

La prevenzione della patologia neoplastica del colon-retto nello studio del medico di medicina generale: un'esperienza in Liguria

Luigi Pio Miglio¹, Giulia San Rome², Roberto Zunino¹

¹ Medico di Medicina Generale, ASL 4, Regione Liguria; ² Medico di Medicina Generale in formazione, Regione Liguria

Obiettivo del lavoro è l'analisi di una esperienza di screening per la prevenzione del carcinoma del colon-retto (CCR), realizzato durante la normale attività ambulatoriale del medico di medicina generale (MMG), confrontando i dati che 2 MMG hanno raccolto separatamente.

L'esperienza descritta è stata portata a termine, su iniziativa spontanea degli autori, a Santa Margherita Ligure e Sestri Levante, in Provincia di Genova, prima dell'avvio del programma di screening regionale, che comunque, ad oggi, sta interessando solo due delle cinque ASL in cui è organizzato il Servizio Sanitario in Liguria.

MMG1

A 530 soggetti (234 maschi, 296 femmine) visitati in ambulatorio per diversi motivi nell'arco di circa 4 anni, di età < 49 anni (59), > 49 < 71 (312) e > 71 (159), viene proposta la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) su 3 campioni. In presenza di familiarità (6 soggetti) e/o sintomatologia è stata proposta direttamente la colonscopia totale (CT).

Si sono sottoposti al SOF 403 soggetti su 482 (83,6%).

Totale dei soggetti valutati: 451 (SOF 403 + CT 48).

Dei 371 soggetti con SOF negativa, 35 hanno comunque effettuato una CT a scopo preventivo, che è risultata positiva per lesioni a basso rischio (displasia di basso grado, DBG) in 9 casi.

Su 32 soggetti con SOF positiva, 24 (8 hanno rifiutato o non si sono più presentati) sono stati sottoposti a CT con riscontro di 5 displasie di basso grado, 3 lesioni ad alto rischio (displasia di alto grado, DAG) e 6 CCR.

Hanno eseguito direttamente una CT 48 pazienti, tra i quali 11 per familiarità (altri con addominalgia, alterazioni alvo e 3 casi di proctorragia) con diagnosi di 14 displasie di basso grado, 2 displasie di alto grado e 4 CCR.

Materiali e metodi

Si è utilizzata la ricerca del sangue occulto su 3 campioni consecutivi perché il metodo immunologico non era ancora disponibile, attraverso materiale fornito dalla struttura pubblica o da laboratori convenzionati che quindi utilizzavano lo stesso materiale. I pazienti sono stati istruiti dagli stessi MMG e i campioni sono stati consegnati dai pazienti al laboratorio con richiesta SSN.

MMG 2

Screening proposto a soggetti di età > 50 anni o > 40 anni se in presenza di familiarità (almeno un parente di primo grado che aveva contratto la malattia).

A 576 soggetti asintomatici che si sono presentati in studio per altri motivi, è stato richiesto di eseguire SOF o eventualmente CT; 494 (85,7%) hanno aderito al programma.

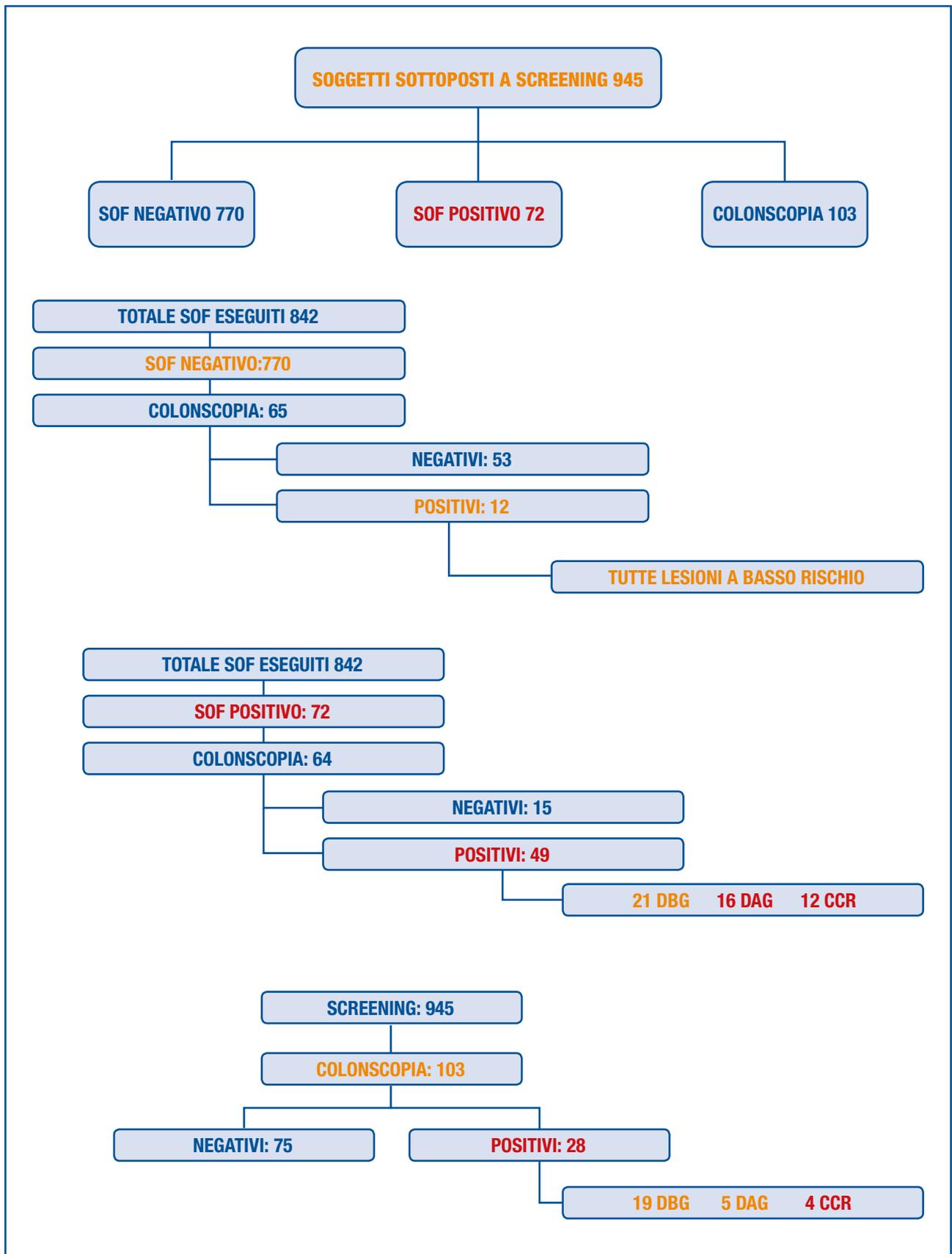
Hanno eseguito SOF 439 pazienti (217 maschi, 222 femmine).

I soggetti sottoposti direttamente a CT sono stati 55, in adesione a una delibera regionale che offriva la colonscopia gratuita ogni 5 anni nei soggetti di età > 50 anni.

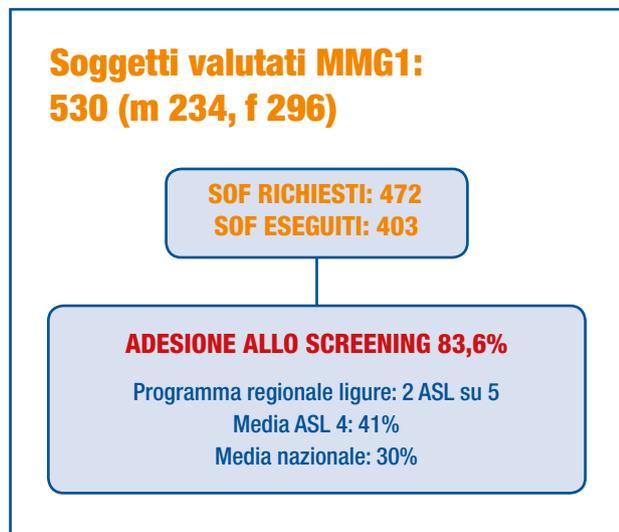
Nei 55 soggetti sottoposti direttamente a CT di cui 9 con familiarità, sono state riscontrate 5 displasie di basso grado e 3 di alto grado. Soggetti con SOF negativo sono stati 399. Di questi 30 hanno comunque effettuato una CT, anziché ripetere il SOF a distanza di 2 anni, che è risultata positiva per displasia di basso grado in 3 casi. I soggetti con SOF positiva sono risultati 40, tutti sottoposti a CT. Nel 10% dei casi la colonscopia non è stata portata a termine e i pazienti sono stati sottoposti a clisma DC. Sono stati diagnosticati: 16 displasie di basso grado, 13 displasie di alto grado e 6 CCR.

Materiali e metodi

Vedi Schema pagina successiva.



Un dato molto importante è l'elevata adesione allo screening, se a proporlo è il medico di famiglia: infatti, nel caso del MMG1, si è avuta un'adesione allo screening superiore all'80%, a fronte di un tasso di adesione medio di circa il 50% a livello nazionale. Complessivamente lo screening, effettuato su 945 soggetti, per la



maggior parte asintomatici e/o con familiarità positiva, ha portato alla diagnosi di 52 lesioni a basso rischio, 21 lesioni ad alto rischio (trattati per via endoscopica) e 16 CCR (5 trattati per via endoscopica). Questi dati, oltre a confermare l'elevato valore predittivo della SOF, confermano l'importanza della prevenzione del CCR, anche realizzata in via opportunistica durante la normale attività ambulatoriale del MMG, con importanti ricadute economiche e di salute pubblica.

Si evidenzia, tuttavia, la criticità di uno screening esteso a tutta la popolazione e ripetuto nel tempo, che allo stato attuale solo la struttura pubblica è in grado di assicurare; in questo processo, il MMG deve comunque rivestire un ruolo di primo piano, sia per la conoscenza del paziente (anamnesi familiare) che per l'efficacia ottenuta in termini di adesione.

Bibliografia di riferimento

Vettorazzi M, Cogo C. *Screening oncologici: considerazioni critiche.* Dialogo sui farmaci 2005;5:220-3.

Zanetti R, Gafà L, Pannelli L, et al. *Il cancro in Italia: i dati di incidenza dei Registri Tumori 1993-1998.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2002, pp. 1-441.

Lynch HT, de la Chapelle A. *Hereditary colorectal cancer.* N Engl J Med 2003;348:919-32.

La prevenzione secondaria del tumore del colon-retto: una sintesi aggiornata dello stato dell'arte in Italia

Grazia Grazzini

Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, ISPO Firenze

Introduzione

Il carcinoma del grosso intestino (CCR) rappresenta una delle principali cause di morte da neoplasia nei Paesi occidentali. In Italia nel periodo 2003-2005 il tumore del colon-retto è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate negli uomini e al 3° posto nelle donne, mentre tra le cause di morte tumorale è stato la seconda sia fra gli uomini sia fra le donne ¹. Nelle aree coperte da Registri Tumori ¹ nel periodo 1998-2002 sono stati diagnosticati in media ogni anno 88,8 casi di tumore del colon-retto ogni 100.000 uomini e 70,3 ogni 100.000 donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 20.457 nuovi casi diagnosticati fra i maschi ogni anno e 17.276 fra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 10.526 decessi per tumore del colon-retto fra i maschi e 9.529 decessi fra le femmine ¹. Il rischio di avere una diagnosi di tumore del colon-retto nel corso della vita (fra 0 e 84 anni) è di 1 caso ogni 11 uomini e 1 caso ogni 26 donne, mentre il rischio di morire è di 1 su 17 uomini e 1 donna su 46 ².

I fattori di rischio

I principali fattori di rischio per il CCR sono: età oltre 50 anni, storia familiare di neoplasie del colon-retto, storia personale di pregressa resezione di CCR o di polipi adenomatosi o di lunga storia di colite ulcerosa o di colite di Crohn.

Quasi tutti i CCR si sviluppano su polipi benigni adenomatosi che nascono e crescono nel colon per anni prima di diventare maligni. I polipi solo occasionalmente danno sintomi, generalmente un sanguinamento; la maggior parte sono silenti e vengono scoperti durante uno screening o nel corso di un esame dell'intestino fatto per altri motivi.

Questa sequenza adenoma-carcinoma, offre una opportunità unica di prevenzione secondaria, che non è possibile nella maggior parte delle altre neoplasie.

Lo screening di popolazione: caratteristiche

Lo screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale³. Negli ultimi anni, inoltre, si sono accumulate evidenze a favore dell'impiego di test immunochimici che presentano un migliore bilancio sensibilità/specificità e un miglior rapporto costo/beneficio rispetto al tradizionale test al guaiaco^{4,5,6}. Ancora controverso è invece il dibattito nella comunità scientifica su quale sia la miglior strategia per quanto concerne il numero dei campioni e la soglia di positività^{7,8}.

In Italia, programmi di screening basati sull'offerta di SOF immunochimico biennale si stanno diffondendo sul territorio nazionale, prevalentemente al Nord e al Centro, in ottemperanza a disposizioni legislative del Ministero della Salute¹⁰. In realtà, le raccomandazioni ministeriali edite nel 2007⁹ indicano quale test di primo livello offerto alla popolazione sia il SOF con cadenza biennale per i soggetti di ambo i sessi di età compresa tra i 50 e i 69/70 anni che la rettosigmoidoscopia (RS) *una tantum* ai soggetti di 58 o 60 anni di età. L'efficacia di questa ultima strategia nella riduzione di incidenza del CCR è stata recentemente dimostrata con la pubblicazione dei risultati del trial inglese SCORE¹⁰.

In Italia, la maggior parte dei programmi di screening utilizza come test di screening il SOF immunologico, da effettuarsi su un unico campione e senza restrizioni dietetiche. Il test è di tipo quantitativo e viene utilizzata generalmente la metodica dell'agglutinazione su lattice, con cut-off di positività posto a 100 ng/ml di emoglobina. Ai soggetti con test negativo viene inviato il risultato via lettera, con il consiglio di ripetere il test dopo due anni. I non rispondenti al primo invito generalmente vengono sollecitati, tramite una seconda lettera, entro tre-sei mesi dalla prima. I soggetti con SOF positivo vengono contattati e invitati a sottoporsi a una colonscopia totale (CT) o, se questa non è eseguibile o viene rifiutata, una RX colon con clisma a doppio contrasto o colonscopia virtuale. Le coloscopie vengono eseguite nei servizi endoscopici di riferimento, di solito durante sessioni dedicate allo screening. I pazienti con diagnosi di neoplasia vengono sottoposti a terapie endoscopiche o chirurgiche e quindi inseriti in un protocollo di sorveglianza.

La diffusione e i risultati dei programmi di screening coloretale in Italia

Nell'anno 2009 in Italia sono state invitate allo screening con la ricerca del sangue occulto fecale circa 2 milioni e 900 mila persone, pari al 40% della popolazione target da invitare nell'anno. I soggetti che hanno eseguito il SOF sono stati circa 1.400.000, con un'adesione corretta all'invito del 50%. Esiste un gradiente Nord-Sud nella diffusione dei programmi di screening: infatti nelle aree meridionali del nostro paese l'estensione teorica dei programmi (cioè la percentuale di persone che vivono in aree dove è attivo un programma di screening) supera di poco il 20%, mentre nel Nord ha superato l'80% e al Centro è di poco inferiore a questo valore¹¹. Sempre nell'anno 2009 la proporzione di positivi è stata del 5,6% nei soggetti al primo esame di screening (range 2,5-12,4%) e del 4,2% agli esami successivi (range 2,5-7,3%).

Una delle criticità di questo screening è costituita dalla non ottimale adesione alla colonscopia nelle persone che hanno avuto un esito di positività al SOF. Infatti nel 2009 l'adesione al secondo livello dello screening è stata dell'82,5%. Ciò significa che quasi il 20% delle persone SOF positive non ha effettuato un esame diagnostico nell'ambito del programma di screening. Questo fatto è particolarmente preoccupante se si considera che il valore predittivo positivo (VPP) per cancro o adenoma avanzato di questo test è risultato pari al 32,6%, facendo presupporre una significativa quota di mancate diagnosi neoplastiche¹¹.

Tra i 631.460 soggetti al primo esame di screening il tasso di identificazione dei carcinomi è stato del 2,7 ogni 1000 screenati e quello degli adenomi avanzati dell'11,6‰.

Nove programmi hanno proposto come test di primo livello la rettosigmoidoscopia (RS) a singole coorti di età (58/60enni). Nel 2009 hanno esaminato circa 9.500 persone, con un'adesione corretta all'invito del 24,3%. Sono stati inviati ad approfondimento colonscopico l'11% degli screenati e sono stati diagnosticati 2,6 carcinomi e 43,7 adenomi avanzati ogni 1000 screenati¹¹.

Familiarità

Altro elemento di screening importante è la familiarità per CCR, che merita alcune considerazioni a parte: essa incide per il 20% dei casi di carcinoma colon-rettale e interessa una quota limitata di popolazione (circa il 5-10%). Quindi ha un impatto limitato in termini di controllo della malattia, tuttavia la raccolta e la conoscenza del dato anamnestico rappresentano una prerogativa del medico di famiglia, per puntare a un'azione preventiva ancor più mirata ed efficace.

In base alla storia familiare infatti possiamo distinguere livelli di rischio aumentati rispetto alla popolazione generale:

- i pazienti che presentano un solo parente di 1° grado con CCR diagnosticato dopo i 50 anni di età oppure con 2 parenti di II grado nello stesso ramo familiare con CCR diagnosticato a qualunque età hanno un aumento del rischio di 1,5 volte rispetto alla popolazione generale (rischio lievemente aumentato);
- il rischio appare poi di 2-3 volte aumentato (rischio moderatamente aumentato) per chi ha 1 solo parente di 1° grado in cui il CCR sia stato diagnosticato in età compresa tra i 40 e i 50 anni oppure con 2 parenti di I° grado (nello stesso ramo della famiglia) affetti da CCR diagnosticato sopra i 50 anni.

Per le persone a rischio lievemente aumentato è consigliata la stessa strategia di sorveglianza prevista per i soggetti a rischio generico, cioè iniziare uno screening con ricerca del sangue occulto fecale a 50 anni (alcune società scientifiche, in assenza di evidenze certe, suggeriscono di iniziare dai 40 anni di età).

Per le persone con rischio moderatamente aumentato può essere ragionevole proporre una sorveglianza mediante colonscopia, da eseguire ogni 3-5 anni a partire dai 40 anni oppure 10 anni prima rispetto all'età alla diagnosi del caso più precoce di CCR in famiglia.

Infine vi sono dei soggetti per i quali il rischio di sviluppare un CCR nel corso della vita è molto elevato, superiore al 30%-40% (soggetti ad alto rischio). Sono i soggetti che presentano una predisposizione genetica all'insorgenza di CCR. Due sono le principali condizioni genetiche responsabili di tale rischio: la FAP (poliposi adenomatosa familiare) e la sindrome di Lynch o HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)¹². Esistono protocolli ben stabiliti per la FAP, l'HNPCC e le altre forme di predisposizione maggiore per le quali i geni responsabili sono noti. In tali protocolli è inclusa la raccomandazione di proporre l'esecuzione dei test genetici per individuare i soggetti a rischio.

Bibliografia

- 1 AIRTUM Working Group. *Documento annuale 2009 – I nuovi dati di incidenza e mortalità. Periodo 2003-2005*. Epidemiologia & Prevenzione 2009;33(Suppl 2);
- 2 AIRTUM Working Group. *I dati di incidenza e mortalità dei Registri tumori*. <http://www.registri-tumori.it/cms/node/34#>. Ultimo accesso il 3 novembre 2011.
- 3 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. *Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update*. Am J Gastroenterol 2008;103:1541-9.
- 4 Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. *Screening for colorectal CRC by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests*. J Med Screen 2000;7:35-7.
- 5 Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. *A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population*. Gastroenterology 2005;129:422-8.
- 6 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population*. Gastroenterology 2008;135:82-90.
- 7 Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. *Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening?* Br J Cancer 2009;100:259-65.
- 8 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. *Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples*. Int J Cancer 2009;125:1127-33.
- 9 *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.
- 10 Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al.; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2010;375:1624-33.
- 11 Zorzi M, Baracco S, Fedato C, et al. *Lo screening coloretale in Italia: survey 2009*. Epidemiologia e Prevenzione 2011, in press.
- 12 Lynch HT, de la Chapelle A. *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med 2003;348:919-32.