

# L'organizzazione dello screening del carcinoma del colon-retto in Italia

Iniziative Formative

> educazione permanente

■ Sono in fase di esecuzione, in varie Regioni italiane, dei programmi di screening per il carcinoma del colon-retto (CCR), sia con la ricerca del sangue occulto fecale che mediante la rettosigmoidoscopia. L'articolo ne analizza le articolate modalità organizzative, ponendo l'accento sui vari punti critici fra cui gli indicatori di programma e gli esami endoscopici. Il momento endoscopico, per la sua fondamentale importanza all'interno dello screening del CCR, deve essere di elevata qualità professionale e necessita di una corretta collocazione organizzativa.

■ In several Italian Regions colorectal cancer screening programmes by faecal occult blood test or by flexible sigmoidoscopy are ongoing or scheduled to start in the next future. This paper presents the organizational modalities of the Italian screening programmes, focusing on their critical aspects such as quality indicators and endoscopic assessment phase. Colonoscopy has a crucial role in a colorectal cancer screening, therefore a quality control process and a well organized management of this phase is mandatory.

■ **Parole chiave:** screening carcinoma colo-retto, sangue occulto feci, rettosigmoidoscopia, colonscopia

■ **Key words:** colorectal cancer screening, faecal occult blood, sigmoidoscopy, colonoscopy

- Sergio Crotta
- Grazia Grazzini
- Paola Mantellini
- Carlo Senore
- Manuel Zorzi
  
- U. O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Presidio Ospedaliero di Aosta
- CSPO, Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica di Firenze
- CPO Piemonte di Torino
- Istituto Oncologico Veneto di Padova

## Introduzione

Il carcinoma del colon-retto (CCR) costituisce un importante problema di salute pubblica che, per la sua alta frequenza e la sua storia naturale (sequenza adenoma-carcinoma con un *dwelling time* di molti anni), rappresenta il candidato ideale per uno screening di popolazione. Gli obiettivi dello screening sono quelli di cambiare la storia naturale della malattia in senso positivo (riduzione dell'incidenza e della mortalità). Una sua caratteristica peculiare è quella di essere una "medicina dei sani", in quanto si rivolge a intere popolazioni costituite da persone asintomatiche, verso le quali la struttura sanitaria agisce per prima, tramite un invito alla partecipazione. Per tali motivi un programma di screening deve avere evidenze che i benefici siano superiori agli effetti negativi (falsi negativi, falsi positivi, fastidio o danni legati alla somministrazione del test o degli approfondimenti, ansia per l'esito). Per ridurre al minimo questi effetti indesiderati è necessario un monitoraggio del programma appropriato e sistematico.

In Italia lo screening per il carcinoma del colon-retto sta conoscendo, in questi ultimi anni, una fase di diffusione progressiva (1). Il Ministero della Salute (Direzione generale della prevenzione) ha recentemente ema-

nato un documento di indirizzo concernente gli screening oncologici (2), che costituisce un importante punto di riferimento per l'implementazione dei programmi sul territorio nazionale.

Per quanto concerne il tumore del colon-retto, le raccomandazioni ministeriali indicano che test di screening di dimostrata *efficacia* sono:

- 1) la ricerca del sangue occulto fecale (SOF), da offrire con periodicità biennale a partire dai 50 anni e fino ai 70-74 anni
- 2) la rettoscopia (RSS) da effettuarsi tra i 58 e i 60 anni una volta nella vita o con una frequenza non inferiore ai 10 anni.

## Selezione della popolazione da invitare

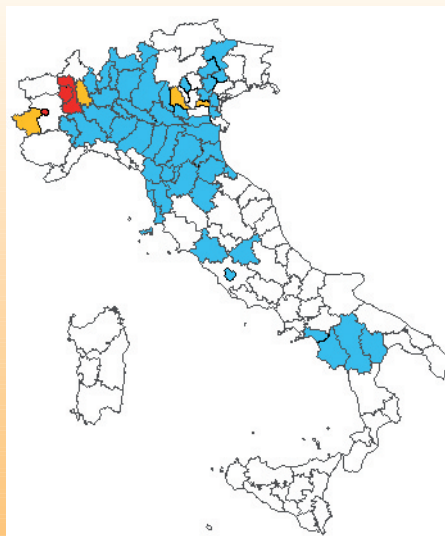
Una corretta stratificazione della popolazione in base a classi di età risulta essere uno dei determinanti dell'*efficacia dello screening*, a prescindere dal tipo di test. Sia che si utilizzi il SOF oppure la RSS si deve poter contare su una buona qualità di liste anagrafiche. Una parte dei programmi italiani effettua delle esclusioni prima dell'invito, per evitare di coinvolgere alcune categorie di persone (con precedenti di cancro o adenoma coloretale, SOF o colonscopia recente, familiarità, altro). Le esclusioni vengono fatte mediante incrocio dell'anagrafica con altre fonti (Registri tumori, Registri di patologia, SDO, archivi endoscopici) e/o con la collaborazione dei Medici di Medicina Generale (MMG), in base a criteri precedentemente condivisi.

## Lo screening del CCR mediante SOF

L'efficacia dello screening mediante la ricerca del sangue occulto fecale nel ridurre la mortalità per cancro coloretale è stata dimostrata da studi randomizzati che utilizzavano il tradizionale test al guaiaco (3). Un'analisi dettagliata dei vari tipi di test per il SOF, apparsa su questa rivista nel 2003, segnalava la validità delle metodiche immunologiche (4). Studi comparativi (5,6) hanno evidenziato un miglior rapporto sensibilità/specificità per cancro e adenomi avanzati della metodica immunochimica su un solo campionamento rispetto al tradizionale test al guaiaco. In base ai dati della survey svolta dall'Osservatorio Nazionale Screening e riferita all'anno 2005 (**figura 1**), in Italia sono 52 i programmi organizzati che utilizzano il SOF immunochimico come test di primo livello, localizzati soprattutto nel Nord e Centro Italia (1).

Lo schema del protocollo organizzativo di uno screening con SOF è riportato nella **figura 2**.

**fig. 1: test utilizzati per lo screening coloretale in Italia**



- SOF 50-69/70 anni
- RSS 58/60 anni
- RSS 58 + SOF 59-69 anni

Le persone (uomini e donne), che rientrano nella fascia di età indicata, vengono invitate con una lettera personale a ritirare il materiale necessario per effettuare il campionamento fecale. In una Regione è in fase di sperimentazione un modello organizzativo in cui il kit per il prelievo fecale viene spedito per via postale all'utente che, dopo la raccolta, lo restituisce con la stessa modalità. Usualmente le persone che non rispondono al primo invito vengono sollecitate nuovamente ad aderire, mediante lettera, entro un massimo di sei mesi.

La consegna del kit agli utenti viene svolta con modalità organizzative diverse a seconda dei programmi:

- presso i distretti sanitari o sedi comunali (da parte di operatori della ASL o da parte di volontari previamente addestrati);
- dal MMG nel suo ambulatorio;
- presso le farmacie, dagli stessi farmacisti.

La consegna del kit con appuntamento prefissato sembra essere la modalità più vantaggiosa in termini di *adesione*, sulla base delle evidenze emerse in studi randomizzati in altri programmi di screening (mammografico e citologico). Le lettere di invito sono firmate, in genere, dal medico di riferimento del programma o dal MMG. Quest'ultima modalità sembra essere premiante per quanto riguarda la partecipazione della popolazione (7).

Un'alta *adesione all'invito* è determinante affinché lo screening possa essere efficace. Secondo i dati della survey (1), per l'anno 2005 questo parametro si colloca

attorno al 47%, leggermente inferiore a quello registrato l'anno precedente (51,3%), verosimilmente per l'apporto di molti nuovi programmi in fase di consolidamento.

### Riconsegna, trasporto e conservazione dei campioni

La riconsegna dei campioni fecali da parte dei cittadini avviene in genere in sedi prescelte (farmacie, Comuni, poli-ambulatori, altro). Da queste sedi i campioni devono essere periodicamente trasportati al laboratorio, previo o meno stoccaggio temporaneo in ambiente refrigerato (4°C). La stabilità del test immunochimico più diffuso in Italia è di un massimo di 4 giorni a temperatura ambiente e di almeno 7 giorni in ambiente refrigerato.

### Aspetti di laboratorio

Come già esposto, tutti i programmi italiani utilizzano un test immunochimico (agglutinazione su lattice) su un solo campione fecale. Si tratta di un test specifico per l'emoglobina umana che non richiede restrizioni dietetiche. Esistono in commercio versioni automatizzate (raccomandabili) dotate di lettore dedicato o altre che utilizzano le normali strumentazioni di chimica clinica del laboratorio. La metodica è di tipo quantitativo e consente di stabilire il *cut off di positività* più adatto agli scopi del

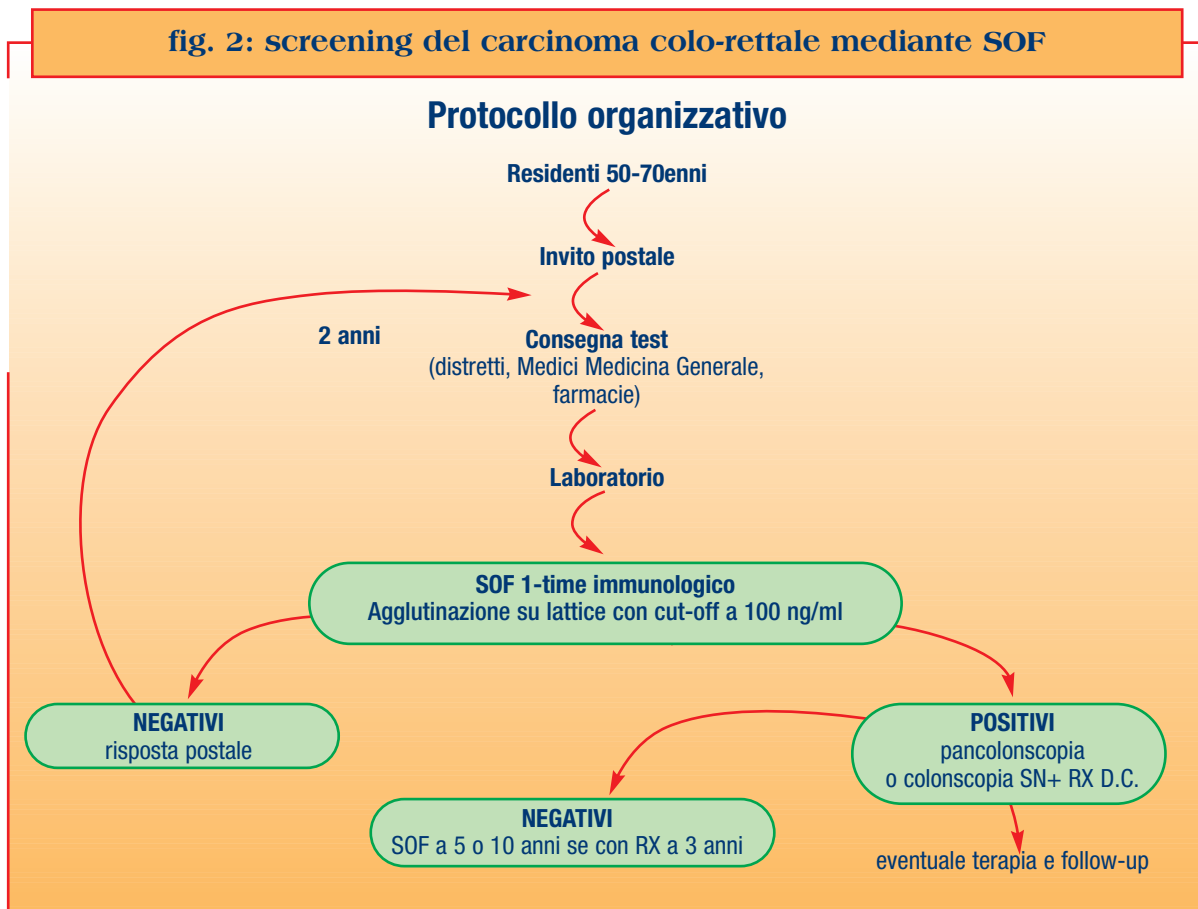
lo screening. Studi italiani hanno provvisoriamente fissato il cut off a 100 ng/ml di emoglobina fecale, livello che pare essere il migliore in termini di costo/beneficio (8). La metodica è sottoposta a controlli di qualità interni, mentre sono in fase di avanzata sperimentazione protocolli di VEQ (controllo di qualità esterno).

Il *tasso di positività* del test è uno dei più importanti indicatori del programma con SOF. Esso dipende sia dal rapporto sensibilità/specificità dell'esame che dalla prevalenza della patologia ricercata nella popolazione bersaglio. Dal tasso di positività derivano i carichi di esami di II livello, indotti dallo screening, sui servizi di Endoscopia digestiva. Secondo i dati della survey 2005, dei soggetti al primo esame di screening (con più alta prevalenza di malattia) sono risultati positivi il 5,8%, rispetto al 4,1% delle persone che avevano già effettuato un test in precedenza.

### Comunicazione dell'esito

Alle persone con *esito negativo* al SOF viene inviata una lettera di risposta, con il consiglio di ripetere il test ogni due anni. Sarà cura del programma invitare nuovamente la persona alla scadenza del periodo. Se l'*esito è positivo*, il protocollo di screening raccomanda di effettuare una colonscopia totale e, in caso

**fig. 2: screening del carcinoma colo-rettale mediante SOF**



di mancato completamento dell'indagine, di visualizzare la parte restante del viscere mediante radiografia a doppio contrasto del colon.

Nel momento in cui i pazienti positivi al SOF vengono contattati ed informati della necessità di ulteriori approfondimenti, deve essere posta particolare attenzione agli aspetti comunicativi, per contenere l'ansia indotta dal richiamo. Al termine del percorso il paziente riceve un referto contenente le conclusioni diagnostiche, le eventuali terapie conservative effettuate assieme al consiglio per ulteriori controlli o terapie.

La *compliance all'approfondimento* è un altro elemento critico: infatti circa il 20% (19,1% in Italia nel 2005) delle persone positive al test non effettua alcun approfondimento (fenomeno da valutare con particolare attenzione dato l'alto valore predittivo positivo del test per neoplasia avanzata).

Uno dei molteplici determinanti della compliance all'approfondimento è rappresentato dal tempo di attesa tra un test risultato positivo e la data di effettuazione della colonscopia. Tempi superiori a 30 giorni sono sconsigliati per il carico di ansia indotto dall'attesa, che porta a comprensibili "fughe" dei pazienti dal programma di screening.

## Lo screening del CCR mediante RSS

Le raccomandazioni ministeriali indicano la retto-sigmoidoscopia come altro test di documentata efficacia nello screening del CCR. Esiste un robusto razionale a convalida di tale indicazione:

- 1) la maggior parte di cancro o polipi è localizzata nel retto-sigma
- 2) nella popolazione in età di screening nel retto-sigma sono localizzati all'incirca il 65-70% di cancro
- 3) la presenza di cancro o un polipo al retto-sigma aumenta la probabilità di cancro o polipi anche al colon destro, rilevabili tramite successiva colonscopia totale (9).

Le stime basate sui dati disponibili concordano nell'indicare che una RSS, seguita da colonscopia totale, in caso di riscontro di *adenoma distale*, permetterebbe di identificare circa il 70% delle *lesioni avanzate* prevalenti (10). Sulla base dell'esperienza dello studio dimostrativo di confronto tra diverse strategie di screening, condotto in 5 centri italiani (11), la RSS viene attualmente proposta come test di screening in Piemonte, dove il programma è stato attivato in 4 dipartimenti interaziendali, ed in Veneto in due ULSS (Verona e Pa-

dova) (figura 1). Vengono descritte qui di seguito con maggiore dettaglio le fasi organizzative dei programmi.

### Invito

Le persone ricevono una lettera d'invito personale contenente l'offerta di un appuntamento prefissato da confermare. È previsto il coinvolgimento del MMG il cui intervento, in analogia agli altri screening, dovrebbe aumentare la percentuale di adesione dei cittadini. I non aderenti al primo invito ne ricevono un secondo dopo 45 giorni.

La preparazione all'esame consiste in un singolo clistere, ritirato dai pazienti in farmacia o presso il medico di famiglia, auto-somministrato a casa due ore prima dell'esame.

### Esecuzione dell'esame

Nella rettosigmoidoscopia non viene di norma eseguita sedazione.

L'obiettivo è quello di ottenere un esame completo con raggiungimento del passaggio discendente/sigma. In caso di mancato completamento vanno indicate le motivazioni e il punto raggiunto. Se tecnicamente possibile ed in assenza di controindicazioni, l'asportazione dei polipi deve essere eseguita, per le lesioni di dimensioni inferiori a 10 mm, durante l'indagine che li ha diagnosticati, senza preventiva determinazione dei parametri emo-coagulativi.

Vengono inviati in colonscopia totale i soggetti con una *lesione distale ad alto rischio*, (3 o più adenomi, almeno un adenoma con displasia di alto grado o componente villosa >20% o un polipo di diametro  $\geq 10$  mm).

### Comunicazione dell'esito

Gli assistiti con *esito negativo* ricevono al termine dell'esame una lettera di risposta in cui è indicata l'estensione raggiunta dall'esame e la negatività del test.

Nel caso di *esito non negativo*, a seconda della motivazione, saranno seguite le seguenti procedure:

- 1) *preparazione inadeguata, con o senza presenza di polipi, oppure impossibile eseguire l'esame per preparazione insufficiente:*  
assegnazione di un nuovo appuntamento, con indicazione delle procedure da seguire per la preparazione e consegna del materiale per la stessa (clisma o altro prodotto quando indicato dal centro di endoscopia)
- 2) *asportazione di polipi:*  
indicazioni per il ritiro del referto
- 3) *indicazione immediata alla colonscopia:*  
assegnazione di un appuntamento e consegna del materiale per la preparazione.

## La colonscopia come approfondimento diagnostico nei due screening

È raccomandabile che al momento del contatto con il soggetto positivo al SOF si possa contestualmente fissare un appuntamento per l'esecuzione della colonscopia e che siano previste sessioni ambulatoriali dedicate. Lo stesso vale per i casi di approfondimento che scaturiscono dallo screening con RSS. La persona va correttamente informata per quanto riguarda i vantaggi, ma anche i possibili rischi e limiti della procedura. L'efficacia della colonscopia nel ridurre l'incidenza del cancro del colon-retto dipende dall'adeguata esplorazione dell'intero viscere. In una recente survey di circa 13.000 colonscopie routinarie, eseguite in 308 centri nazionali, la qualità della preparazione e l'utilizzo della sedazione erano i determinanti maggiori di raggiungimento del cieco, avvenuto nel 81% dei casi (12). Dai riscontri della survey 2005, il dato medio italiano per questo indicatore, in corso di screening, si colloca intorno al 91% circa ed è sicuramente accettabile (1).

La **tabella 1** riporta gli indicatori di qualità della colonscopia, recentemente proposti dall'ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) congiuntamente all'ACG (American College of Gastroenterology) (13). Qualora si riscontrino dei polipi ne va effettuata l'asportazione contestuale, per evitare i disagi della ripetizione della procedura alla persona ed ulteriori cari-

chi di lavoro per i servizi. A questo proposito è da sottolineare che circa il 50% degli esami endoscopici, a seguito di sangue occulto fecale positivo, presenta aspetti terapeutici, contro un 25% delle sessioni routinarie. Infatti, nei soggetti al primo esame di screening (SOF), il *valore predittivo positivo* del test per cancro e adenoma avanzato è pari a circa il 40%, a cui va aggiunto il rilievo degli adenomi a basso rischio (1). Tutto ciò comporta evidenti conseguenze sulla tempistica di esecuzione della metodica e sui costi (anse da polipectomia, piastre, accessori per recupero polipi, istologia ecc.). Infine si rammenta che uno degli effetti indotti dallo screening è la generazione di una popolazione di soggetti in sorveglianza per adenomi o cancri, che graverà ulteriormente sui centri endoscopici negli anni successivi. Vanno pertanto stabiliti ed osservati rigorosi criteri di follow up (13), per evitare esami inutilmente ravvicinati.

Altri indicatori fondamentali di questa fase sono l'*accettabilità percepita* dai pazienti (indagabile con questionari), la frequenza di *complicanze maggiori e minori*, che devono essere registrate come anche la percentuale di *lesioni ad alto rischio*.

È necessaria inoltre una stretta collaborazione tra endoscopisti e patologi che inizia da un corretto "handling" dei polipi. Il riscontro di un *adenoma cancerizzato* deve essere oggetto di una particolare attenzione: una stadiazione accurata permette di definire livelli differenti di rischio di diffusione ai linfonodi loco-regionali e di stratificare correttamente i pazienti, riducendo i rischi di over o under-treatment chirurgico.

**tab. 1: sommario degli indicatori di qualità proposti per la colonscopia**

INDICATORI PER LO SCREENING		GRADO DI RACCOMANDAZIONE
1	Indicazione appropriata	1C
2	Consenso informato documentato	3
3	Rispetto degli intervalli di sorveglianza proposti post polipectomia e post resezione per cancro	1A
4	Documentazione della qualità della preparazione intestinale	2C
5	Tasso di raggiungimento del cieco (meglio se documentato con foto)	1C
6	Rilievo degli adenomi in cittadini asintomatici in corso di screening (%)	1C
7	Tempo di estrazione dal cieco non inferiore a 6 min. (in assenza di patologia)	2C
8	Polipi peduncolati o sessili < 2 cm resecati in corso d'esame (o documentazione del motivo di non reseccabilità attuale)	3
9	Misurazione dell'incidenza di perforazione	2C
10	Misurazione dell'incidenza di emorragia	2C
11	Sanguinamento post-polipectomia trattato endoscopicamente	1C

Modificato e adattato da Rex (13)

## Indicatori per il monitoraggio dei programmi di screening

Nell'ambito del Gruppo italiano screening tumori coloretali (GISCoR) è in fase di elaborazione un "Manuale degli indicatori e standard per lo screening coloretale" che verrà prossimamente pubblicato. È possibile visualizzare una bozza del documento sul sito del GISCoR all'indirizzo:

<http://www.giscor.it/forum/forum.htm>

## Conclusioni

L'inserimento dei programmi di screening organizzato all'interno dei livelli essenziali di assistenza (LEA) obbliga le Regioni ad attivarli sui rispettivi territori. Per il carcinoma del colon-retto le raccomandazioni ministeriali indicano di adottare come test di I livello la ricerca del sangue occulto fecale (con periodicità biennale a partire dai 50 anni e fino ai 70-74 anni) o la rettoscopia (tra i 58 e i 60 anni una volta nella vita o con una frequenza non inferiore ai 10 anni). La crescente estensione dello screening in varie Regioni italiane ha permesso il consolidamento di notevoli esperienze reali "sul campo". Le complesse modalità organizzative devono tenere conto sia della convergenza ed interazione di diverse realtà professionali che del contesto socio-culturale e sanitario locale. È necessaria una costante sorveglianza di tutto il processo per garantire il raggiungimento di elevati livelli di efficienza ed efficacia. Il momento endoscopico, per la sua fondamentale importanza nello screening del CCR, deve trovare una corretta collocazione organizzativa e nel contempo rispondere a criteri di elevata qualità professionale.

### Corrispondenza

Sergio Crotta  
U.O. di Gastroenterologia  
ed Endoscopia Digestiva  
Ospedale Beauregard  
V. Vaccari 5 - 11100 Aosta  
Tel. +39 0165 545513  
Fax +39 0165 545508  
e-mail: [crotta.sergio@uslaosta.com](mailto:crotta.sergio@uslaosta.com)

## Bibliografia essenziale

1. Zorzi M, Falcini F, Ravaioli A. I dati di attività 2005 Convegno Nazionale GISCoR 2006 Bologna. Disponibile all'indirizzo URL [www.osservatorionazionale screening.it/](http://www.osservatorionazionale screening.it/)
2. **Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute, novembre 2006.**
3. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. **Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD001216.**
4. Crotta S, Castiglione G, Cerrato C, Pozzi L. Aspetti critici nella conduzione degli screening del cancro colo-rettale mediante sangue occulto nelle feci. *Giorn Ital End Dig* 2003;26:183-9.
5. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening". *New England Journal of Medicine*, 1996;334(3):155-9.
6. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, Ciatto S. Immunochemical vs. guaiac faecal occult blood tests in a population based screening programme for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 1996; 74(1):141-4.
7. Grazzini G, Castiglione G, Isu A, Mantellini P, Rubeca T, Sani C, Turco P, Zappa M. Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience. *Tumori*, 2000;86:384-8.
8. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca 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* 2002;9:99-103.
9. Lewis JD, Kimmie N, Hung KE et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy. A systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch. Intern Med* 2003;163:413-20.
10. **Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for CRC with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. NEJM 2001;345(8):555-60.**
11. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P, Zappa M and SCORE2 Working Group-Italy. **Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. J Natl Cancer Inst 2005;97:347-57.**
12. Radaelli F, Meucci G, Bartesaghi G, Minoli G and AIGO. Factors influencing the effectiveness of colonoscopy (Abstract) *Dig Liv Dis* 2006;38:OC3.1.6.
13. **Rex DK and ASGE/ACG. Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2006;63(4 Suppl):16-28.**