

LO SCREENING DEL CANCRO COLORETTALE

Carlo Senore¹, Romano Sassatelli²
con la collaborazione di Paola Armaroli

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza, S.C.D.O. Epidemiologia dei tumori, C.P.O. Piemonte - Torino
²U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, I.R.C.C.S. Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia

Revisione a cura di Cesare Hassan
Ospedale Nuovo Regina Margherita di Roma

OBIETTIVI DELLO SCREENING

L'obiettivo primario dello screening del cancro colo rettale (CCR) è quello di ridurre la mortalità e l'incidenza per tale neoplasia con il minor carico di morbilità, legata a effetti collaterali del test, o a sovra-diagnosi e sovrattamento di lesioni a basso rischio, per le persone che vi si sottopongono.

MODALITÀ DI EROGAZIONE

Lo screening del tumore colo rettale è incluso tra i livelli essenziali di assistenza. Ciò implica che debbano essere garantite universalità ed equità di accesso e di proposta. Esistono solide prove a sostegno della scelta di un programma organizzato (invito attivo della popolazione in una certa fascia di età) rispetto a uno screening opportunistico, basato sull'accesso spontaneo delle persone che lo richiedono, eventualmente su suggerimento del loro medico (1). Lo screening organizzato risulta più efficace nel ridurre la mortalità, garantisce una maggiore equità di accesso e la presa in carico dei soggetti invitati anche per le fasi diagnostiche e di trattamento. Si caratterizza inoltre per l'adozione di protocolli esplicativi, per l'approccio multidisciplinare e per il monitoraggio sistematico e continuativo degli indicatori di performance di tutte le fasi del percorso diagnostico e terapeutico. Queste caratteristiche favoriscono il perseguitamento di livelli di qualità.

STRATEGIE DI SCREENING

I test attualmente raccomandati (1) nell'ambito di programmi di screening di popolazione sono il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) e la sigmoidoscopia (FS).

FOBT

Lo screening con il test al guaiaco (gFOBT - test non reidratato in 3 dei 4 trial pubblicati), offerto con intervallo biennale, è associato ad una riduzione del 16% della mortalità specifica; la riduzione stimata per le persone che si sottopongono ad almeno un test è del 25% (2). Il trial che ha utilizzato il gFOBT reidratato, in cui circa il 40% dei partecipanti è stato sottoposto a colonoscopia dopo test di screening positivo, ha evidenziato una riduzione del 20% dell'incidenza di CCR a 18 anni di follow-up, sia per l'intervallo annuale che per quello biennale. I programmi che adottano attualmente il test per la ricerca del sangue occulto fecale utilizzano i test di tipo immunologico (FIT). Questi test hanno infatti mostrato, in studi di confronto tra le due strategie, una maggiore sensibilità e una maggiore accettabilità rispetto al gFOBT, e sono quindi raccomandati come test di scelta per i programmi di popolazione (1). Un recente studio prospettico italiano ha riportato una riduzione del 22% dell'incidenza e del 41% della mortalità per CCR tra gli aderenti (in media 3,6 test eseguiti su 5 round di screening) ad un programma con FIT, rispetto ai non-aderenti (3).

Sigmoidoscopia

Lo screening con FS determina una riduzione del 42% il rischio di ammalarsi e del 50% il rischio di morire di CCR (4). L'effetto protettivo risulta analogo sia tra gli uomini che tra le donne ed è in larga parte attribuibile ad una riduzione dell'incidenza di CCR ad insorgenza nei segmenti distali alla flessura splenica.

Nel trial italiano si osserva una riduzione dell'80% dell'incidenza di CCR distale, mantenuta a 10 anni dall'esecuzione del test.

L'effetto protettivo per i tumori ad insorgenza prossimale è assente nel trial inglese, ridotto e non statisticamente significativo nel trial italiano, mentre nel trial americano si osserva una riduzione di incidenza del 14% statisticamente significativa, senza una parallela riduzione della mortalità. Nel trial italiano si è osservata una riduzione del 46% dei tumori in stadio avanzato (UICC III-IV).

Offerta combinata

L'offerta di strategie che prevedano l'offerta combinata di FIT e FS, con possibilità di scelta da parte del soggetto, può favorire una più elevata copertura della popolazione bersaglio (5), e potrebbe aumentare la sensibilità del programma, ma richiede l'adozione di strategie di comunicazione che evitino il rischio di accrescere l'incertezza dei soggetti invitati.

Quale ruolo per la colonoscopia?

Anche se la colonoscopia rappresenta la procedura più sensibile per l'esame del colon-retto, il suo impiego nello screening della popolazione a rischio intermedio non viene attualmente raccomandato.

L'impatto dello screening dipende, oltre che dalla sensibilità del test, dall'intervallo con cui il test viene somministrato, dalla fascia di età in cui viene proposto e dalla storia naturale della malattia. Un test che permettesse ad esempio di diagnosticare ad ogni passaggio metà delle lesioni avanzate prevalenti, ma individuasse le lesioni mancate al passaggio (o ai passaggi) precedenti in uno stadio non ancora invasivo, o comunque curabile, sarebbe un buon test di screening, anche se poco sensibile su ogni singola esecuzione. Inoltre, test molto sensibili, applicati in fasce di età in cui la prevalenza di lesioni è bassa, possono avere un impatto sulla mortalità inferiore a quello di test poco sensibili offerti nella fascia di età appropriata. Diversi studi osservazionali non hanno evidenziato un aumento dell'effetto protettivo della colonoscopia rispetto alla FS. Si osserva una riduzione di incidenza e mortalità per CCR ad insorgenza distale analoga a quella osservata con la FS (6), ma solo due studi hanno mostrato una riduzione di incidenza e/o mortalità per CCR ad insorgenza prossimale: la riduzione è più limitata di quella che si osserva per i tumori distali e si osserva solo nelle persone di età superiore ai 60-65 anni (6,7).

La colonoscopia rimane essenziale per la diagnosi precoce del CCR, con due distinte funzioni:

- ▶ come accertamento di secondo livello nei casi positivi al test di screening
- ▶ come test da utilizzare per la sorveglianza dei soggetti ad alto rischio.

Accettabilità e limiti dei test

Un elemento che può condizionare la scelta della strategia di screening è l'accettabilità della procedura proposta da parte della popolazione invitata. Questa dipende da vari fattori che includono il livello culturale e di istruzione, la facilità di accesso alle strutture coinvolte, l'organizzazione anche logistica dello screening, la storia familiare di neoplasie colo-rettali, le raccomandazioni date dal medico di famiglia e, più in generale dai mezzi di comunicazione.

Gli studi randomizzati che hanno confrontato la rispondenza della popolazione a rischio intermedio nel contesto di programmi organizzati hanno mostrato una riduzione significativa della partecipazione tra le persone invitate ad eseguire una colonoscopia, sia rispetto a quelle invitate per lo screening con FIT, che a quelle invitate per la sigmoidoscopia. (8) Su un singolo passaggio di screening l'adesione al FIT tende ad essere superiore all'adesione all'invito con sigmoidoscopia, ma la quota di persone che si sottopongono regolarmente al FIT in round successivi diminuisce nel tempo (9). La differenza nella quota di persone coperta dal test con queste due strategie tende quindi a ridursi.

Gli effetti collaterali dello screening includono le possibili complicanze associate all'esecuzione degli approfondimenti endoscopici (vedi sotto) o dei trattamenti indicati sulla base dei risultati del test di I livello, le conseguenze di un test falsamente negativo e la possibilità di sovradiagnosi (con conseguente indicazione di approfondimenti e trattamenti non necessari). Nello specifico, per il FIT, oltre alle possibili complicanze di una colonoscopia di approfondimento eseguita a seguito di un test falsamente positivo, è stato anche valutato, seppure su piccoli campioni, l'impatto psicologico della comunicazione di un esito falsamente positivo del test: circa il 60% degli intervistati ha riportato in quell'occasione un aumento del livello di ansia (10).

Il rischio di complicazioni gravi (perforazione, sanguinamento che richiede ospedalizzazione, morte entro 30 giorni) tra i partecipanti allo screening con sigmoidoscopia varia tra lo 0.03% (considerando solo gli esami sigmoidoscopici di I livello) e lo 0.08% (includendo anche gli effetti avversi delle colonoscopie di approfondimento indotte), mentre il tasso di complicazioni lievi varia tra 0.2% e 0.6% (6,10).

Il tasso di complicazioni gravi tra i soggetti sottoposti a colonoscopia varia tra 0.06% e 0.5% (10).

I risultati degli studi sperimentali confermati dalle le survey di popolazione mostrano come la sigmoidoscopia sia un test ben tollerato, che provoca un dolore moderato o forte in meno del 10% dei soggetti e imbarazzo in meno del 5%. La proporzione di soggetti che riporta un dolore moderato o forte in occasione di una colonoscopia di screening è di circa il 17% e risulta anche elevata (15%) la proporzione di soggetti che riporta effetti collaterali fastidiosi a seguito della preparazione intestinale che viene spesso indicata come l'aspetto più sgradevole dell'intera procedura di screening (10,11). Studi di confronto con la colonoscopia virtuale indicano che la sensibilità della colonoscopia per lesioni di diametro ≥ 10 mm varia tra il 90% e il 96%; la sensibilità per lesioni < 10 mm risulta più bassa (10). Una strategia di screening basata sulla sigmoidoscopia, con invio in colonoscopia dei soggetti con lesioni distali a rischio, permette

di diagnosticare il 25% delle neoplasie prossimali avanzate (CCR e adenomi avanzati) prevalenti. La sensibilità del test per le lesioni distali è analoga a quella riportata per la colonoscopia (8).

QUALE INTERVALLO DI SCREENING È INDICATO?

La riduzione di mortalità osservata nei trial che hanno utilizzato il gFOBT era pari al 16% con il test offerto ad intervallo biennale e al 33% nel braccio sottoposto a screening con gFOBT reidratato ad intervallo annuale. La riduzione di incidenza è stata osservata nei gruppi sottoposti a screening con test reidratato indipendentemente dall'intervallo di screening. Gli studi caso-controllo che hanno valutato l'efficacia del FIT (1) mostrano una significativa riduzione di incidenza e/o mortalità per CCR in un intervallo fino a 3 anni dall'esecuzione dell'ultimo test negativo. Gli studi che hanno stimato l'incidenza di cancri intervallo in programmi di popolazione (12) hanno mostrato che il rischio di cancro nel primo anno dopo un test negativo era pari al 15% dell'incidenza attesa in assenza di screening con un aumento al 30% nel secondo anno. Sulla base di questi dati pare giustificabile l'adozione di un intervallo biennale. L'effetto protettivo della sigmoidoscopia non mostra ancora alcuna tendenza a ridursi nell'ultimo periodo di follow-up dei trial pubblicati. Si può quindi assumere che la riduzione di incidenza e mortalità associata all'esecuzione del test si mantenga oltre 12 anni (4,9). Non si è osservato alcun incremento dell'efficacia dello screening nel trial Americano (4,9) dove la sigmoidoscopia è stata ripetuta ad un intervallo di 3-5 anni. Un singolo passaggio di screening potrebbe offrire una protezione sufficiente anche per tutta la vita.

QUAL È L'INTERVALLO DI ETÀ IN CUI È RACCOMANDABILE SOTTOPORSI A SCREENING?

Non sono disponibili dati derivati dagli studi sperimentali relativamente all'intervallo di età ottimale per l'offerta del gFOBT. Negli studi sperimentali sono state arruolate persone di età compresa tra 45 e 80 anni. Un solo trial ha riportato i risultati di un'analisi stratificata per età, a 19 anni di follow-up, mostrando un riduzione della mortalità per CCR solo nel gruppo di persone con età uguale o superiore a 60 anni. Uno studio italiano aveva in precedenza suggerito che lo screening al di sotto dei 50 anni di età presenta un rapporto costo-efficacia sfavorevole (9). Non vi sono dati relativamente all'intervallo di età ottimale per l'offerta del FIT. In Italia la maggioranza dei programmi di popolazione invita persone di età compresa tra 50 e 69 anni, ma vi sono programmi che hanno esteso l'invito anche alle persone di età compresa tra 70 e 74 anni. Non sono state osservate differenze significative per età nell'effetto della sigmoidoscopia in relazione alla riduzione di mortalità o di incidenza di CCR nei trial pubblicati (4). In tutti gli studi la sigmoidoscopia è stata offerta a partire dai 55 anni ietà. La strategia adottata dai programmi di popolazione attivati finora prevede l'offerta di un singolo test entro i 60 anni.

SONO INDICATI PROTOCOLLI DIVERSI PER DIVERSI LIVELLI DI RISCHIO INDIVIDUALE?

Il rischio di CCR è funzione del sesso, dell'età e della storia familiare e personale. La gestione di pazienti con diagnosi di sindromi ereditarie associate ad una aumentata suscettibilità per CCR (HNPCC, FAP, ecc), o di pazienti portatori di condizioni associate ad aumentato rischio di CCR, come IBD o pregressa asportazione di adenomi o CCR, non è oggetto della trattazione di questo capitolo.

Soggetti con una storia familiare di CCR, non classificabile come sindrome eredo-familiare, presentano comunque un aumentato rischio di CCR. Questo rischio è funzione del numero e del grado di parentela dei parenti affetti e dell'età di insorgenza del CCR nei parenti affetti, ma anche dell'età dell'individuo a rischio (13). Il differenziale di rischio tra questo gruppo e il gruppo delle persone con storia familiare negativa tende infatti a ridursi con l'età, in particolare dopo i 60 anni. In questo gruppo di soggetti a rischio moderatamente elevato, l'incidenza di CCR è molto bassa nelle fasce di età giovani, per cui anche un incremento relativamente consistente del rischio non costituisce di per sé una giustificazione per l'adozione di protocolli di sorveglianza intensiva, che comportano comunque rischi per il paziente. Mentre è sufficientemente documentata l'utilità di protocolli di sorveglianza intensiva con colonoscopia nei pazienti portatori di sindromi eredo-familiari (13), non sono disponibili studi sperimentali che documentino l'efficacia di specifiche indicazioni di sorveglianza per soggetti a rischio moderato. L'evidenza relativa alla storia naturale delle lesioni colo rettali in questi pazienti è scarsa e spesso di bassa qualità. Non vi sono evidenze di un beneficio addizionale di protocolli di sorveglianza endoscopica, rispetto agli interventi di screening offerti alla popolazione a rischio intermedio.

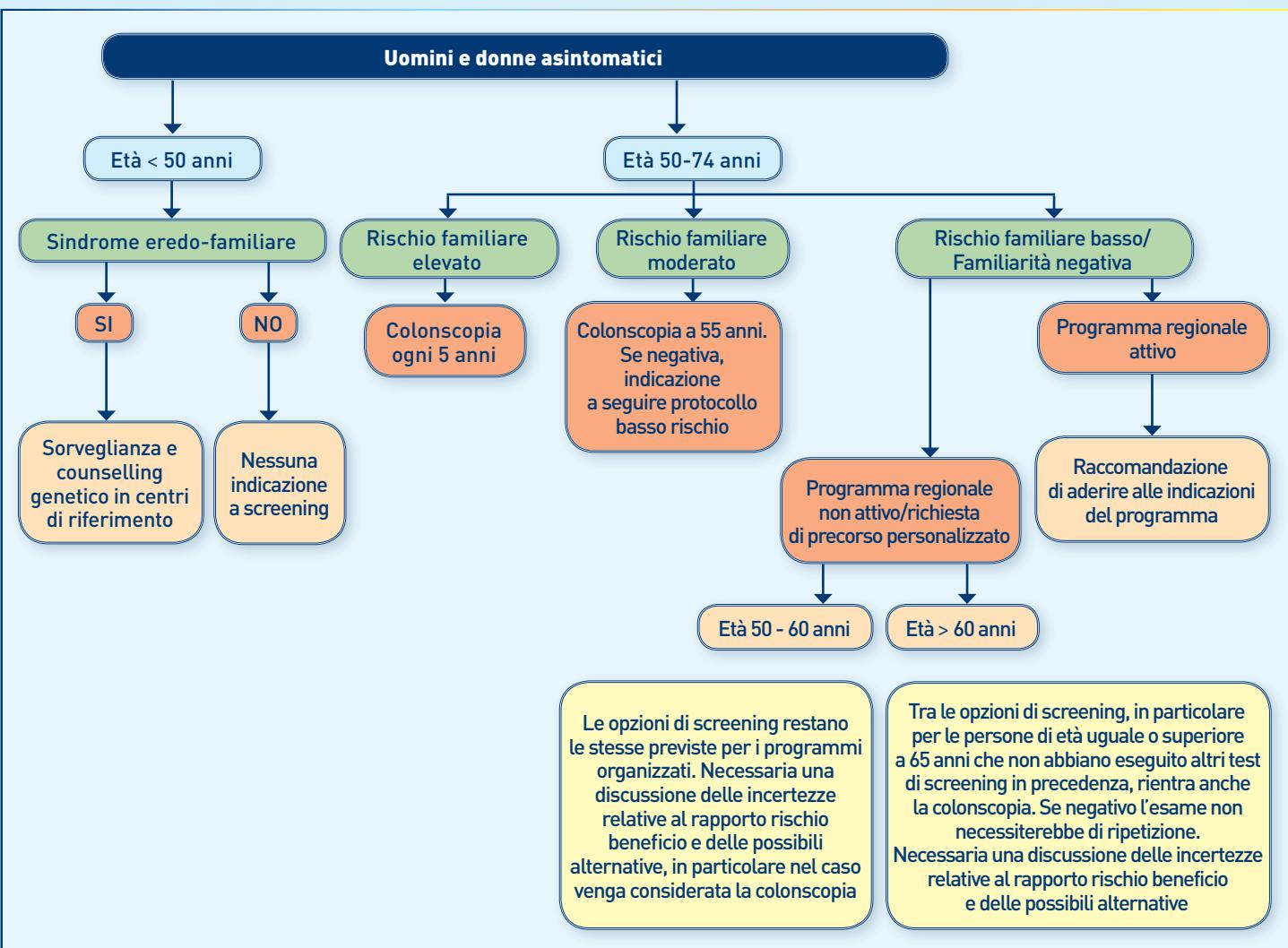
Le raccomandazioni delle linee guida, basate su studi osservazionali o consenso di esperti, sono quindi spesso contrastanti (13,14). Sulla base di una revisione dell'evi-

denza disponibile, condotta dal gruppo multidisciplinare incaricato di aggiornare le linee guida per lo screening e la sorveglianza dei soggetti a rischio moderato o elevato di cancro colo rettale della società britannica di gastroenterologia, all'interno del gruppo di soggetti con storia familiare positiva (circa il 9-10% della popolazione) è stato identificato un sottogruppo a rischio moderato-elevato, che rappresenta < 1% della popolazione, che potrebbe beneficiare di una sorveglianza con colonoscopia.

Si tratta di:

- ▶ soggetti con 3 o più familiari con CCR, o di due familiari con diagnosi di CCR prima dei 60 anni, tra loro in rapporto di parentela di primo grado e almeno uno familiare di I grado del soggetto (rischio familiare elevato), per cui viene indicata una sorveglianza con coloscopia ogni 5 anni tra i 50 e i 75 anni
- ▶ soggetti con un familiare di primo grado con diagnosi di CCR prima dei 50 anni o con due familiari di I grado con diagnosi di CCR dopo i 60 anni (rischio familiare intermedio), per cui viene indicata una colonoscopia all'età di 55 anni, seguita da sorveglianza nel caso di riscontro di lesioni a rischio, o da rinvio nel programma previsto per la popolazione a rischio intermedio.

Flow chart finale



La restante quota di soggetti con storia familiare positiva (rischio familiare basso), non classificabili nelle categorie precedenti, dovrebbe essere inserita nei programmi di popolazione. Le indicazioni delle linee guida della società americana (14) prevedono una sorveglianza con coloscopia ogni 5 anni a partire dai 40 anni per i soggetti con 1 familiare di I grado con CCR o adenoma diagnosticato prima di 60 anni, o 2 familiari di I grado con CCR o adenoma, indipendentemente dall'età alla diagnosi. Per i soggetti con 1 familiare di I grado con CCR o adenoma diagnosticato ad età uguale o superiore a 60 anni, o 2 familiari di II grado con CCR o un adenoma, indipendentemente dall'età alla diagnosi, viene indicata la stessa strategia di screening dei soggetti a rischio intermedio, a partire dai 40 anni.

In assenza di solide evidenze sperimentali, l'approccio delle linee guida britanniche, che tende a massimizzare il rapporto tra potenziali benefici e rischi, limitando la sorveglianza con colonoscopia ad un sottogruppo a prevalenza elevata, sembra più rispondente al contesto del nostro SSN.

È auspicabile che la valutazione del profilo di rischio dei soggetti con sospetto di sindrome ereditaria sia effettuato da parte di centri di riferimento multidisciplinari. In assenza di una struttura organizzativa che possa garantire la presa in carico dei soggetti a rischio aumentato per storia familiare positiva, questi dovrebbero comunque essere inseriti nei programmi di screening di popolazione attivi sul territorio di riferimento (1).

Il rischio familiare è una priorità?

L'evidenza disponibile (15) indica che le abitudini alimentari e il livello di attività fisica rappresentano fattori di rischio almeno altrettanto rilevanti della familiarità (di cui rappresentano verosimilmente una componente) e molto più diffusi. Interventi di promozione di uno stile di vita più sano presentano quindi un rapporto costo-efficacia molto favorevole e possono avere un impatto molto rilevante sul rischio di CCR sia a livello di popolazione che a livello individuale.

BIBLIOGRAFIA

1. von Karsa L, Patrick J, Segnan N. Eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Publication Office of the European Union. Luxembourg 2010.
2. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007;1.
3. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, Castiglione G et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2013 Sep 3. doi:pii: S1590-8658(13)00280-6.
4. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001352.
5. Senore C, Ederle A, Benazzato L, Arrigoni A et al. Offering people a choice for colorectal cancer screening. *Gut* 2013;62(5):735-40.
6. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9.
7. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2664-9.
8. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A et al; SCORE3 Working Group-Italy. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132(7):2304-12.
9. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(11):1488-500.
10. Whitlock EP, Lin J, Liles E, Bell T et al. Eds. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review. Rockville (MD): agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Oct. Report No.: 08-05-05124-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses.
11. Senore C, Ederle A, Fantic A, Andreoni B et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen* 2011;18(3):128-34.
12. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Stocco FC et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut* 2011;944-9.
13. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59(5):666-89.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1570-95.
15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, and Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR 2007.

Corrispondenza

Carlo Senore

A.O.U. Città della Salute e della Scienza
S.C.D.O. Epidemiologia dei tumori
C.P.O. Piemonte
Corso Bramante, 88 - 10126 Torino
Tel. + 39 011 6333890
Fax + 39 011 6333861
e-mail: carlo.senore@cpo.it

Romano Sassatelli

U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
I.R.C.C.S. Arcispedale S. Maria Nuova
Viale Risorgimento, 80 - 42123 Reggio Emilia
Tel. + 39 0522 295713
Fax + 39 0522 295941
e-mail: sassatelli.romano@asmn.re.it