



CRISTIANO CROSTA, GIANCARLA FIORI, DAVIDE RAVIZZA, CRISTINA TROVATO
Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Screening nel cancro coloretale

Il carcinoma coloretale è la seconda causa di morte per tumore in entrambi i sessi in Italia. L'asportazione endoscopica degli adenomi, che sono lesioni precancerose, otterrebbe una riduzione dell'incidenza mentre la diagnosi endoscopica di carcinomi in stadio iniziale ridurrebbe drasticamente la mortalità. Questo sarebbe possibile diffondendo i test di screening su soggetti asintomatici a rischio per età o familiarità.

Colorectal is the second leading cause of cancer death in Italy well as in western countries. Diagnosis of early cancer and polypectomy of adenomas are feasible by colonoscopy and they are proven to be effective to improve the five years survival rate and to avoid the onset of cancer, respectively. Screening in asymptomatic population at risk for age or familiarity could greatly lower its incidence and mortality.

Parole chiave: screening, carcinoma coloretale

Key words: screening, colorectal cancer

INTRODUZIONE

Il carcinoma coloretale (CCR), è la seconda causa di morte per tumore in entrambi i sessi in Italia. L'Istituto Nazionale di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità riporta circa 19500 decessi nell'anno 1998 (1).

La maggior parte dei carcinomi si sviluppa da neoplasie benigne, gli adenomi, che hanno una prevalenza di circa il 25% nella popolazione di 50 anni e che aumenta con l'età sino al 60%. Gli adenomi di grosse dimensioni, villosi, sessili e con displasia grave hanno un alto rischio di cancerizzazione. L'incidenza globale di cancerizzazione di tutti gli adenomi è comunque bassa, di circa il 0,2-0,3% anno (2). Le morti per CCR, che sono ancor oggi più del 50% dei casi diagnosticati, si potrebbero ridurre con la diagnosi precoce. La neoplasia inizialmente invasiva (T1) ha una bassa probabilità di metastatizzare ed è curabile chirurgicamente nell'80% dei casi. La sequenza adenoma-carcinoma si compie in circa 10 anni. La colonscopia con polipectomia si è dimostrata in grado di ridurre mortalità e incidenza di CCR del 66-90% (3,4).

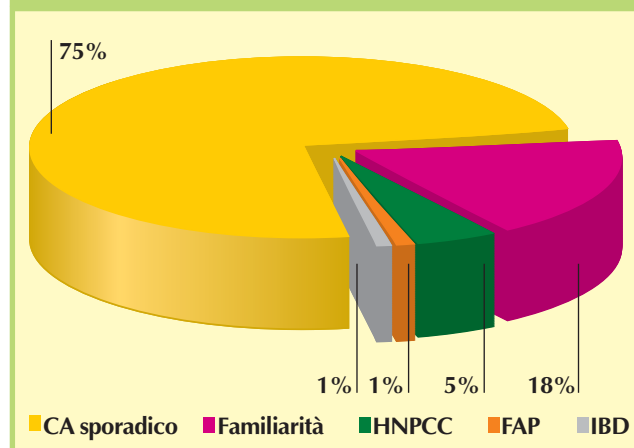
Lo screening del CCR soddisfa i criteri di efficacia degli screening oncologici di massa perché la neoplasia rappresenta un problema di sanità pubblica significativo e la sua storia naturale permette di diagnosticare lesioni premaligne o carcinomi iniziali. Il test di screening dovrebbe essere sensibile, sicuro e specifico, con una buona accettabilità da parte della popolazione ed avere un rapporto costo-efficacia favorevole. A differenza di altri screening per i quali il test specifico è uno, per il CCR se ne propongono diversi poiché non esiste finora un test semplice che identifichi con certezza adenomi o carcinomi iniziali.

Qualsiasi test di screening, di quelli attualmente proponibili avrebbe un rapporto costo-efficacia favorevole (5), ma per questa neoplasia lo screening è ancora poco diffuso anche nei paesi più avanzati (6).

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CCR

Tre quarti dei CCR sono sporadici e si manifestano in assenza di fattori di rischio, con un picco di incidenza nella sesta e settima decade di vita. Nel rimanente 25% si riconoscono dei fattori di rischio, tra i quali la familiarità appare il più rilevante (7) (Fig. 1).

Figura 1: CCR e fattori di rischio (7)





La familiarità deve essere ricercata per identificare l'entità del rischio individuale e riconoscere o sospettare sindromi ereditarie la cui trattazione esula dall'argomento dello screening (7).

TEST DI SCREENING

Linee guida emanate dalle Società Scientifiche di Gastroenterologia statunitensi e dalla American Cancer Society considerano test proponibili per lo screening la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), la rettossigmoidoscopia flessibile, la colonscopia totale ed il clisma a doppio contrasto con scadenze temporali consigliate a seconda della sensibilità e della specificità del test (8) (Tab. I).

Tabella I: Raccomandazioni per lo screening della popolazione sopra i 50 anni (8)

Opzioni:

Sangue occulto nelle feci annuale (FOBT)

Sigmoidoscopia flessibile ogni 5 anni

Colonscopia ogni 10 anni

Rx clisma opaco doppio contrasto ogni 5-10 anni

FOBT annuale + FS ogni 5 anni

Test del sangue occulto

Del FOBT si tratta ampiamente in un altro articolo della Rivista. Conviene qui ricordare che è l'unico test la cui efficacia nel ridurre la mortalità sia stata valutata in trial prospettici randomizzati (9), è semplice e poco costoso, ha una sensibilità elevata per i carcinomi, ma una specificità bassa. Il test ha scarsa sensibilità per gli adenomi (19-45%) e quindi avrebbe minore efficacia nel ridurre l'incidenza del carcinoma. Per essere efficace deve essere ripetuto con cadenza preferibilmente annuale o almeno biennale e l'adesione deve essere elevata (10). L'introduzione del test immunologico, che identifica la sola emoglobina umana, renderebbe più accettabile il test, eliminando le restrizioni dietetiche e aumentandone la specificità (11).

Rettossigmoidoscopia flessibile (RSS)

Due terzi dei carcinomi sono distali e un terzo dei carcinomi più prossimali sono associati ad adenomi del rettosigma. Il numero, le dimensioni e le caratteristiche istologiche degli adenomi sono variabili che incidono nella probabilità di diagnosticare lesioni neoplastiche nei tratti più prossimali. Adenomi multipli, superiori al centimetro, tubulovillosi o con displasia grave ne quadruplicherebbero il rischio (12).

La RSS rigida con polipectomia aveva già dimostrato di ridurre l'incidenza del cancro del retto del 60-80% (13,14). La RSS flessibile, completata con la colonsco-

pia quando si identifichino adenomi, ha dimostrato in uno studio caso-controllo, di ridurre l'incidenza del carcinoma del colon dell'80% (15).

L'applicabilità della RSS flessibile nei programmi di screening è in corso di valutazione in due studi randomizzati in Gran Bretagna e negli Stati Uniti, che hanno come endpoint la valutazione di riduzione della mortalità.

Dello studio inglese, condotto su circa 350000 soggetti, sono pubblicati i dati definitivi dell'arruolamento: tra i soggetti contattati per posta, il 55% si è dichiarato disponibile ma solo il 71% dei randomizzati si è sottoposto a RSS. La detection rate è stata dello 0,3% di carcinomi e del 12,% di adenomi.

Il 5% dei soggetti è stato sottoposto a colonscopia con detection rate dello 0,4% di carcinomi e del 18,8% di adenomi. Il 62% dei carcinomi erano allo stadio A di Dukes. Le complicanze sono state: 1/40000 RSS e 1/600 colonscopie (16).

La RSS è un esame semplice, relativamente ben tollerato, a basso costo e non necessita di sedazione. Un clisma pronto, praticato un ora prima dell'esame, è in grado di ottenere una buona pulizia in più dell'80% dei casi. Non è sempre garantito il raggiungimento del colon discendente (17).

Associazione di FOBT e RSS

L'associazione tra FOBT annuale, o biennale, e la RSS ogni 5-10 anni dovrebbe avere un'efficacia protettiva maggiore. Solo due studi randomizzati, numericamente insufficienti, dimostrano un vantaggio (18,19).

In un recente studio prospettico su soggetti, sia positivi che negativi al FOBT, sottoposti a colonscopia, l'associazione di FOBT e RSS non ha dimostrato differenze di efficacia rispetto alla sola RSS (20).

Colonscopia (CS)

La CS potrebbe essere il test gold standard data l'evidenza indiretta che la RSS con polipectomia è efficace e che adenomi distali non sono presenti in circa il 50% degli adenomi e nel 65% dei carcinomi del colon prossimali alla flessura splenica (21,22,23).

Purtroppo la CS è poco accettata per la fastidiosa preparazione intestinale e per la scarsa tollerabilità in assenza di sedazione. La completezza della CS è operatore dipendente, quindi estremamente variabile. I rischi della CS sono superiori a quelli della RSS anche se le complicanze sono per lo più correlate con la sedazione o la polipectomia. Da un recente studio statistico retrospettivo statunitense risulta un rischio di perforazione, per la CS, doppio rispetto alla RSS, anche se più basso per la CS di screening (<1/1000) e in decremento negli ultimi anni (24).

Un altro freno all'applicabilità della CS su vasta scala sta negli alti standard qualitativi per essa richiesti che generano costi elevati.

Gli standard statunitensi richiedono, tra gli altri, l'uso routinario della sedazione cosciente ed il raggiungimento del ceco nel 95% dei casi (25).



Clisma opaco con doppio contrasto

Non permette una tipizzazione istologica delle lesioni individuate rendendo quindi necessario l'esame endoscopico nel 24-40% dei soggetti esaminati. Non permette di riconoscere il 15 % dei carcinomi e 50% dei polipi del sigma e ha una bassa sensibilità per lesioni inferiori al centimetro (26).

Tuttavia non sarebbe indicato ricorrere ad una RSS a completamento di un clisma per screening negativo.

Va quindi considerato un test di seconda scelta, per soggetti che non vogliono sottoporsi a indagini endoscopiche o nel caso di CS incompleta.

VALUTAZIONE DEI TEST DI SCREENING

Individualmente, qualsiasi dei test di screening può essere utilmente suggerito. Sarà il soggetto a scegliere, debitamente informato di vantaggi e svantaggi dei singoli test (screening opportunistico o case finding).

Diverso è proporre un intervento di salute pubblica, con lo scopo di ridurre la mortalità e la morbilità per CCR e di diminuirne i costi economici e sociali.

Questo approccio prevede un'analisi di costo-efficacia, di accettabilità del test e delle capacità delle strutture sanitarie di erogarlo in termini quantitativi e qualitativi. Sono stati prodotti studi matematici basati su dati certi di efficacia diagnostica dei vari test e dei loro costi reali calcolando il costo di ogni decesso evitato a seconda di variabili quali la partecipazione (compliance), il costo e la frequenza del test, il costo degli esami endoscopici, delle complicanze ad esso relative, il costo della cura dei carcinomi diagnosticati, la quota di cancro diagnosticati e di quelli evitati. L'unica variabile non prevedibile è la compliance che, se bassa, sconsiglierebbe l'impiego di qualsiasi test anche se molto sensibile (27).

Accettabilità (compliance) dello screening

La compliance dipende da un'informazione, esauriente e convincente circa i benefici indotti dalla prevenzione, dalla invasività del test, dalla sua semplicità nonché dalla facilità di accesso alle strutture sanitarie preposte. Un impegno organizzativo efficace spiega come la compliance sia variabile ma alta, tra il 53,8 ed il 75,2%, negli studi randomizzati con il FOBT e perché sia molto più bassa nella pratica. La RSS ha una compliance del 70% nello studio inglese (16) e del 53% nello studio italiano a questo collegato (28), ma in soggetti che avevano già dichiarato un interesse. La CS, è accettata nel 79-85% dei soggetti FOBT positivi (9,29) e dal 30-82% di quelli con familiarità di I grado (30,31) ma probabilmente sarebbe poco accettabile altrimenti.

Costi dello screening

Negli USA è stato calcolato che i costi dello screening, comprensivi delle terapie e della sorveglianza indotte, porterebbero ad una spesa di circa 25000 \$ per anno di vita guadagnato per qualunque test adottato. Il costo è

inferiore a quello di altri screening come quello mammografico (32).

In Gran Bretagna lo screening con RSS una volta nella vita costerebbe 5500 £ per carcinoma evitato e 8500 £ per morte evitata, contro 4500 £ per ogni carcinoma curato. Tale costo sarebbe molto favorevole rispetto alle 30.000-50000 £ necessarie per evitare una morte per cancro della mammella o della cervice uterina (33).

Il vantaggio, in termini di costo efficacia, dipende più dalla sensibilità e accettabilità del test che dal suo puro costo. Test poco sensibili, come il FOBT, necessitano di una compliance alta (>80%) per essere efficaci, mentre per la CS basterebbe una compliance più bassa (<50%), a parità di efficacia, per avere un rapporto costo-efficacia migliore se il costo della CS non fosse troppo elevato.

Analisi italiane concordano per un favorevole rapporto costo efficacia della CS (34,35).

SCREENING NEI SOGGETTI CON FAMILIARITÀ PER CCR

Vi è unanime consenso circa l'impiego di test altamente sensibili e specifici quali la CS in soggetti ad alto rischio per familiarità. Infatti se il rischio generico di ammalarsi di CCR nel corso della vita è del 6%, in caso di familiarità di I grado il rischio aumenta mediamente di due-tre volte. Tuttavia in questo gruppo di soggetti l'età di esordio della malattia nel familiare (caso indice), il grado di parentela e numero di casi nel nucleo familiare configurano diversi livelli di rischio. Una recente metanalisi degli studi finora pubblicati (36) analizza come la familiarità di II grado, o di I grado con caso indice di età > 60 anni, configurerebbe un rischio lievemente aumentato mentre con caso indice di età < 45 anni o con due casi il rischio è circa quadruplicato. Anche in caso di familiarità di I grado per adenomi, il rischio è mediamente raddoppiato, ma è molto più significativo per adenomi diagnosticati nel caso indice ad età inferiore ai 60 anni. Le raccomandazioni per lo screening per familiarità tengono conto di queste evidenze (Tab. II) (32).

Tabella II: Raccomandazioni per lo screening a seconda del rischio familiare (32)

Familiarità di II e III grado	Screening come per la popolazione a rischio medio
Familiarità di I grado >60 aa. o due di II grado (carcinomi e adenomi)	Screening come la popolazione a rischio medio ma a partire da 40 anni
Familiarità di I grado <60 aa. o due di I grado (carcinomi e adenomi)	Colonscopia ogni 5 anni a partire da 40 anni o dieci anni prima dell'età del caso indice più giovane



LA REALTÀ IN ITALIA

In questi ultimi anni si è assistito anche in Italia a un rinnovato interesse per lo screening del carcinoma coloretale (28,30,34,37).

La Commissione Oncologica Nazionale ha emanato raccomandazioni per lo screening con il FOBT nella popolazione a partire dai 50 anni di età e con la CS nei soggetti con familiarità per CCR.

Dal 2001 la Legge Finanziaria dello Stato ha sancito l'erogazione della colonscopia di screening per soggetti con età sopra i 45 anni, senza oneri finanziari per l'assistito. Sono in corso studi sulla efficacia dei vari test di screening in molte regioni del nostro paese che impiegano, a seconda delle realtà locali operative, FOBT, RSS, e CS nei soggetti a rischio generico ed a rischio per familiarità. A tuttoggi una scarsa informazione, tra la popolazione e la stessa classe medica, sulle possibilità di prevenzione condizionano una bassa adesione a queste iniziative. La Federazione Nazionale delle Malattie Digestive ha intrapreso a questo proposito una campagna di sensibilizzazione sui media molto efficace che si spera abbia un impatto positivo. Da parte loro le Società Scientifiche di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva devono implementare la diffusione sul territorio della conoscenza delle linee guida e dell'applicazione degli standard qualitativi relativi alla colonscopia.

CONCLUSIONI

Non vi sono dubbi sulla possibilità di prevenire il carcinoma coloretale, uno dei tumori più frequenti nel nostro paese. L'insorgenza del carcinoma può essere evitata nella gran parte dei casi, diagnosticando e curando le lesioni precancerose. La diagnosi precoce del carcinoma permette la sopravvivenza della maggioranza dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica.

E' necessario peraltro un deciso impegno per convincere la popolazione ad aderire alle campagne di screening e, contemporaneamente, per arrivare a stabilire quale sia il sistema di screening meglio applicabile nel nostro paese. E' auspicabile in particolare uno sforzo da parte dei medici di Medicina Generale nell'identificare soggetti a rischio o malati paucisintomatici per una fattiva collaborazione ai progetti di screening e di diagnosi precoce.

Corrispondenza:

Cristiano Crosta,
Istituto Europeo di Oncologia,
Via Ripamonti 435 - 20141 Milano
Tel. 0257489068
Fax 0257489353
e-mail: cristiano.crosta@ieo.it

BIBLIOGRAFIA

1. CONTI S, FARCHI G, CAPOCACCIA R, MASOCCO M, MINELLI G, SCIPIONE R ET AL. La mortalità in Italia nell'anno 1998. Rapporti ISTISAN 2002; 2/31: 28-30.
2. WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L, GODLEE F, STOLAR MH, MULROW CD ET AL. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
3. WINAWER SJ, ZAUBER AG, HO MN, O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS, WAYE JD, SCHAPIRO M, BOND JH, PANISH JF ET AL. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Eng J Med* 1993; 329:1977-81.
4. CITARDA F, TOMASELLI G, CAPOCACCIA R, BARCHERINI S, CRESPI M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-815.
5. HART AR, WICKS ACB, MAYBERRY JF. Colorectal cancer screening in asymptomatic populations. *Gut* 1995; 36: 590-598.
6. VERNON SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1406-22.
7. WINAWER SJ, SCHOTTENFELD D, FLEHINGER BJ. Colorectal cancer screening. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991; 83:243-253.
8. SMITH RA, COKKINIDES V, EYRE HJ. American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:27-43.
9. MANDEL JS, BOND JH, CHURCH TR, SNOVER DC, BRADLEY GM, SCHUMAN LM, ET AL. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371.
10. YOUNG GP, ST. JOHN JB, WINAWER SJ, ROZEN P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. A WHO and OMED Report. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2499-2507.
11. ALLISON JE, TEKAWA IS, RANSOM LJ, ADRAIN AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-159.
12. ATKIN WS, MORSON BC, CUZICK J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Eng J Med* 1992; 326: 658-62.
13. SELBY JV, FRIEDMAN GD, QUESENBERRY CP JR, WEISS NS. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:653-657.
14. NEWCOMB PA, NORFLEET RG, STORER BE, SURAWICZ T, MARCUS PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-1575.
15. THIS-EVENSEN E, HOFF GS, SAUER J, LANGMARK F, ET AL. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-420.
16. ATKIN WS, CROOK CF, CUZICK J, ET AL. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-1300.



17. PAINTER J, SAUNDERS DB, BELL GD, WILLIAMS CB, PITT R, BLADEN J. Depth of insertion at flexible sigmoidoscopy: implications for colorectal cancer screening and instrument design. *Endoscopy*, 1999; 31:227-31.
18. BERRY DP, CLARKE P, HARDCASTLE JD, VELLACOTT KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997;84:1274-1276.
19. RASMUSSEN M, KRONBORG O, FENGER C, JORGENSEN OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-78.
20. LIEBERMAN DA, WEISS DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555-560.
21. LIEBERMAN DA, WEISS DG, BOND JH, AHNEN DJ, GAREWAL H, CHEJFEC G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
22. IMPERIALE TF, WAGNER DR, LIN CY, LARKIN GN, ROGGE JD, RANSOHOFF DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-174.
23. REX DK, CHAK A, VASUDEVA R, GROSS T, LIEBERMAN D, BHATTACHARYA I, ET AL. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999;49:727-730.
24. GATTO NM, FRUCHT H, SUNDARARAJAN V, JACOBSON JS, GRANN VR, NEUGUT AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230-6.
25. REX D.K, BOND J.H, WINAWER S ET AL. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 6:1296, 2002.
26. WINAWER SJ, STEWART ET, ZAUBER AG, BOND JH, ANSEL H, WAYE JD, ET AL. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-1772.
27. LIEBERMAN D. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995; 109: 1781-90.
28. SEGNAV N, SENORE C, ANDREONI B, ASTE H, BONELLI L, CROSTA C, FERRARIS R, GASPERONI S, PENNA A, RISIO M, ROSSINI FP, SCIALLERO S, ZAPPA M, ATKIN WS. SCORE Working Group-Italy. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1763-72.
29. KRONBORG O, FENGER C, OLSEN J, JORGENSEN OD, SONDERGAARD O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-1471.
30. COLOMBO L, CORTI G, MAGRI F, MAROCCHI A, BRAMBILLA P, CRESPI C ET AL. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J. Epidemiol. Community Health* 1997;51:453-458.
31. SAUAR J, HOFF G, HAUSKEN T, BJORKHEIM A, FOERSTER A, MOWINCKEL P. Colonoscopic screening examination of relatives of patients with colorectal cancer. II. Relations between tumour characteristics and the presence of polyps. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:667-72.
32. WINAWER S, FLETCHER R, REX D, BOND J, BURT R, FERRUCCI J, ET AL. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence, *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.
33. ATKIN WS, CUZIK J, NORTHOVER JMA, WHYNES D.K. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
34. SORRENTINO D, PADUANO R, BERNARDIS V, PICCOLO A, BARTOLI E. Colorectal cancer screening in Italy: feasibility and cost-effectiveness in a model area. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:655-60.
35. BONA M, FUSILLO M, GROSSI E, CROSTA C, MINOLI G. Screening del cancro del colon: analisi di costo-efficacia e costo utilità in gastroenterologia. Lo screening del cancro del colon. Congresso della Federazione Nazionale delle Società delle Malattie Digestive. Perugia 18-22 Novembre 2000.
36. JOHNS LE, HOULSTON RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
37. 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.