

Linee guida dello screening del cancro coloretale

■ Le nuove tecniche di screening del cancro coloretale (CCR) hanno condotto alla formulazione di nuove linee guida da parte di una commissione congiunta di varie società scientifiche (*American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, American College of Radiology*) e da parte dell'*US Preventive Services Task Force*. Nonostante queste linee guida siano state preparate con metodologie di revisione sistematica della letteratura simile, giungono a conclusioni differenti, in particolare, sul ruolo della colonscopia virtuale. Viceversa, c'è un accordo unanime tra le diverse linee guida sull'opportunità della ricerca del sangue occulto nelle feci con metodo immunochimico e della colonscopia.

■ The development of new tests for colorectal cancer screening has led to update guidelines. We will compare the new guidelines from the *American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, American College of Radiology* with those from the *US Preventive Services Task Force*. Despite such guidelines were prepared with the same methodology, they reached different conclusions, in particular on the role of virtual colonoscopy. On the other hand, both guidelines agreed on the efficacy of colonoscopy and faecal immunochemical test.

■ Parole chiave: cancro coloretale, screening, linee guida

■ Key words: colorectal cancer, screening, guidelines

Cesare Hassan
Angelo Zullo

U.O. di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Nuovo
Regina Margherita di Roma

Introduzione

L'avvento di nuove tecniche di screening del cancro coloretale (CCR) negli ultimi anni, associato alla persistente alta incidenza e mortalità da CCR, ha suscitato notevole interesse sull'approccio ottimale alla prevenzione di tale patologia. In particolare, l'approvazione da parte di *Medicare* del test immunochimico per la ricerca del sangue occulto, il progressivo miglioramento dell'accuratezza della colonscopia virtuale (CV) e l'ulteriore validazione della colonscopia in popolazioni a rischio standard ha ampliato le scelte di strategie di screening disponibili. Questa ricchezza di novità ha condotto le maggiori società scientifiche americane ad aggiornare le precedenti versioni delle linee guida sullo screening del CCR nei soggetti a rischio standard, cosicché, dopo più di 5 anni di silenzio, sono state pubblicate due *Position Statements* indipendenti con l'obiettivo di tradurre nella pratica clinica le conoscenze accumulate. La prima è frutto di una *joint-commission* tra l'*American Cancer Society*, l'*US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* e l'*American College of Radiology* (1), mentre la seconda è stata elaborata dall'*US Preventive Services Task Force* (2). Sorprendentemente, pur avendo seguito un disegno analogo, basato su una revisione sistematica della letteratura, le due linee guida giungono a conclusioni sostanzialmente differenti, lasciando ulteriore incertezza sull'ottimale approccio allo screening del CCR.

Tale discrepanza è dovuta, da un lato, a una differente interpretazione dei dati di letteratura tra i diversi Autori, dall'altra, a una carenza di dati diretti che abbiano correlato le nuove tecniche di screening con un'effettiva riduzione di incidenza o mortalità da CCR, impedendo conclusioni definitive sull'efficacia delle diverse opzioni. Scopo della presente revisione è di riassumere i criteri di ciascuna delle due *Position Statements* e le principali conclusioni.

Prima Position Statement

American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, American College of Radiology

A differenza delle precedenti versioni di tali linee guida, gli Autori hanno chiaramente distinto i test capaci di identificare sia il CCR sia i polipi adenomatosi, da quelli in grado di identificare primariamente solo i casi di CCR (**tabella 1**). Le opzioni accettate per la prevenzione del cancro coloretale sono endoscopiche (colonscopia e rettoscigmoidoscopia) e radiologiche (CV e clisma opaco), mentre quelle raccomandate primariamente per l'identificazione del cancro in fase precoce sono il sangue occulto al guaiaco ad alta sensibilità, il test immunochimico per la ricerca del sangue occulto e il test per la ricerca di mutazioni di oncogeni nelle feci. La scelta di tali opzioni è stata basata su un criterio di inclusione molto semplice: gli Autori hanno deciso di accettare solamente quei test capaci di identificare almeno il 50% dei canceri prevalenti e/o degli adenomi avanzati (≥ 10 mm o con displasia ad alto grado o ricca componente villosa). Gli Autori sono infatti partiti dall'assunto che c'è eccessiva incertezza sulla compliance dei soggetti a test ripetuti (compliance programmata), cosicché ogni test proponibile deve essere associato a una buona accuratezza,

anche quando proposto una sola volta nella vita. Circa la CV, gli Autori hanno ritenuto che lo studio multicentrico di comparazione CV-colonscopia ACRIN (recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (3) dove è stata dimostrata una sensibilità del 90% per lesioni >1 cm) costituisca una prova adeguata per un'accettazione di questa metodica tra le opzioni raccomandate. Tale decisione è in linea con la scelta di valutare i test principalmente in funzione della sensibilità, marginalizzando altre variabili come la specificità, i costi e gli aspetti legati ai rapporti rischio/beneficio o costo/efficacia. Proprio su considerazioni legate alla potenziale efficacia di tali strategie, gli Autori suggeriscono - per i pazienti tra i 50 e gli 80 anni - una ripetizione ogni 10 anni per la colonscopia e ogni 5 anni per la rettoscigmoidoscopia, la CV e il clisma opaco. I test del sangue occulto (immunochimico e al guaiaco ad alta sensibilità) vanno ripetuti annualmente.

Infine, per quanto non ufficializzato in una raccomandazione specifica, gli Autori sostengono fortemente la preferenza per i test endoscopici e radiologici capaci di prevenire l'incidenza del CCR rispetto a quelli efficaci solo nell'identificare il CCR precoce, come i test per la ricerca del sangue occulto.

Seconda Position Statement

US Preventive Services Task Force (USPSTF)

Gli Autori hanno eseguito una revisione sistematica degli articoli pubblicati dalla precedente *Position Statement* del 2002 per valutare l'opportunità di implementare i test che erano già stati adottati, cioè la colonscopia, la rettoscigmoidoscopia, il test per la ricerca del sangue occulto al guaiaco e la combinazione di questi ultimi due. Da notare che il clisma opaco era stato già escluso tra le opzioni raccomandabili nel 2002.

tab. 1: opzioni di screening del cancro coloretale raccomandate dalla Position Statement di American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, American College of Radiology per persone asintomatiche di età superiore a 50 anni a rischio non aumentato

Test che identificano sia i polipi adenomatosi sia il cancro

Rettoscigmoidoscopia ogni 5 anni
Colonscopia ogni 10 anni
Clisma a doppio contrasto ogni 5 anni
Colonscopia virtuale ogni 5 anni

Test che identificano primariamente il cancro

Ricerca annuale del sangue occulto fecale con test al guaiaco ad alta sensibilità
Ricerca annuale del sangue occulto fecale con test immunochimico
Ricerca di mutazioni del DNA con alta sensibilità per cancro (intervallo da definire)

**tab 2: opzioni di screening del cancro colo rettale raccomandate dalla Position Statement
US Preventive Services Task Force (USPSTF) per persone asintomatiche
di età superiore a 50 anni a rischio non aumentato**

Colonscopia ogni 10 anni
Rettosigmoidoscopia ogni 5 anni + ricerca annuale del sangue occulto fecale
Ricerca annuale del sangue occulto fecale con test al guaiaco
Ricerca annuale del sangue occulto fecale con test immunochimico

Tale revisione ha come obiettivo principale il livello di evidenza che associ una strategia di screening con l'efficacia in termini di riduzione di incidenza e mortalità da CCR. A differenza della *Position Statement* dell'*American Cancer Society*, non è stato dunque introdotto alcun cut-off di efficacia. Inoltre, gli Autori hanno valutato consensualmente altri aspetti di un programma di screening, come la semplicità, l'accettabilità, la sicurezza, la specificità e l'utilizzo della colonscopia nel *follow up* dei test non invasivi. A tal fine, è stata anche utilizzata una simulazione di un noto modello di costo-efficacia, concepito nell'*Erasmus Medical Center di Rotterdam*. Tale modello è stato anche usato per valutare quale fosse la migliore finestra di età in cui eseguire lo screening del CCR.

Secondo gli Autori c'è un'evidenza sufficiente per raccomandare le seguenti opzioni per lo screening del CCR (**tabella 2**): test per la ricerca del sangue occulto (guaiaco o immunochimico), rettosigmoidoscopia con test del sangue occulto e colonscopia. La frequenza di ripetizione deve essere annuale per il sangue occulto, quinquennale per la combinazione sigmoidoscopia e sangue occulto e decennale per la colonscopia. La finestra di screening, inoltre, deve essere limitata a 50-75 anni, in generale, e può essere estesa a 80 anni solo dopo una valutazione individuale del soggetto.

A differenza dell'altra *Position Statement*, gli esponenti della USPSTF non hanno dunque ritenuto adeguata l'evidenza a favore della CV, dei test genetici del sangue occulto e della rettosigmoidoscopia (senza sangue occulto), mentre hanno continuato a considerare raccomandabile il test al guaiaco, anche quando eseguito con l'Hemoccult. La decisione di non includere la CV è stata ampiamente motivata da parte degli Autori ed è stata basata sulle seguenti argomentazioni:

- il basso valore predittivo positivo mostrato dallo studio di ACRIN
- l'accettabilità
- il ruolo dei polipi <10 mm
- il rischio di cancro indotto da radiazioni
- i reperti extracolici.

Il basso valore predittivo positivo mostrato dallo studio di ACRIN

A differenza degli alti valori di specificità mostrati dalla CV in precedenti studi monocentrici condotti in centri dedicati, lo studio multicentrico ACRIN ha mostrato una specificità deludente. In particolare,

la specificità per i polipi >10 mm è apparsa essere dell'86%. Tenendo conto della bassa prevalenza di lesioni avanzate attesa in una popolazione asintomatica, il valore predittivo positivo è insoddisfacente. In particolare, quello per polipi >10 mm è di poco superiore al 20%. Questo significa che, circa 8 volte su 10, un paziente a cui è stato refertato un polipo >10 mm alla CV dovrà sottoporsi a una colonscopia negativa a causa dell'eccessiva frequenza di falsi positivi.

L'accettabilità

Pur non mettendo in discussione l'importanza dell'accettabilità nel determinare il successo di una tecnica di screening, gli Autori hanno voluto semplicemente mettere in rilievo come non vi sia alcuna evidenza in letteratura che suggerisca che la CV sia capace di aumentare l'accettabilità dello screening rispetto alla colonscopia. In realtà, gli studi che hanno comparato la tollerabilità dell'esame - che può essere considerato un surrogato dell'accettabilità - hanno portato a risultati contrastanti, mostrando a volte una maggiore tollerabilità per la colonscopia con sedazione, a volte per la CV senza sedazione. Da notare inoltre come al momento, pur essendo disponibili dei protocolli *prepress* per la CV, tali protocolli non siano mai stati validati in un ambito di screening.

Il ruolo dei polipi <10 mm

La CV - hanno infatti notato gli Autori - implica l'adozione di un *cut-off* per la successiva polipectomia a 5 mm. Inoltre ha, per i polipi di 6-9 mm, una sensibilità ridotta rispetto alla colonscopia. L'effetto combinato di tali fattori sulla capacità della CV di prevenire l'incidenza di cancro colorettale è, sempre secondo gli Autori, rilevante.

Il rischio di cancro indotto da radiazioni

Il pericolo di radiazioni ionizzanti è particolarmente rilevante quando una tecnica è proposta a persone asintomatiche a bassa prevalenza di neoplasia avanzata. Un recente studio di *Brenner* ha stimato un rischio *life-time* di cancro indotto da radiazioni dello 0.14% quando un soggetto si sottopone a una CV *full-dose*. Tale rischio dovrebbe comunque attenuarsi di almeno 10 volte, se il radiologo utilizza un protocollo *low-dose*, che è stato adottato nello studio ACRIN.

I reperti extracolici

Il 15-30% dei soggetti deve effettuare un *follow up* radiologico dopo una CV per l'identificazione di un reperto extracolico, che sfocia in una chirurgia maggiore per sospetto cancro o in un aneurisma dell'aorta addominale in un 3-4% dei casi. L'impatto in termini di costi, efficacia e *safety* di tali reperti extracolici è attualmente sconosciuta.

In definitiva, la mancata evidenza che la CV sia più accettabile della colonscopia, associata all'evidenza di costi nettamente maggiori per basso valore predittivo positivo e reperti extra-colici, e di minore efficacia per una subottimale sensibilità per polipi 6-9 mm, ha condotto la USPSTF a non aggiungere accanto alla colonscopia la CV, continuando a preferire l'uso della prima. Viceversa, sulla base di un ragionamento analogo, gli Autori hanno accettato il test immunochimico per la ricerca del sangue occulto, pur in assenza di studi che abbiano dimostrato una riduzione di mortalità con questa opzione. Tuttavia, gli Autori hanno ritenuto soddisfacenti gli studi di accuratezza che hanno evidenziato come il test immunochimico abbia una sensibilità nettamente superiore rispetto ai vecchi test al guaiaco, che erano stati a loro volta associati a una riduzione di mortalità per CCR. Inoltre, il modello di costo-efficacia da loro costruito ha chiaramente mostrato come, anche nella peggiore delle ipotesi, il test immunochimico sia conveniente rispetto al test al guaiaco, anche per il costo contenuto del kit.

Più sorprendente, infine, è stata la decisione di accettare la rettossigmoidoscopia solo quando associata al sangue occulto fecale. Benché l'aggiunta di quest'ultimo sia stata abbinata a un incremento di sensibilità della sigmoidoscopia per neoplasia avanzata, essa appare di difficile implementazione, tanto da non essere contemplata in nessuno degli studi randomizzati che stanno testando la validità delle rettossigmoidoscopia in un *setting* di screening.

Conclusioni

La diversità delle due linee guida risponde a una differente sensibilità con cui è stata valutata l'evidenza attuale. In particolare, l'American Cancer Society si è posta come obiettivo prioritario la riduzione dell'incidenza del CCR con qualsiasi mezzo, andando a enfatizzare il ruolo della sensibilità rispetto a tutte le altre variabili. Tale presa di posizione appare largamente giustificabile quando si tiene in conto il livello assolutamente insoddisfacente raggiunto dallo screening per CCR nei paesi occidentali. Al contrario, la posizione dell'USPSTF appare essere molto più complessa e articolata, anche se a tratti eccessivamente

distante dal mondo reale. In particolare, gli Autori hanno posto l'accento sulla specificità delle tecniche e sull'uso di risorse economiche ed endoscopiche, e sono stati molto prudenti nel non accettare incertezza dovuta a carenza di letteratura su temi specifici. Tuttavia, la completa esclusione delle tecniche radiologiche, l'analoga raccomandazione per test al guaiaco o immunochimico, e l'associazione rettoscopia con sangue occulto, appaiono complessivamente distanti dall'applicazione reale di queste tecniche.

Lo sconcerto provocato da questa disparità è, tuttavia, almeno in parte, compensato dal conforto suscitato dal convergere di queste linee guida su alcune raccomandazioni comuni. In particolare, la colonscopia e il test immunochimico per la ricerca del sangue occulto nelle feci appaiono essere tecniche accettate, al di là di ogni dubbio, da tutte le Società scientifiche, mostrando un favorevole profilo di efficacia, costo-efficacia e sicurezza. Tale raccomandazione costituisce un'importante vittoria per la colonscopia, specie se si tiene conto che i principali studi di validazione della colonscopia in un *setting* di screening risalgono a meno di dieci anni fa. Similmente importante appare la raccomandazione per il test immunochimico, quando si considera che lo screening attualmente in corso in molte regioni italiane è basato su questa metodica, laddove nazioni, tradizionalmente considerate più avanti, come l'Inghilterra e la Francia, sono ancora ferme al vecchio test al guaiaco. In conclusione, è verosimile pensare che colonscopia e test immunochimico giocheranno un ruolo preponderante nei prossimi 5-10 anni, in attesa di ulteriori evoluzioni da parte di tecnologie alternative, come la colonscopia virtuale o la capsula del colon.

Corrispondenza

Cesare Hassan
U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Nuovo Regina Margherita
Via Morosini 30 - 00153 Roma
Tel. + 39 06 58446608
Fax + 39 06 58446533
e-mail: cesareh@hotmail.com

Bibliografia essenziale

1. Levin B, Lieberman DA, McFarland B 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;134:1570-95.
2. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638-58.
3. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;359:1207-17.