

Lo screening del cancro del colon

A. Ederle, L. Benazzato, P. Inturri, A.L. Iasci, A. Fantin

U.O.C. di Gastroenterologia, ULSS 20, Ospedale di San Bonifacio (VR)

Riassunto

In Italia i tumori del colon retto sono al terzo posto per incidenza tra gli uomini, al secondo tra le donne. Lo screening del cancro del colon ha come obiettivo l'identificazione precoce delle forme tumorali invasive, e l'individuazione e la rimozione dei possibili precursori, i polipi adenomatosi. Ad oggi, i metodi scelti come test di screening di primo livello sono la ricerca del sangue occulto fecale (SOF al guaiaco e immunochimici) e la rettosigmoidoscopia (RSS). I test immunochimici hanno un migliore rapporto costo-beneficio rispetto al test al guaiaco e andrebbero offerti ogni due anni nella fascia d'età compresa tra 50 e 75 anni. Per quanto riguarda la RSS, vi sono studi che hanno dimostrato come la RSS possa prevenire il 75% dei tumori del colon, direttamente o indirettamente per indicazione alla colonscopia. Non ci sono comunque dati definitivi sulla durata dell'effetto protettivo di una singola RSS, anche se al momento si raccomanda l'esecuzione di una RSS nella vita in età compresa tra 58 e 60 anni.

La colonscopia non è un test di screening di primo livello, ma è indicata in caso di positività di un test di primo livello, in caso di anamnesi positiva per familiarità per cancro del colon, nella sorveglianza di soggetti a rischio (colite ulcerosa, poliposi,...).

Nell'ULSS 20 Verona viene svolto dal 2003 lo screening con RSS ai 60 anni e SOF a coloro che hanno età compresa tra 61 e 69 anni. L'adesione è del 43% per la RSS e del 52% per il SOF. Sono stati individuati complessivamente 110 cancri e 697 adenomi avanzati. L'Italia è tra i Paesi più evoluti in questo screening con notevole sviluppo negli ultimi anni.

Summary

Colorectal cancer screening

In Italy, colorectal cancer is the third cancer as incidence among men and the second among women. The incidence has increased between the mid-1980s and the mid-1990s, followed by a small reduction of mortality.

The primary goal of screening is the detection of invasive (malignant) tumors at early stage, but the detection and removal of their precursor lesions (i.e. polyps) is a main purpose as well.

Up to today, the first level screening tests are guaiac or fecal immunochemical tests (FIT) for fecal occult blood (FOB) and flexible sigmoidoscopy (FS).

The immunochemical tests have a better cost-benefit ratio compared with guaiac test, and should be offered every two years to people aged between 50 and 75 years.

As for FS, studies have showed that this endoscopic procedure may prevent as much as 75% of colorectal cancer directly or indirectly, after detection of polyps, as indication for colonoscopy.

There are not definitive data about the length of protective effect of a single FS, although a "once in life" FS to people aged between 58 and 60 years is recommended.

Colonoscopy is not a first level screening test, but it is indicated when a first level test is positive, the family history is positive for colorectal cancer, in the surveillance of persons with risk factors (ulcerative colitis, polyposis, etc.).

In ULSS 20 Verona since 2003 FS is offered to people aged 60 years and FOBT to people aged 61-69 years. Correct attendance is 43% for FS and 52% for FOBT. Cancer were found in 110 persons and high risk adenomas in 697 persons.

Key words: screening, polyps, cancer.

Introduzione

Lo screening è un intervento sanitario che si propone di diagnosticare una malattia precocemente, cioè prima che compaiano sintomi o segni, in modo da ottenere la guarigione o una prognosi migliore.

Un programma di screening è un insieme complesso di attività che comprende, oltre al test, l'informazione-educazione della popolazione target, l'organizzazione che facilita l'accesso al test e, per le persone con il test positivo, la predisposizione e attivazione di protocolli diagnostici, terapeutici e di *follow up*.

Chi è abituato ad occuparsi della clinica, della diagnosi e della cura, nell'approcciare il mondo degli screening deve rendersi conto della differenza che vi è tra la medicina dei malati e la medicina dei sani. Nella prima infatti la persona che sospetta/teme di avere una malattia si rivolge al medico. Il medico è tenuto a fare "tutto il possibile" per fare o escludere una diagnosi. Il medico non è tenuto a garantire il miglioramento o la guarigione.

Nella seconda invece i servizi sanitari invitano una popolazione sana a sottoporsi ad un test, per cercare un'eventuale malattia in fase pre-clinica.

Non è possibile né giustificato fare "tutto il possibile" per confermare o escludere una malattia pre-clinica a tutti i sani.

I Servizi Sanitari devono garantire il miglioramento o la guarigione.

Allo stesso modo va tenuto conto della differenza che vi è tra test diagnostico, che è la capacità di diagnosticare una malattia ed indicarne la terapia, e il test di screening, che è la capacità di ridurre l'incidenza di una malattia in una popolazione.

La differenza tra questi due mondi è ben rappresentata da questi due slogan:

- a) curare permette non sempre di ridare la salute - prevenire permette di mantenere la salute
- b) curare chi soffre è più coinvolgente - prevenire evita la sofferenza.

Obiettivo di un programma di screening è offrire ad ogni persona che ne può beneficiare la possibilità di ricorrere ad un mezzo riconosciuto efficace per preservare o migliorare il suo stato di salute, evitando di nuocerle, e rispettando il bene della comunità.

Un programma di screening deve rispettare l'individuo. Sono infatti invitate attivamente persone sane a cui prima di tutto non bisogna nuocere rispettando autonomia e libertà individuale (consenso informato, confidenzialità, rispetto della sfera privata).

D'altra parte un programma di screening deve rispettare la Società (utilità, efficacia, giustizia, equità, solidarietà).

I requisiti essenziali di un programma di screening organizzato sono:

- la definizione chiara della popolazione bersaglio
- l'identificabilità dei soggetti da sottoporre a screening (es. lista con nomi ed indirizzi di tutti gli indivi-

dui eleggibili nella popolazione bersaglio)

- la disponibilità dei mezzi per assicurare copertura e adesione elevata (es. lettera di invito personale)
- la disponibilità sul territorio di punti accessibili per l'esecuzione del test e di un centro per la sua interpretazione
- il sistema per la gestione dei test positivi (percorso diagnostico) e per fornire informazioni sui test di screening normali
- i mezzi adeguati per la diagnosi e il trattamento appropriati delle lesioni neoplastiche confermate e per il *follow up* dei soggetti trattati
- il sistema per il monitoraggio e il controllo della qualità di ciascuna fase dello screening, dall'invito al test fino al trattamento e al *follow up* dei casi *screen detected*.

Per poter fare uno screening è necessario avere:

- la malattia adatta: malattia relativamente importante (prevalenza, gravità) – esiste una fase preclinica diagnosticabile – la diagnosi precoce è vantaggiosa (< mortalità) – il trattamento precoce è efficace (guarigione, migliore qualità di vita).
- il test adatto: valido (sensibilità, specificità, VPP) semplice, poco costoso e quindi applicabile a numeri elevati di persone, accettabile.
- il programma adatto.

Infatti non è solo l'efficacia il parametro di scelta per un esame di screening, ma anche l'accettabilità, l'adesione, i bassi rischi, i costi che devono essere proporzionati alle risorse.

Le motivazioni

Sulla base di quanto detto lo screening del cancro coloretale è ben giustificato in quanto:

- la malattia è frequente e causa di elevata morbilità e mortalità
- i test usati permettono la diagnosi in fase iniziale, sono accurati, accettabili per il paziente, ed attuabili nella pratica
- è disponibile una terapia efficace per la malattia diagnosticata precocemente
- esistono prove che i rischi sono inferiori ai benefici.

In Italia il tasso standardizzato di incidenza di questa neoplasia è superiore a 50/100000 abitanti, mentre il tasso di mortalità è superiore a 20 all'anno. Il cancro del colon si pone al secondo posto tra i tumori sia per incidenza che per mortalità sia nell'uomo che nella donna.

Un altro elemento che ben giustifica lo screening è che tale cancro si presenta in modo significativo solo dopo i 50 anni di età e quindi lo screening va fatto appunto sopra questa età.

Un altro aspetto importante è il fatto che la prognosi di questo tumore cambia molto in funzione dello stadio in cui viene diagnosticato: è importante quindi una diagnosi precoce.

Infine il cancro del colon si sviluppa quasi esclusiva-

mente da adenomi, e tale "trasformazione" necessita in genere di un tempo superiore ai 10 anni.

Se da 1000 piccoli adenomi in 10 anni si sviluppano 25 cancro, bastano solo 100 adenomi di dimensioni superiori al centimetro per lo stesso numero di cancro entro 10 anni.

Gli obiettivi quindi dello screening sono trovare gli adenomi e asportarli prima che diventino cancro e diagnosticare i cancro in fase iniziale, curabile e guaribile.

Test di screening

Tre sono i test di screening oggi più adottati.

La ricerca del sangue occulto fecale (SOF) è il test più antico in cui per la grande numerosità di casi vi è la più dimostrata evidenza di efficacia, anche se abbastanza debole¹. E' un test semplice con una *performance* intermedia per i cancro e bassa per i polipi.

La rettoscopia (RSS) flessibile è un esame che si pone in una posizione intermedia. Vi sono ormai sufficienti studi controllati sulla sua efficacia².

La colonscopia (CS) ha senz'altro la più elevata performance e efficacia potenziale, mancano peraltro studi controllati ed è molto complessa e a rischio di complicanze³.

Il test di ricerca del sangue occulto fecale era eseguito fino a poco tempo fa con metodi chimici al guaiaco. I maggiori studi sono stati fatti con tale metodo che è ancora il più usato in alcune nazioni.

In Italia è molto più usato il metodo immunologico al lattice che con buona specificità ha maggior sensibilità e *compliance* (no dieta, un solo campione) ed ha i vantaggi di essere automatizzato e standardizzato. In genere al test del SOF sono invitate le persone tra i 50 e i 70 anni ogni 2 anni. Viene usualmente mandato l'invito a ritirare il kit che viene poi riconsegnato. Ai non aderenti viene mandato un sollecito, i positivi vanno in CS, i negativi vengono nuovamente invitati dopo 2 anni. I maggiori svantaggi di questo test sono l'elevato numero di falsi positivi che inducono all'esecuzione di tante CS inutili e una molto bassa sensibilità per gli adenomi.

Molto modesta è l'esperienza dell'utilizzo della CS come test di un programma di screening di popolazione. Il nostro Ministero della Salute nelle raccomandazioni di recente pubblicate considera la CS nei programmi di screening di popolazione solo come test di secondo livello.

Non esistono infatti studi controllati su tale indagine nello screening. La sua potenzialmente molto elevata efficacia è basata su un'evidenza indiretta che emerge soprattutto da studi tipo il *National Polyp Study*⁴.

Ci soffermeremo in modo più dettagliato su l'utilizzo della (RSS) in quanto è il test da noi scelto per il nostro programma di screening sulla base dei risultati di una serie di recenti studi^{5,6}.

Come riportato dalle recenti raccomandazioni del Ministero della Salute, oltre il 60% di cancro o polipi

sono localizzati nel retto sigma. La presenza di un cancro o di un polipo nel retto-sigma è indice di una aumentata probabilità di avere lesioni anche al colon destro ed è quindi indicata l'esecuzione di una colonscopia. In questo modo è possibile diagnosticare il 30% delle lesioni presenti al colon destro, che corrisponde al 12% delle lesioni presenti in tutto il colon. Di conseguenza la RSS è in grado di diagnosticare almeno il 72% di cancro e polipi avanzati presenti in tutto il colon. Gli studi riportati da Atkin e Selby⁷ hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di queste lesioni con la RSS variabile tra il 40% e l'85%. A favore della RSS di screening sono i risultati di uno studio multicentrico randomizzato a cui abbiamo partecipato⁸. Sono state randomizzate 18.000 persone tra i 55 e i 65 anni. 6.000 sono state invitate al SOF, 6.000 alla RSS e 6.000 alla colonscopia. Le persone positive al SOF o con lesioni ad alto rischio alla RSS venivano inviate alla CS. L'adesione è stata del 32,3% per il SOF, 32,3% per la RSS e il 26,5% per la CS. Le persone sottoposte agli esami endoscopici hanno riportato su appositi questionari significativamente maggior disagio e dolore alla CS rispetto alla RSS nella quale il disturbo risultava essere molto modesto. Se esprimiamo i risultati come percentuale degli esami eseguiti, lo 0,1% dei SOF ha riscontrato cancro e l'1,1% adenomi avanzati, per la RSS rispettivamente 0,6% e 4,6%, per la CS 0,8% e 6,3%. Considerando, peraltro, che l'obiettivo di uno screening è ridurre l'incidenza del cancro colonrettale nella popolazione, sembra più opportuno esprimere i risultati come percentuale di inviti. In questo senso sono stati riscontrati adenomi avanzati nello 0,34% degli inviti al SOF e cancro nello 0,03%. Per la RSS 1,4% per adenomi avanzati e 0,19% per i cancro e per la CS 1,6% per gli adenomi avanzati e 0,14% per i cancro.

Come si vede espressi in relazione agli inviti i risultati della RSS, grazie a una maggior adesione, sono quantomeno sovrapponibili a quelli della CS, a fronte di una percentuale di complicanze di quest'ultima quasi 20 volte maggiore.

Inoltre il tasso di identificazione osservato per la RSS è risultato 5 volte più elevato per il CCR rispetto al FOBT. A parità di partecipazione, una sola RSS tra 55 e 60 anni permette di identificare una quota di CCR e Adenomi avanzati pari a quello riscontrabile in 2 - 3 (per CCR) e 4- 5 (per adenomi avanzati) round di screening con FOBT immunologico biennale.

Ancora due punti vanno sottolineati in relazione ai test di screening. Essi vanno preceduti e accompagnati da una intensa campagna di promozione attraverso i medici di famiglia i *mass media*, comunità locali (comuni, associazioni), associazioni di volontariato, parrocchie, farmacie (che spesso vengono coinvolte nella distribuzione dei kit del SOF), *opinion leaders* e persone sensibili ai problemi sanitari.

E' infine importante una condivisione con i medici di Medicina Generale a cui in genere viene chiesto di

firmare la lettera di invito, di "pulire" le liste anagrafiche dei loro pazienti secondo i criteri di esclusione. La lista dei suoi pazienti invitati e dei non aderenti viene anche inviata per motivarli ed eventualmente sollecitarli. Qualche medico di Medicina Generale è disponibile per la consegna della preparazione della RSS e la consegna del kit del SOF.

Lo screening dell'ULSS 20 - Verona

Sulla base anche degli studi sopra riportati abbiamo iniziato a invitare nel luglio 2003 la popolazione di 60 anni dell'ULSS 20 di Verona (totale 460.000 abitanti). Abbiamo scelto il 60° anno di età perché oltre il 90% di cancro si sviluppa dopo i 55 anni. Inoltre chi produrrà nella sua vita polipi in genere a 60 anni ne ha già almeno uno e in questo caso viene messo in *follow up*.

Nelle recenti ampie esperienze italiane e inglesi di screening con RSS a un'età attorno ai 60 anni vengono riscontrati adenomi in una percentuale variabile dal 9,4 al 13,1% (1,5% SOF) degli esami e cancro dallo 0,3 allo 0,65% (0,35% SOF).

Non è noto quanto duri la protezione di una RSS. I pochi studi sull'argomento riportano un intervallo protettivo minimo superiore ai 6-16 anni. Con queste premesse, considerato inoltre che i parametri di scelta di uno screening non devono essere solo l'efficacia ma anche l'accettabilità, l'adesione, i bassi rischi e i costi proporzionati alle risorse, abbiamo ritenuto opportuno programmare per il momento tale esame una volta nella vita a meno che nel frattempo non emergano altre indicazioni dai risultati degli studi in corso. E' inoltre importante considerare che il costo annuo dello screening con RSS una volta nella vita in una popolazione di 100.000 abitanti è di circa 40.000 € contro i 120.000 € del SOF.

Grazie al contributo della Fondazione Cariverona è stato possibile sottoporre a screening le persone, che quando abbiamo cominciato lo screening con RSS, avevano un'età compresa tra i 61 e i 69 anni e che quindi non sarebbero stati chiamati alla RSS. Li abbiamo invitati al SOF in quanto in età più avanzata l'obiettivo è più la diagnosi di cancro iniziale che non di adenomi. Inoltre in età più avanzata aumenta la localizzazione a destra. Invitiamo al SOF anche i non aderenti alla RSS.

Fino ad oggi abbiamo avuto una adesione media alla RSS del 43% e al SOF del 52%.

Con la RSS abbiamo riscontrato 39 cancro, 459 adenomi avanzati e 868 adenomi a basso rischio.

Con il SOF abbiamo riscontrato 71 cancro, 238 adenomi avanzati e 146 adenomi a basso rischio

Lo screening del carcinoma del colon-retto in Italia

La legislazione italiana incomincia a occuparsi dello screening del cancro del colon-retto nel piano sanitario nazionale nel 1994-96 considerandolo uno dei tre pro-

grammi di screening di documentata efficacia. Il DPCM del 29/11/2001 viene inserito nei livelli essenziali di assistenza. La normativa che ha promosso il recente sviluppo di questo screening è la legge 138/2004 articolo 2 bis, dove vengono stanziati anche importanti risorse per l'implementazione di questo screening. Viene inoltre istituita una qualificata commissione ministeriale che pone le basi scientifiche ed organizzative del suo sviluppo. L'Italia si pone oggi tra i paesi all'avanguardia con uno screening del cancro del colon che nel 2006 ha interessato il 44% della popolazione italiana tra i 50 e i 69 anni (13.860.000) con 69 programmi attivi. Lo screening viene eseguito soprattutto con il SOF mentre la RSS di screening viene utilizzata attualmente solo in 2 province in Veneto e nella maggior parte del Piemonte. La media italiana di adesione all'invito per SOF è del 51,3% (Veneto 70,7%) e di adesione all'invito per RSS del 29% (Veneto 44,4%). Il SOF è positivo mediamente nel 5,4% di casi nel primo passaggio e del 3,9% nei passaggi successivi. La *detection rate* del SOF per carcinomi è del 2,8% e per adenomi avanzati del 11,6% e il Valore Predittivo Positivo è del 6,8% per i carcinomi e del 3,3% per gli adenomi avanzati. La adesione alla CS nelle persone con SOF positivo è mediamente dell'82,7% e in tali colonscopie viene raggiunto il cieco nel 91,7% dei casi.

Il rapido sviluppo di questo screening ha portato a notevoli carichi di lavoro specie endoscopico e soprattutto nelle aree dove sorprendentemente l'adesione è molto elevata come nel Veneto.

La carenza di endoscopisti che devono essere esperti ha creato attese della CS superiori allo standard di 30 giorni.

E' emersa inoltre la necessità di collaborazione tra tutti coloro che dello screening si occupano e cioè Epidemiologi, medici di Sanità Pubblica, Laboratoriisti, Gastroenterologi, Endoscopisti, Oncologi, Chirurghi ed altro. E' nato per questo nel 2004 il Gruppo Italiano Screening Colonrettale (GISCOR).

Bibliografia

1. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
2. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:219-23.
3. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343:162-8.
4. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977-81.
5. Müller A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A casecontrol-study of 32702 vete-

- rans. *Ann Intern Med* 1995; 123:904-10.
6. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95:622-5.
 7. Selby J. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colo-rectal cancer. *New Engl J Med* 1992; 326:653-7.
 8. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132:2304-12.