



SERGIO CROTTA, GUIDO CASTIGLIONE\*, CRISTINA CERRATO, LODOVICA POZZI

Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Presidio Ospedaliero di Aosta

\*Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Istituto Scientifico della Regione Toscana, Firenze

## Aspetti critici nella conduzione degli screening del cancro coloretale mediante sangue occulto nelle feci

*Lo screening per il cancro coloretale (CCR) costituisce un complesso intervento di salute pubblica; molti organismi e società scientifiche ne consigliano una maggiore diffusione nella popolazione a rischio medio. Fra le varie metodiche la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) continua ad essere quella più applicata, nonostante l'enfasi attuale sullo screening endoscopico. Quattro studi randomizzati controllati col SOF, basati sull'Hemoccult II, un test al guaiaco, hanno mostrato una riduzione di mortalità dal 13% al 33% a seconda del disegno applicato. Il test è semplice ma poco sensibile e non specifico per l'emoglobina umana. Per aumentarne la sensibilità si è utilizzata la sua reidratazione o una sua modifica (Hemoccult-Sensa), con l'insorgenza di problemi di specificità. Un'ulteriore evoluzione nelle metodiche di ricerca del SOF ha portato ai test immuno-chimici, specifici per l'emoglobina umana e pertanto esenti da restrizioni dietetiche. In alcune versioni essi permettono una lettura parzialmente o totalmente automatizzata e presentano un migliore rapporto costo-efficacia rispetto ai test al guaiaco. Peraltro la scelta del test ideale resta ancora un problema aperto. Altre problematiche nella conduzione degli screening per CCR, fra cui la frequenza di applicazione del test, vengono affrontate nell'articolo.*

*Screening program for CRC is a complex public health intervention, but available data suggest that it is now time to implement it. Screening by faecal occult blood testing (FOBT) is already realistic and feasible despite endoscopic alternative recently proposed. FOBT is based on the assumption that colorectal neoplasms usually bleed with some intensity and frequency, thus allowing for the early detection of CRC or adenomas. Several randomised controlled studies have demonstrated that screening by Hemoccult II, a guaiac-based FOBT, can reduce mortality from CRC by 13% to 33% depending on the study design. The test is very simple but it is poorly sensitive and non specific for human hemoglobin. Alternative ways of testing such as rehydration of the slides or the use of modified tests (Hemoccult-Sensa) increase sensitivity and readability but specificity of the test becomes a critical point. Immunochemical tests are specific for human hemoglobin, not requiring dietary restrictions, partially or fully automated in some versions. In some way they appear more cost effective than guaiac testing. Frequency of testing and overall organization of the screening program for CRC are discussed as well.*

**Parole chiave:** cancro coloretale, test sangue occulto fecale, screening di popolazione

**Key words:** colorectal cancer, faecal occult blood test, mass screening

### INTRODUZIONE

Il carcinoma coloretale (CCR) è una delle neoplasie più frequenti per incidenza e mortalità nei Paesi industrializzati. Zanetti riportava nel 1992 in Italia approssimativamente 30.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno e 16.000 i morti per questa neoplasia. L'incidenza del CCR è globalmente in crescita (1). Il 90% dei casi diagnosticati su base clinica, localizzati soprattutto nel sigma e nel retto, riguarda individui sopra i 55 anni (2). La sopravvivenza a 5 anni dipende dallo stadio al momen-

to della diagnosi; infatti è del 90% quando la malattia è limitata alla parete intestinale, scende al 35-60% in caso di coinvolgimento dei linfonodi regionali ed è meno del 10% in soggetti con malattia metastatica (3).

### STORIA NATURALE

Si ritiene oggi che la maggior parte dei carcinomi coloretali si sviluppi a partire da polipi adenomatosi, attraverso un processo "multistep" che coinvolge fattori

genetici e ambientali. Il tempo di trasformazione in cancro è stimato nell'ordine di 10 anni. Le maggiori conferme di questa teoria ci vengono dal "National Polyp Study", in cui 1418 pazienti sono stati seguiti dopo rimozione di tutti i polipi con un periodo medio di 5,9 anni. Solo 55 soggetti hanno sviluppato un polipo maligno (stadio A di Dukes), mentre nessun decesso è stato registrato in 8401 anni-persona di follow-up (4).

## FATTORI DI RISCHIO

Complessivamente, le condizioni note che conferiscono o si pensa possano conferire un alto rischio di sviluppare CCR (sindromi ereditarie, spiccata familiarità per CCR, pregressi adenomi o CCR, colite ulcerosa) consentono di individuare circa il 15-20% di tutti i casi incidenti di cancro.

La maggior parte della popolazione è costituita invece da soggetti a medio rischio in cui l'unico criterio di selezione disponibile per strategie di prevenzione è l'età, essendo la neoplasia rara al di sotto dei 50 anni.

## GLI SCREENING E LE STRATEGIE

Con il termine screening si intende un test, condotto con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, applicato sistematicamente ad una popolazione definita, volto ad individuare una malattia in una fase preclinica o precursori/indicatori della malattia. Esistono fondamentali differenze tra screening, diagnosi precoce e diagnosi tempestiva. Nello screening si opera su una popolazione asintomatica invitata attivamente a sottoporsi al test; nella diagnosi precoce si opera sul singolo individuo asintomatico che si sottopone ad un esame preventivo; la diagnosi tempestiva infine è quella che deve essere fatta sul soggetto che presenta un qualche sintomo che ha un certo livello di predittività per una malattia (5). Lo screening deve essere inteso come un processo complesso volto a determinare uno stato di salute. Di solito consta di un test di screening che suddivide i soggetti esaminati in positivi e negativi e da una serie di esami successivi di approfondimento per i soggetti risultati positivi. La positività del test di screening esprime la probabilità di essere portatore della malattia, essendo soggetta a false positività e false negatività. Le precondizioni affinché sia corretto effettuare uno screening di popolazione per una data malattia sono:

- che la patologia rappresenti un problema sanitario importante
- che esista una efficace terapia
- che sia disponibile un test sensibile e specifico, accettato dai pazienti e dai sanitari
- che lo screening presenti un corretto rapporto costo-efficacia

Lo screening del CCR risponde pienamente ai primi due

quesiti mentre rimane aperto il problema dell'adeguatezza dei test da eseguire e dell'allocazione delle risorse rispetto ad altre priorità sanitarie.

Importante è definire il concetto di efficacia dello screening, cioè la capacità di migliorare la storia naturale della malattia. L'efficacia deve essere misurata mediante la diminuzione di frequenza della patologia oggetto dell'intervento (riduzione dell'incidenza) o della sua letalità (riduzione della mortalità). La valutazione di efficacia di uno screening può essere effettuata con metodi sperimentali e non sperimentali (o studi osservazionali). Il metodo sperimentale maggiormente affidabile è lo studio clinico randomizzato e controllato, in cui si comparano solitamente due popolazioni (braccio attivo e braccio di controllo), una sottoposta agli effetti di un intervento di screening e l'altra utilizzata come controllo, in termini di riduzione di incidenza e/o mortalità mediante l'utilizzo di un registro tumori o di un adeguato follow-up. Si tratta di studi molto lunghi e costosi, ma scevri da problemi di confondimento statistico.

Gli studi non sperimentali (studi di coorte, caso-controllo, di correlazione) hanno maggiori probabilità di essere affetti da distorsioni dovuti al confondimento, per cui non possono costituire da soli una prova certa di efficacia di un programma di screening.

## SCREENING DEL CARCINOMA COLO-RETTALE MEDIANTE RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

Lo screening per il cancro coloretale, nella popolazione a medio rischio, è oggi consigliato da molti organismi e società scientifiche. Per attuarlo sono state proposte negli anni diverse strategie quali la ricerca del sangue occulto fecale (SOF), la rettosigmoidoscopia da sola o associata al SOF, il clisma opaco a doppio contrasto e la colonscopia. Lo screening endoscopico, sebbene non suffragato al momento da studi randomizzati, si prospetta ai clinici come lo strumento che possa garantire il più elevato livello di protezione rispetto al rischio di morire per CCR (6-11). Tuttavia esistono numerosi problemi aperti quali la metodologia da utilizzare (sigmoidoscopia o colonscopia), la necessità di ripetizione (un solo esame nella vita o più di uno), gli standard di qualità, i costi e le possibili complicanze. Inoltre, quale che sia il modello proposto, lo screening endoscopico richiede un impegno delle strutture che solo poche realtà sono in grado di soddisfare pienamente.

La ricerca del SOF è stata quella storicamente più applicata e l'unica in cui esistano dimostrazioni dirette di efficacia basate su end point inoppugnabili, quali la riduzione di mortalità e d'incidenza del CCR.

### Lo screening mediante SOF poggia su alcuni postulati:

1. la validità ed il lungo periodo di sviluppo della sequenza adenoma-carcinoma
2. che gli adenomi ed i carcinomi presentino, durante la loro crescita, episodi ripetuti di sanguinamento



3. che sia possibile evidenziare nelle feci la presenza di sangue mediante test che garantiscano, insieme ad una adeguata sensibilità, una accettabile predittività per patologia neoplastica coloretale, anche in considerazione del fisiologico micro-sanguinamento del

sue modalità di sviluppo (reidratato o non reidratato), le modalità di esecuzione (differenti restrizioni dietetiche) e la compliance registrata che rendono conto dei diversi risultati in termini di efficacia (Tabella I).

Nel marzo 1999 (16) sono stati pubblicati altri risultati del Minnesota Study, basati su un intervallo di follow-

**Tabella I: Studi clinici randomizzati controllati mediante SOF (Hemoccult II) per CCR**

up	Periodo	Popolazione	Test	Restrizioni dietetiche	Periodicità	Compliance	% coioscopie	Riduzione mortalità	Follow-up
<b>Mandel USA</b>	76-91	Volontari 50-80aa	HO reidratato (82%)	24 ore	1 anno	Tutti 46% Almeno 1 90%	38%	- 33% incidenza - 20%	13 aa
<b>Mandel USA</b>	76-91	Volontari 50-80aa	HO reidratato (82%)	24 ore	2 anni	Tutti 58% Almeno 1 90%	28%	- 21% incidenza - 17%	18 aa
<b>Kronborg DK</b>	85-95	Popolazione generale 45-74 aa	HO non reidratato	3 giorni	2anni	Primo 67% Success. 90%	5%	- 18%	11aa
<b>Hardcastle UK</b>	85-96	Popolazione generale	HO non reidratato	Solo alla ripetizione	2 anni	Tutti 38% Almeno 1	4%	- 13%	11 aa

lume intestinale (0,5-1,5 cc/die) (12).

4. che l'esecuzione di una indagine endoscopica e/o radiologica del colon nei soggetti positivi, porti ad una riduzione di mortalità per CCR (per il maggior numero di diagnosi precoci di forme iniziali e pertanto curabili) e/o di incidenza (attraverso l'individuazione e l'exeresi degli adenomi colici, con interruzione della sequenza adenoma-carcinoma).

Il modello di screening mediante SOF è stato applicato prevalentemente su soggetti asintomatici, con rischio medio di CCR legato all'età, in genere dopo i 45-50 anni. Il test più utilizzato è stato quello basato sul metodo del guaiaco (Hemoccult II).

Avendo i primi programmi di screening un disegno non valutativo non sono risultati utili nel rilevare un eventuale effetto sulla mortalità e/o sull'incidenza del cancro nelle popolazioni studiate. Solo nel 1993 sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato su volontari (Minnesota Colon Cancer Control Study), che hanno dimostrato una riduzione del 33% della mortalità per CCR in soggetti sottoposti alla ricerca del sangue occulto con test al guaiaco annuale, sviluppato prevalentemente previa reidratazione dei campioni fecali (13).

Nel 1996 sono giunti a conclusione due trials randomizzati condotti in Danimarca e Gran Bretagna, che hanno valutato l'efficacia di un programma di screening basato sul test al guaiaco non reidratato biennale. Entrambi gli studi riportano una riduzione statisticamente significativa di mortalità nel braccio sottoposto a screening (14-15).

Esistono sostanziali diversità tra i tre studi, soprattutto per quanto riguarda il tipo di test utilizzato o meglio le

up più lungo, che hanno evidenziato una riduzione significativa della mortalità anche nel braccio biennale (21%); infine nel 2000 lo stesso programma di screening ha riportato una significativa riduzione nella incidenza del CCR vedi Tabella I (17).

In letteratura vengono poi riportati numerosi studi non randomizzati (caso-controllo) sull'impiego di test per la ricerca del sangue occulto fecale (18-24) che hanno dimostrato riduzioni di mortalità variabili tra 8 e 57% (Tabella II).

**Tabella II: Studi Caso-Controllo con SOF**

Studio	Paese	Odds ratios	95% C.I.
<b>Selby 1993</b>	USA	0.69	0.5-0.9
<b>Wahrendorf 1993</b>	Germania		
<b>Maschi</b>		0.92	Ns
<b>Femmine</b>		0.43	0.2-0.9
<b>Lazovich 1995</b>	USA	0.72	0.5-1.0
<b>Saito 1995</b>	Giappone	0.43	0.3-0.6
<b>Zappa 1997</b>	Italia	0.61	0.4-0.9
<b>Bertario 1999</b>	Italia	0.64	0.4-1.1
<b>Faivre 1999</b>	Francia	0.64	0.5-0.9



## I TEST PER LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE: ASPETTI CRITICI

Uno dei primi limiti dello screening con SOF è che il sanguinamento intestinale ha delle fluttuazioni temporali e quantitative, è distribuito in modo non omogeneo nelle feci e può dipendere dalle dimensioni della neoformazione; il test risulta più sensibile per i carcinomi che per i polipi; questi ultimi, soprattutto se di piccole dimensioni, non tendono a sanguinare o lo fanno raramente.

I problemi legati alla sensibilità e specificità dei test hanno portato negli anni allo sviluppo di varie metodiche ma a tutt'oggi è necessario fare i conti con limiti intrinseci, in particolare con l'aspecificità di un segno indiretto di possibile malattia intestinale quale il sanguinamento (esistono infatti svariate fonti emorragiche non neoplastiche nell'apparato digerente).

### TEST AL GUAIACO

Nei trial storici e nella maggioranza degli studi caso-controllo il test utilizzato è quello basato sul metodo del guaiaco (Hemoccult II). Il metodo sfrutta l'attività pseudo-perossidasi dell'emoglobina fecale con conversione colorimetrica del guaiaco, stabilizzato in soluzione alcolica, in presenza di emoglobina. La sua efficacia nel rilevare il sangue occulto dipende da vari fattori quali l'eventuale idratazione delle feci (aumento sensibilità), la quantità di emoglobina degradata durante lo stoccaggio o dalla flora fecale (diminuzione sensibilità), la presenza di sostanze interferenti (ac. ascorbico) o ad attività pseudo-perossidasi nel cibo (carni animali ed alcuni vegetali o frutta).

Per tali motivi, pur in presenza di una inoppugnabile evidenza di efficacia, l'efficienza del test al guaiaco è stata oggetto di numerose critiche. Infatti quando il test non viene reidratato presenta un tasso di positività basso (0,8%-2,4%) con un alto valore predittivo per CCR (5,6-17,7%) ma la sensibilità per cancro si aggira intorno al 50%. Quando invece, come nello studio del Minnesota, si è utilizzato il metodo della reidratazione per incrementare la sensibilità (salita così al 92%), si è riscontrato un incremento del tasso di positività (4,8%-9,8%) con una riduzione del valore predittivo (2,2%-4,2%) e caduta della specificità al 90% (25).

La conseguenza della reidratazione del test al guaiaco ha portato nel trial Minnesota ad accertamento colonoscopico, nell'arco dei 18 anni, il 38% dei partecipanti nel braccio annuale ed il 28% in quello biennale. I critici più severi hanno pertanto suggerito che una parte delle lesioni diagnosticate fosse evidenziata solo per il gran numero di approfondimenti eseguiti (26) e non per la capacità del test di selezionare soggetti ad alto rischio. Ulteriori valutazioni epidemiologiche e statistiche hanno dimostrato la parziale inconsistenza delle critiche (27). È indubbio comunque che l'elevato tasso di positività dell'Hemoccult reidratato crei importanti

problemi di organizzazione, costi e sicurezza in uno screening, avviando ad onerosi ed invasivi accertamenti di II livello (colonscopia) molti soggetti in buona salute. Gli eventi avversi legati all'endoscopia ( perforazione o emorragia), anche se non frequenti, sono comunque presenti e si sono verificati al tasso di 12/10.000 colonscopie nel Minnesota e 30/10.000 nello studio Goteborg (non pubblicato).

L'altro limite del test al guaiaco è legato alla sua non specificità per l'emoglobina umana, con rischio di positizzazione non solo da emoglobine diverse da quella umana (carni animali), ma anche da componenti alimentari vegetali con attività pseudo-perossidasi. Per tali motivi ai partecipanti allo screening sono richieste restrizioni dietetiche che possono contribuire a ridurre l'adesione al programma. Infine posso manifestarsi difficoltà di lettura, condizionate da una evidenza di positività spesso fugace e che si presta a differenti interpretazioni da parte di differenti operatori(28-32).

I pregi dell'Hemoccult restano quelli che ne hanno determinato la fortuna negli ultimi decenni: la relativa economicità dei kit e la pratica confezione delle slide, compatibile con l'utilizzo del mezzo postale.

Per superare i limiti dell'Hemoccult II sono state sviluppate altre variazioni del test al guaiaco. Fra queste l'Hemoccult Sensa, proposto all'inizio degli anni '80. Rispetto all'Hemoccult II questa versione presenta un'aumentata concentrazione di guaiaco nella soluzione di sviluppo. Ne risulta una maggiore stabilità che riduce così la soggettività della lettura e porta ad un aumento della sensibilità. Negli studi di validazione del test l'Hemoccult-Sensa comporta un incremento della Detection rate per CCR e adenomi rispetto a Hemoccult II (33-34). Tuttavia all'aumento di sensibilità si accompagna una significativa riduzione di specificità.

Recentemente sono stati proposti, dalla ditta produttrice, alcuni accorgimenti volti a ridurre l'importanza di una dieta restrittiva (36-37): non è peraltro chiaro in che modo essi influenzino la sensibilità del test.

Tabella III: Comparazione dei test al guaiaco e immunochimici

	Guaiaco	Immunochimici
Base Biochimica	attività perossidasi	emoglobina immunoreattiva
Composti individuati	<ul style="list-style-type: none"> <li>● emoglobine mioglobine</li> <li>● Eme (vari tipi)</li> <li>● perossidasi non emoglobiniche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● emoglobina umana</li> <li>● globina umana</li> </ul>
Effetto dieta	Si	No
Effetto farmaci sulla reazione	Si	No
Effetto farmaci interpretazione	Si	No



## TEST IMMUNOCHEMICI (TIC)

I test immunochimici si basano su una reazione specifica per l'emoglobina umana. Tale selettività permette di eliminare le false positività dovute a diverse sostanze (carni, vegetali o farmaci) ed evita il ricorso a diete restrittive. Il loro utilizzo rende possibile abbassare la soglia di positività all'emoglobina, con minori effetti sulla specificità da sanguinamenti non neoplastici: sono cioè molto specifici mantenendo livelli di elevata sensibilità. I TIC sono stati introdotti soprattutto in Giappone; ne esistono in commercio vari prodotti, basati su diverse tecnologie (35).

Fra le più utilizzate ricordiamo l'emoagglutinazione inversa passiva (EIP). In alcuni studi americani, questo metodo si è rivelato più sensibile dell'Hemoccult II, ma con un tasso di positività assai più basso dell'Hemoccult-Sensa (33-34): pertanto ha dimostrato un miglior bilancio specificità/sensibilità rispetto ai test al guaiaco.

Presso il CSPO di Firenze (Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica) il test, eseguito su una singola determinazione, ha rivelato una migliore sensibilità per cancro coloretale o per neoplasia ad alto rischio rispetto all'Hemoccult reidratato (38). Lo studio di valutazione costi/benefici ha evidenziato un minor costo per cancro o soggetto con adenomi ad alto rischio (39). Analoghi risultati sono stati ottenuti in Giappone nel confronto fra i costi di uno screening con EIP rispetto al guaiaco non reidratato (35). La tabella 3 mostra una comparazione dei test al guaiaco e degli immunochimici.

Un iniziale svantaggio dei TIC è stata la maggiore complessità delle metodiche di sviluppo, con necessità di una organizzazione di laboratorio. Il problema è stato progressivamente ovviato tramite la parziale automazione delle modalità di dispensazione e di lettura. Di questi avanzamenti tecnologici ha beneficiato un altro TIC, il metodo dell'agglutinazione su lattice. Il test è quantitativo (possibilità di scegliere il cut-off di positività) ed è completamente automatizzato; permette risparmi consistenti nel tempo/operatore ma, soprattutto, offre il vantaggio decisivo di garantire l'ottimale standardizzazione dei risultati e rigidi controlli di qualità sulla metodica (40-41). Nell'esperienza del centro di Firenze i risultati del test al lattice sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli dell'EIP, ad un cut-off di positività di 100 ng/ml di soluzione campione (40). I costi, specie nel caso del lattice utilizzato previa automazione, sono di poco superiori a quelli del guaiaco. Per tutti questi motivi vari tipi di TIC sono stati recentemente adottati per screening su larga scala sia in programmi regionali italiani (es.: programma della Regione Toscana) (42) che nazionali in altre parti del mondo Giappone (35) e Australia (comunicazione personale del dottor St. John DJB).

## RIPETIZIONE DELLO SCREENING

Bisogna considerare lo screening come un programma complesso, con una sua continuità e periodicità nel tempo. Analogamente a quanto avviene per il carcinoma

mammario e del collo dell'utero deve esistere un protocollo convalidato di richiamo dei soggetti risultati negativi al test. La periodicità dei controlli è legata a vari fattori quali la storia naturale della malattia, la sensibilità del test e considerazioni di efficienza (costi/benefici) (5). Tutti i trial randomizzati che hanno dimostrato l'efficacia del SOF avevano almeno uno dei bracci in cui veniva proposta la cadenza biennale del test di screening. Tuttavia nel braccio annuale dello studio Minnesota la riduzione di mortalità per CCR si è dimostrata superiore che nel braccio biennale. Dalla metanalisi dei 4 studi randomizzati controllati è emersa una riduzione significativa di mortalità per CCR del 16% nei partecipanti sottoposti a controllo biennale (RR 0,84, IC tra 0,77 e 0,93); quando il rischio relativo è stato adattato alla reale partecipazione allo screening la riduzione di mortalità è risultata del 23% (25). Si è posto pertanto il problema di quale fosse la frequenza ideale: quella annuale, che permette di ottenere buoni risultati a scapito di un forte consumo di risorse economiche ed organizzative o quella biennale, economicamente meno gravosa ma la cui protezione potrebbe non essere sufficiente? Non è semplice dare una risposta definitiva al quesito, essendo questa legata a vari fattori, in particolar modo alla compliance della popolazione all'invito ed al valore di sensibilità del test adottato.

Dati italiani, derivanti dall'esperienza fiorentina, indicano la necessità di effettuare uno screening annuale se si adotta il test al guaiaco, con possibilità della cadenza biennale se si utilizza un test immunochimico di adeguata sensibilità, che conferisca una sufficiente protezione della popolazione (43). La soluzione definitiva di questo importante problema peraltro rimane ancora aperta.

## ALTRI ASPETTI CRITICI DEGLI SCREENING CON SOF

Esistono numerose altre problematiche, oltre alla scelta del tipo di metodica, nella conduzione degli screening mediante SOF. Esse sono tipiche della fase attuativa ed in parte comuni quelle effettuate con altri test (rettosigmoidoscopia, colonscopia).

Fra queste l'efficienza della fase di definizione e di invito della popolazione bersaglio, allo scopo di massimizzare la compliance, elemento determinante nella riuscita del programma; la distribuzione del test (postale, medici di medicina generale, volontari, poliambulatori ecc); la spiegazione delle corrette modalità di raccolta del campione fecale e la sua l'adeguata conservazione; il timing e le modalità delle fasi analitiche di laboratorio; la percentuale di adesione dei soggetti risultati positivi ai successivi approfondimenti diagnostici; le possibili complicanze fisiche derivanti dagli accertamenti; lo stress psicologico dei falsi positivi e la pericolosa rassicurazione dei falsi negativi; la corretta e puntuale raccolta dei dati inerenti le varie tappe del programma ed i controlli di qualità di tutte le fasi ed altro ancora.



## CONCLUSIONI

Lo screening per il cancro coloretale nella popolazione a medio rischio è oggi consigliato da molti organismi e società scientifiche. Fra le varie metodiche la ricerca del sangue occulto nelle feci è quella storicamente più applicata e l'unica in cui esistono dimostrazioni dirette di efficacia. Pur di fronte alle nuove tendenze, che valutano con interesse l'adozione di screening basati su metodiche endoscopiche, in Italia e nel mondo si continuano ad utilizzare programmi imperniati sulla ricerca periodica del sangue occulto fecale.

La scelta del tipo di test non è semplice, non esistendo quello ideale.

Si devono tenere presente le seguenti considerazioni, che emergono dai dati di letteratura:

1. Hemoccult II è supportato da una ampia messe di studi che ne provano efficienza ed efficacia; è tuttora il test più diffuso negli USA; è poco costoso; ha i limiti della bassa sensibilità se non reidratato e della bassa specificità se reidratato; la lettura del test pone problemi di soggettività di interpretazione e non è immune da interferenze da farmaci e dieta.
2. Hemoccult Sensa è più sensibile di Hemoccult II; è considerato il test al guaiaco di scelta dal Comitato WHO (World Health Organization) e dall'OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) (44). Presenta i limiti di un'alta positività al test (rischio di molte colonscopie!) e della suscettibilità alle carni rosse, tanto da essere poco consigliato nei Paesi in cui vi sia un forte consumo di tale alimento. Ha maggiore stabilità ed oggettività di interpretazione rispetto ad Hemoccult II.
3. I test immuno-chimici hanno un miglior rapporto fra sensibilità e specificità e di conseguenza il miglior rapporto costo/efficacia; sono più selettivi per il sanguinamento colico e non vengono influenzati da dieta e farmaci; alcuni di essi prevedono l'automatizzazione delle fasi di sviluppo, con cut-off quantitativo. Garantiscono la possibilità di rigorosi controlli di qualità per una ottimale standardizzazione dei risultati. Pur essendo un poco più costosi e meno studiati, risultano, per molti versi, preferibili rispetto ai test al guaiaco.

Numerose altre problematiche devono essere affrontate e risolte per condurre in porto con successo uno screening per CCR. Un programma di salute pubblica che si prefigga di modificare la storia naturale di una patologia frequente e letale non può che essere complesso, costoso e di difficile conduzione. Peraltro esperienze recenti (45) ne dimostrano la fattibilità nel nostro territorio anche da parte di centri non specializzati, purchè venga adottato un adeguato disegno e mantenuto un rigoroso controllo di qualità su tutte le fasi del processo.

## Corrispondenza :

Sergio Crotta,  
Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,  
Ospedale Beauregard,  
Via Vaccari, 5 - 11100 Aosta  
Tel. 0165545513/29  
Fax 0165545508  
e-mail: crotta.sergio@uslaosta.com

## BIBLIOGRAFIA

1. ZANETTI R ET AL. Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri tumori 1983- 1987. Lega Italiana per la lotta contro i Tumori -Torino 1992.
2. WINAWER SJ ET AL. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1987; 112:594-642
3. PONZ DE LEON ET AL. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A population-based study. *Cancer* 1992; 69:826-35
4. WINAWER SJ ET AL. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-06
5. GIORGI D, ZAPPA M. Screening, aspetti metodologici e valutativi. In: Ciatto S. (Editor). *Screening in Medicina*. Roma. Il Pensiero Scientifico Editore, 1996. Pag 1-35
6. MULLER A ET AL. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123 : 904-10
7. SELBY JV ET AL. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:653-57
8. NEWCOMB PA ET AL. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:572-75
9. ATKIN WS ET AL. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 34:736-40
10. LIEBERMANN DA, WEISS GW, BOND JH, AHNEN DJ, GAREWAL H, CHEJEC G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:162-8
11. IMPERIALE TF, WAGNER DR, LIN CY, LARKIN GN, ROGGE JD, RANSOHOFF DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346:1781-5
12. AHLQUIST DA, MCGILL DB, SCHWARTZ S, TAYLOR WF, OWEN RA. Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant. *N Engl J Med* 1985; 312:1422-8.
13. MANDEL JS ET AL. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71
14. KRONBORG O ET AL. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996; 348 :1467-71
15. HARDCASTLE JD ET AL. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-77



16. **MANDEL JS ET AL.** Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 3:434-37
17. **MANDEL JS, CHURCH TR, BOND JH, ET AL.** The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1603-7
18. **SELBY JV ET AL.** Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 1-6
19. **WAHRENDORF J ET AL.** Effectiveness of colorectal cancer screening: result from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 221-27
20. **LAZOVICH D ET AL.** A case-control study to evaluate efficacy of screening with faecal occult blood. *J Med Screening* 1995; 2 : 84-89
21. **ZAPPA M, CASTIGLIONE G, ET AL.** Effect of faecal occult blood testing on colorectal cancer mortality. Results of a population-based case-control study in the district of Florence. *Int J Cancer* 1997; 73:208-210
22. **SAITO H ET AL.** Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by faecal occult blood screening with immunochemical Hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61:465-69
23. **FAIVRE J, TAZI MA, EL MRINI T, ET AL.** Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79:680-683.
24. **BERTARIO L, RUSSO A, CROSIGNANI P, ET AL.** Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *European Journal of Cancer* 1999; 35:973-7
25. **TOWLER B, IRWIG L, GLASZIOU P, KEWENTER J, WELLER D, SILAGY C:** A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *BMJ* 1998; 317:559-565
26. **LANG CA, RANSOHOFF DF.** Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy.? *JAMA* 1994; 271:1011-3.
27. **EDERER F, CHURCH TR, MANDEL JS.** Fecal occult blood screening in the Minnesota Study: role of chance detection of lesions. *JNCI* 1997; 89: 1423-8.
28. **RANSOHOFF D, LANG CA.** Clinical guidelines: Part 1. Suggested technique for fecal occult blood testing and interpretation in colorectal cancer screening. *Clinical Guidelines Ann Intern Med* 1997; 126:808-22.
29. **YOUNG GP, MACRAE FA, St JOHN DJB.** Clinical methods for early detection: Basis, use, and evaluation. In Young GP, Rozen P, Levin B, eds. *Prevention and early detection of colorectal cancer.* London, W.B. Saunders Company 1996:241-70.
30. **SINATRA M, St JOHN DJB, YOUNG DS.** Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999;45:123-6
31. **PETTY MT,, DEACON MC, ALEXEYEFF MA.** Readability and sensitivity of a new faecal occult blood test in a hospital ward environment. *Med J Aust* 1992; 156:420-3
32. **CASTIGLIONE G, SALA P; CIATTO S, GRAZZINI G, MAZZOTTA A, ROSSETTI C; SPINELLI P, BERTARIO.** Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3:399-405,
33. **PETRELLI N, MICHALEK AM, FREEDMAN A ET AL.** Immunochemical vs guaiac occult blood stool test: results of a community-based screening program. *Surgical Oncology* 1994: 3:27-36.
34. **ALLISON JE, TEKAMA IS, RANSOM LJ, ADRIAN AL A.** Comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334:155-159.
35. **SAITO H, YOSHIDA Y. MASS SCREENING: JAPANESE PERSPECTIVE.** IN: **YOUNG G.P., ROZEN P, LEVIN B. (EDITORS),** *Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer.* London, W.B. Saunders Company, 1996, 301-311
36. **ROZEN P, KNAAMI J, SAMUEL Z.** Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:2064-71
37. **ROZEN P, KNAAMI J, SAMUEL Z .** Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test within an endoscopy study. *Cancer* 2000; 89:46-52
38. **CASTIGLIONE G ET AL.** Immunochemical vs guaiac faecal occult blood testing in population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 141-44
39. **CASTIGLIONE G, ZAPPA M, GRAZZINI G, ET AL.** Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. *Journal of Medical Screening* 1997; 4:142-6.
40. **CASTIGLIONE G, GRAZZINI G, MICCINESI G, RIBECA T, SANI C, TURCO P, ZAPPA M.** Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen*, 9(3):99-103, 2002.
41. **YAMAMOTO Y, HINO M, MINAMI Y, ET AL.** Quantitative assay for fecal Hemoglobin using an occult blood autoimmunoanalyser (OC-Sensor ©). *The Journal of Clinical Laboratory Instruments and Reagents* 1990; 13:683-689.
42. **ZAPPA M, GRAZZINI G., VISIOLI C.B.** I programmi di screening coloretale. In: I programmi di screening della Regione Toscana. Terzo Rapporto annuale.. Risultati e attività di ricerca (dati 2001). 2002, pg 30-39.
43. **ZAPPA M, CASTIGLIONE G, PACI E, GRAZZINI G, RUBECA T, TURCO P, CROCETTI E, CIATTO S.** Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience. *Int J Cancer*, 92:151-154, 2001.
44. **YOUNG GP, St JOHN DJ, WINAWER SJ, ROZEN P.** WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10):2499-507.
45. **CROTTA S, CASTIGLIONE G, GRAZZINI G, VALLE F, MOSCONI S, ROSSET R.** Screening for colorectal cancer by immunochemical faecal occult blood testing: results in a Northern Italian community. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press)