoperatori del CEA
30 hanno un significato prognostico indipendentemente dalla stadiazione patologica della
31 neoplasia;
- 32 • nel caso di radicalità chirurgica, le concentrazioni del CEA (vn 0-4 ng/ml) si normalizzano
33 nell'arco di 4-6 settimane dopo l'intervento di asportazione della neoplasia. Il riscontro di valori
34 persistentemente elevati dopo tale intervallo di tempo è altamente indicativo di mancata
35 radicalizzazione dell'intervento o di metastasi;
- 36 • nella pratica clinica l'utilizzo più frequente e consolidato della valutazione del CEA è quello
37 che prevede il suo dosaggio durante il follow-up del paziente trattato chirurgicamente allo

1
2
3
4 scopo di identificare precocemente un'eventuale ripresa di malattia. È importante ricordare che
5 non sempre il marcatore rappresenta il primo segno di ripresa della neoplasia, in quanto in una
6 percentuale sia pur non elevata di casi il CEA si positivizza tardivamente o non si positivizza
7 affatto. Questo implica che durante la sorveglianza del paziente in follow-up non ci si può
8 basare esclusivamente sulla valutazione del CEA, ma l'esame deve essere considerato
9 complementare ad altre metodiche radiologiche. Vi è, infatti, una forte indicazione a uno stretto
10 follow-up dei pazienti, in modo da individuare precocemente metastasi a distanza o recidive,
11 quando ancora passibili di resezione chirurgica. I protocolli di follow-up, alla luce di quanto
12 detto, prevedono: esame clinico (ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni
13 successivi) associato a colonscopia (a 1 anno dall'intervento, successivamente dopo 3 anni e
14 quindi ogni 5 anni) e/o alla radiologia (TC, RM, PET) e al dosaggio del CEA (ogni 3-4 mesi per
15 i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi). Si ritiene che un aumento del CEA sia
16 significativo quando sia almeno pari al 30% del valore precedente. Questo aumento, se
17 riconfermato in un secondo campione prelevato entro un mese, dovrebbe indirizzare il paziente
18 a ulteriori approfondimenti diagnostici. Tenendo presente la possibilità di recidive senza
19 variazione dei livelli sierici del CEA, in presenza di sintomi sospetti va eseguito comunque un
20 approfondimento diagnostico;

- 21 • un ulteriore utilizzo del CEA è quello del monitoraggio dei trattamenti nei pazienti con malattia
22 metastatica, situazione in cui il marcatore risulta positivo in oltre l'85% dei casi.

23 È ormai consolidato che il dosaggio del CEA rappresenta lo strumento più semplice, efficace ed
24 economico per monitorare la risposta della malattia alle terapie instaurate.

25 L'innalzamento dei valori del CEA in corso di terapie antitumorali è altamente suggestivo di
26 progressione neoplastica e, pertanto, è utile nel monitorare l'efficacia del trattamento.

27 Considerati i contributi che il CEA può fornire nella gestione del paziente con cancro colo-rettale è
28 indispensabile utilizzare metodi con elevate specifiche di qualità, caratterizzati da elevati livelli di
29 precisione, linearità e ridotta sensibilità agli interferenti.

30 Altri marcatori proposti oltre al CEA per lo studio delle neoplasie del tratto colo-rettale sono le
31 citocheratine circolanti come l'antigene polipeptidico tissutale (TPA) utilizzato come indice di
32 proliferazione cellulare in vari tipi di tumori e i marcatori mucinici quale il CA 19-9 o antigene del
33 cancro gastrointestinale (GICA).

1
2
3
4 Il TPA non ritorna utile dal punto di vista clinico perché aumenta nel cancro di polmone, mammella,
5 colon-retto e vescica e in molte patologie infiammatorie; inoltre è da più parti indicato come esame
6 obsoleto [48, 49].
7

8
9 Il CA 19-9, il più utilizzato dopo il CEA, descritto originariamente come associato al cancro colo-
10 rettale, è presente in molti tessuti fetali (ghiandole lacrimali e salivari, epitelio respiratorio o
11 gastrointestinale).
12
13

14
15 Nell'adulto continua a essere prodotto in minime quantità dall'epitelio duttale del pancreas, delle
16 ghiandole salivari e della mucosa della colecisti. È positivo in diverse neoplasie intestinali (50-90% per
17 il cancro dello stomaco, 80% per il cancro del pancreas e 60-70% nei casi di cancro colo-rettale).
18

19 Anche per questo marcatore la principale applicazione non è in fase diagnostica, ma nella valutazione
20 della risposta al trattamento e nel sospetto di ripresa della malattia dopo intervento chirurgico.
21
22

23
24 La letteratura conferma che nessuno di questi marcatori può sostituire il CEA e che nessuno è
25 raccomandato in associazione al CEA [46].
26
27
28
29
30

31 **T1 TERAPIA PERSONALIZZATA**

32
33 Il cancro colo-rettale è caratterizzato da alterazioni molecolari a carico di numerosi oncogeni e geni
34 oncosoppressori che cooperano nel determinare la trasformazione neoplastica. Circa l'80% dei casi di
35 cancro colo-rettale è di tipo sporadico. Il restante 20% è considerato di tipo familiare o legato a
36 sindromi genetiche, come la poliposi adenomatosa familiare, associata a mutazioni del gene *APC*, e il
37 cancro colo-rettale ereditario non poliposico, caratterizzato da mutazioni germinali dei geni *mismatch*
38 *repair* (MMR).
39

40 Studi recenti hanno dimostrato che alcune di queste modificazioni genetiche hanno un valore
41 prognostico e/o predittivo di risposta a determinate terapie.
42
43

44 Attualmente solo l'analisi mutazionale di *K-RAS* e la valutazione dei DNA *mismatch repair* (MMR)
45 con immunostochimica e lo studio dell'instabilità dei satelliti (MSI) sono impiegati nella pratica
46 clinica [51].
47
48
49
50
51
52
53

54 **Mutazione di K-RAS**

55
56 La presenza di mutazioni del gene *K-RAS* è associata con l'assenza di risposta clinica alla terapia con
57 anticorpi monoclonali (cetuximab e panitumumab) diretti contro il recettore del fattore di crescita
58
59
60

1
2
3
4 epidermico (EGFR) nel tumore metastatico del colon. Il recettore EGFR è sovraespresso in una
5 percentuale che varia dal 50% all'80% dei casi. Attualmente, solo i pazienti con malattia metastatica
6 senza mutazioni di *K-RAS* sono trattati con anticorpi anti-EGFR (I A). Tuttavia, di questi solo una parte
7 risponde al trattamento, quindi sarà necessario indagare altri meccanismi molecolari.
8

9
10 Sono stati individuati, infatti, altri geni coinvolti nella trasduzione del segnale di EGFR, quale il BRAF,
11 che potrebbero avere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR. In particolare,
12 mutazioni del *domain* tirosinchinasico del recettore dell'EGF, riguardanti il 13% circa di tutti gli
13 adenocarcinomi del polmone, determinano una spinta proliferativa che è indipendente dalla presenza
14 dell'*Epidermal Growth Factor* (EGF). Su questi pazienti si attua una terapia personalizzata con TKI
15 (*Tyrosin Kinase Inhibitors*) quali erlotinib o genotinib, capaci di legare solo il domain recettoriale
16 mutato. L'efficacia e la specificità di tali trattamenti ha permesso un miglioramento della *compliance* e
17 un allungamento dell'intervallo libero da malattia.
18

19 L'AIOM ha attivato un programma di controllo di qualità per i Laboratori che eseguono il test della
20 mutazione di RAS.
21

22 Mutazioni di BRAF presenti nel 10% dei casi sono state invece associate a una prognosi sfavorevole
23 della malattia.
24

25
26 Circa il 15% delle neoplasie del colon-retto è caratterizzato da instabilità dei microsatelliti determinata
27 da alterazioni del sistema del MMR. Di questi la maggior parte è rappresentata da neoplasie del colon-
28 retto sporadiche (circa il 70%) ed è associata ad alterazioni nella metilazione del gene *MLH1*. La
29 restante parte è ereditaria, causata da mutazioni di un gene del MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*)
30 con inattivazione somatica dell'allele non mutato (sindrome di Lynch). L'inattivazione genetica o
31 epigenetica del gene *MMR* è quasi sempre associata alla perdita immunohistochimica della proteina
32 corrispondente. Inoltre, poiché le proteine MMR funzionano sotto forma di eterodimeri (*MSH2*
33 dimerizza con *MSH6* e *MLH1* con *PMS2*), alterazioni del partner obbligatorio (*MSH2* e *MLH1*)
34 provocherebbero la degradazione proteolitica dell'intero dimero e perdita di entrambe le proteine. Al
35 contrario, mutazioni nel partner secondario sarebbero caratterizzate da perdita selettiva delle proteine
36 *MSH6* e *PMS2* e la funzione compensata dal partner principale. Molti studi dimostrano un'eccellente
37 correlazione tra i risultati ottenuti in immunohistochimica e l'analisi dei microsatelliti ed entrambi i
38 metodi possono essere utilizzati per l'identificazione dei carcinomi del colon-retto con deficit di MMR.
39 Tuttavia, in una piccola percentuale di casi ereditari vi possono essere mutazioni che portano a una
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 proteina non funzionante con antigenicità intatta e quindi identificabili solo attraverso lo studio delle
5
6 instabilità dei microsatelliti.

7
8 Recenti studi hanno mostrato che i tumori sporadici con MSI ma MLH1 negativi spesso hanno
9
10 mutazioni del gene *BRAF*, mentre le mutazioni di *BRAF* sono in genere assenti nelle forme MSI ma
11
12 MLH1 negativi nei pazienti con sindrome di Lynch. Quindi l'analisi delle mutazioni di BRAF potrebbe
13
14 essere un aiuto per discriminare tra le forme ereditarie da quelle sporadiche nei tumori con deficit
15
16 MMR ma MLH1 negative.

17
18 Lo stato del MMR è stato dimostrato essere un fattore prognostico indipendente nel cancro colo-rettale.
19
20 Infatti molti studi dimostrano una maggiore percentuale di sopravvivenza nei pazienti con MSI rispetto
21
22 a quelli non MSI; inoltre i pazienti con MSI non sembrano avere benefici dalla chemioterapia
23
24 adiuvante con 5-fluorouracile. Tuttavia l'uso dello studio del MMR come test prognostico e predittivo
25
26 non è stato ancora validato e incorporato nella pratica clinica [50].

27 28 **TI CONCLUSIONI**

29
30 I percorsi diagnostici descritti, in linea con la revisione della letteratura, si propongono, da una parte, di
31
32 offrire informazioni chiare e corrette sull'uso dei test di laboratorio già esistenti, rafforzando la
33
34 raccomandazione all'utilizzo solo di esami con accertata efficacia e promuovendo l'abbandono di
35
36 esami obsoleti e, dall'altra, vogliono essere un aggiornamento sui nuovi test disponibili, di cui vanno
37
38 tuttavia ancora valutati l'effettiva efficacia e il rapporto costo-beneficio.

39
40 La presente *review* riguarda e considera l'adozione dei migliori criteri diagnostici sia per l'aspetto
41
42 predittivo e preventivo del cancro colo-rettale sia per il monitoraggio della malattia residua nel follow-
43
44 up e trattamento personalizzato della malattia. A tale proposito viene offerta una valutazione sinottica
45
46 sulle raccomandazioni da adottare in relazione ai vari step del processo patogenetico alla luce
47
48 dell'*evidence-based medicine* e dei programmi di predizione e prevenzione delle patologie. Tale
49
50 visione è condivisa e proposta per le ricadute e le applicazioni pratiche da parte del gruppo di studio di
51
52 oncologia della SIPMeL. Si rimanda alla **Tabella 2** per la sintesi delle raccomandazioni del Gruppo di
53
54 Studio SIPMeL per il cancro colo-rettale.

55
56 Resta infine da sottolineare la grande rilevanza delle indagini biomolecolari e proteomiche che
57
58 permetteranno, e già in molti casi permettono, l'identificazione di modificazioni genetiche ad alto
59
60 valore prognostico e/o predittivo di risposta alle terapie disponibili.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Bibliografia

1. Capocaccia R, Verdecchia A (2001) The EUROPREVAL project. Final report
2. Zanetti R, Gafà L, Pannelli F et al (2002) Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori, volume terzo: 1993-1998. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014) Cancer statistic. CA Cancer J Clin 64:9-29
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136:E359-E386
5. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69-90
6. Harrison (2006) Principi di Medicina Interna. 16^a ed. New York – Milano: McGraw-Hill
7. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al (2015) European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Ann Oncol 26:779-786
8. World Cancer Report. Cancer syte by syte-colorectal cancer (2008) In: Boyle P, Levin B (Eds). World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer
9. Cheng L, Eng C, Nieman LZ et al (2011) Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease in the United States From 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 34:573-580
10. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V (1997) The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer 80:193-197
11. Jung KW, Won YJ, Kong HJ et al (2014) Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2014. Cancer Res Treat 46:124-130

- 1
2
3
4 12. van Steenbergen LN, Elferink MA, Krijnen P et al (2010) Improved survival of colon cancer due to
5 improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006.
6
7 Ann Oncol 21:2206-2212
8
9
10
11 13. Quaglia A, Tavilla A, Shack L et al (2009) The cancer survival gap between elderly and middle-
12 aged patients in Europe is widening. Eur J Cancer 45:1006-1016
13
14
15 14. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al (2013) Cancer incidence and mortality
16 patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 49:1374-1403
17
18
19
20 15. Associazione Italiana Registri Tumori. (2006) E&P anno 30, suppl. 2
21
22
23 16. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results - U.S. Department of Health and Human
24 Services – National Cancer Institute - April 2000
25
26
27
28 17. Hawk ET, Levin B (2005). Colorectal cancer prevention J Clin Oncol 23:378-391
29
30
31 18. Gellad ZF, Provenzale D (2010) Colorectal cancer: national and international perspective on the
32 burden of disease and public health impact. Gastroenterology 138:2177-2190
33
34
35 19. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC et al (2009) American College of Gastroenterology guidelines
36 for colorectal cancer screening [corrected]. Am J Gastroenterology 104:739-750
37
38
39
40 20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al (2015). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.
41 National Cancer Institute
42
43
44 21. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ et al (2010) Colorectal cancer. Lancet 375:1030-1047
45
46
47 22. Agabegi ED; Agabegi SS (2008) Step-Up to Medicine (Step-Up Series). Lippincott Williams &
48 Wilkins
49
50
51 23. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al (2006) Surgical resection of hepatic metastases from
52 colorectal cancer: A systematic review of published studies. Br J Cancer 94:982-999
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4 24. Rosso S, Casella C, Crocetti E et al (2001) Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni
5
6 novanta: i dati dei Registri Tumori. *Epidemiologia e Prevenzione* 25:90-113
7
8
9 25. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A et al (1995) Comparisons of colon cancer survival among
10
11 European countries: the EUROCARE study. *Int J Cancer* 63:43-48
12
13
14
15 26. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) World Health Organization, International
16
17 Agency for Research on Cancer WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th. Lyon,
18
19 France: International Agency for Research on Cancer
20
21
22 27. Park DH, Kim HS, Kim VH et al (2008) Clinicopathologic characteristics and malignant potential
23
24 of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum* 51:43-49
25
26
27 28. Bretthauer M (2011) Colorectal cancer screening. *J Intern Med* 270:87-98
28
29
30 29. Institute of Medicine (US); National Research Council (US) Implementing Colorectal Cancer
31
32 Screening (2008) Workshop Summary, The National Academies Press
33
34
35 30. Zorzi M, Falcini F, Fedato C et al (2008) Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey.
36
37 *Epidemiol Prev* 32:55-68
38
39
40 31. Grazzini G, Castiglione G, Ciabattini C et al (2004) Colorectal cancer screening programme by
41
42 faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 13:19-26
43
44
45 32. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, and the Italian Multicenter Study Group (2001) Efficacy in
46
47 standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *GUT*
48
49 48:812-815
50
51
52 33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al; GRADE Working Group (2008) GRADE: an emerging
53
54 consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-926
55
56
57 34. Macrae FA, St John DJ (1982) Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity
58
59 in patients with colorectal cancers or adenomas *Gastroenterology* 82(5Pt1):891-898
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 35. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH (1999) Colorectal cancer mortality: effectiveness of
5
6 biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 91:434-437
7
8
9 36. Sinatra MA, St John DJ, Young GP (1999) Interference of plant peroxidases with guaiac-based
10
11 fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 45:123-126
12
13
14 37. Jaffe RM, Zierdt W (1979) A new occult blood test not subject to false-negative results from
15
16 reducing substances. *J Lab Clin Med* 93:879-886
17
18
19 38. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al (2008) Random comparison of guaiac and
20
21 immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population.
22
23 *Gastroenterology* 135:82-90
24
25
26
27 39. Saito H (1996) Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing. *Jpn J*
28
29 *Cancer Res* 87:1011-1024
30
31
32
33 40. Rockey DC, Koch J, Cello JP et al (1998) Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic
34
35 lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med* 339:153-159
36
37
38 41. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al (1998) Genetic alterations during colorectal-tumor
39
40 development. *N Engl J Med* 319:525-532
41
42
43 42. Kinzler KW, Vogelstein B (2002) Colorectal tumors. *Genetic Basis of Human Cancer* 2:583-612
44
45 43. Osborn NK, Ahlquist DA (2005) Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches.
46
47 *Gastroenterology* 128:192-206
48
49
50 44. Ahlquist AD, Sargent DJ, Loprinzi CL et al (2008) Stool DNA screening for colorectal neoplasia:
51
52 prospective multicenter comparison with occult blood testing *Ann Intern Med* 147:441-448
53
54
55 45. Goel A, Boland CR (2012) Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 143:1442-1460
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4 46. Zhang H, Qi J, Wu YQ et al (2014) Accuracy of early detection of colorectal tumours by stool
5
6 methylation markers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 20:14040-14050
7
8
9 47. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al (2014) Multitarget stool DNA testing for
10
11 colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 370:1287-1297
12
13
14
15 48. Liska V, Holubec L, Treska V et al (2007) Tumor markers as useful predictors of survival rate after
16
17 exploratory laparotomy for liver malignancies. *Anticancer Res* 27:1887-1891
18
19
20 49. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A et al (2006) Intensive post-operative follow-up of breast cancer
21
22 patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-
23
24 CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 20:269
25
26
27 50. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD),
28
29 Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of
30
31 Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP) (2011) Colorectal tumors: The histology report. *Dig Liver*
32
33 *Dis* 43S:S344-S355
34
35
36
37 51. Hutchins G, Southward K, Handley K et al (2011) Value of Mismatch Repair, KRAS and BRAF
38
39 mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. *J Clin*
40
41 *Oncol* 29:1261-1270
42
43
44 52. Associazione Italiana di Oncologia Medica (2015) Linee Guida Tumori del colon retto. Milano:
45
46 AIOM
47
48
49 53. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF et al (2001) 2000 update of recommendations for the use of tumor
50
51 markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical
52
53 *Oncology*. *J Clin Oncol* 19:1865-1878
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tabella I Classificazione della neoplasia sulla base dell'estensione della neoplasia nell'organo e/o extra organo

Classe	Descrizione
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

Tabella II Sintesi delle raccomandazioni GdS-DO SIPMeL per il cancro colo-rettale

Tema	Raccomandazione	Classe	Evidenze
Screening e diagnosi precoce	Nello screening del cancro colo-rettale in popolazioni a rischio generico costituite da soggetti di età compresa tra i 50 e i 74 anni NON deve essere utilizzato il CEA o altri marcatori tumorali sierici quali CA 19-9 e/o AFP, ma la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) con cadenza annuale possibilmente su tre campioni	I	A
	Nei soggetti con rischio elevato deve essere eseguita una pancoloscopia ogni 1-2 anni	I	A
Prognosi	Il dosaggio del CEA al momento della diagnosi può assumere un significato prognostico indipendente rispetto alla stadiazione della neoplasia	II	A
Terapia	La presenza di mutazioni del gene <i>KRAS</i> è associata all'assenza di risposta clinica alla terapia con anticorpi monoclonali (cetuximab e panitumumab) diretti contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) nel tumore metastatico del colon	I	A
Follow-up	La normalizzazione all'interno dell'intervallo di riferimento dei valori di CEA 4-6 settimane dall'intervento chirurgico è indice di radicalità, mentre il riscontro di valori persistentemente elevati dopo tale intervallo di tempo è altamente indicativo di mancata radicalizzazione dell'intervento o di metastasi	I	A
	Il follow-up del paziente trattato chirurgicamente deve essere condotto attraverso dosaggi seriali del CEA associati ad altre tecniche diagnostiche endoscopiche e di imaging	I	A
	IL CEA va utilizzato nel monitoraggio dei pazienti con malattia metastatica per monitorare l'efficacia terapeutica o la progressione neoplastica	I	A
Metodo	Considerati i contributi che il CEA può fornire nella gestione del paziente con cancro colo-rettale è indispensabile utilizzare metodi con elevate specifiche di qualità, caratterizzati da elevati livelli di precisione, linearità e ridotta sensibilità agli interferenti	I	A

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65