

PROGETTO DI ISTITUZIONE DI UN PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEI TUMORI DEL COLON RETTO IN CALABRIA.

Belvedere B.*, Coppola G.L.*, Africa G.*

** Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera
"Bianchi-Melacrino-Morelli" Reggio Calabria.*

Parole chiave:

Keyword: prevenzione; cancro colon retto;

Keyword: prevention; colorectal cancer;

Riassunto:

Gli autori propongono un progetto concreto e realizzabile di prevenzione del cancro del colon-retto ed eseguono, altresì, una valutazione dei costi/benefici, dimostrando ancora una volta i vantaggi in termini economici e sociali di tali strumenti preventivi.

Abstract:

The authors propose a concrete project and realizable of colorectal cancer prevention and carry out, also, an estimate of the costs / benefits, once again demonstrating the benefits in economic and social terms of such preventive tools.

INTRODUZIONE

Nel panorama sanitario degli ultimi decenni la prevenzione ha acquistato un'importanza sempre maggiore permettendo la riduzione della morbilità e della mortalità di molte malattie, con particolare riguardo alla malattie neoplastiche maligne.

I tumori, infatti, rappresentano un'importante problema che genera enormi implicazioni di carattere sociale ed economico.

Basti pensare che nel nostro paese costituiscono la seconda causa di morte, dopo le malattie cardio-circolatorie.

Negli ultimi 15 anni si è comunque registrato un calo dei tassi di mortalità per tumore di circa il 10% sia in Europa che in Italia.

E questo fa ben sperare per il futuro, soprattutto se a tutto quello che si sta facendo in termini di prevenzione e di diagnostica precoce per migliorare tale performance, si riuscisse ad aggiungere anche un miglior rapporto dei cittadini con le problematiche connesse con l'alimentazione e, dunque, con la qualità e con la tipologia dei cibi.

Tale riduzione della mortalità, comunque, può essere imputata all'effetto di una diminuzione del numero di persone che si ammalano e all'aumento dei pazienti che guariscono grazie all'introduzione di sempre più efficaci strumenti di prevenzione e di misure terapeutiche.

In questo scenario assume grande importanza lo screening oncologico.

Per quanto concerne il carcinoma coloretale, lo screening è stato dettato dalla sua diffusione

(circa 30.000 nuovi casi di carcinoma coloretale l'anno) e gravità (15.000 morti l'anno), ma soprattutto dalla dimostrata elevatissima efficacia dei programmi di screening organizzato e degli interventi di prevenzione secondaria che rappresentano al momento l'unico strumento per ridurre non solo la mortalità, ma anche l'incidenza della neoplasia.

Proprio per questi due aspetti occorrerebbe che vi fosse maggiore promozione della cultura della prevenzione come strumento portante della moderna medicina e dell'impianto degli interventi del SSN.

Nel nostro Paese i programmi di screening sono percorsi organizzati di prevenzione e diagnosi precoce, la cui attivazione è sostenuta da raccomandazioni nazionali e internazionali.

Le campagne di screening promosse dal ministero della Salute riguardano i tumori della cervice uterina, della mammella e del colon-retto, essendo le neoplasie più frequenti nella popolazione.

L'obiettivo principale dello screening è quello di raggiungere una più elevata copertura preventiva, spingendo una significativa percentuale di popolazione assistita a sottoporsi ai previsti controlli preventivi.

Tali controlli sono interventi di sanità pubblica e devono garantire attraverso un'adeguata programmazione ed un piano di formazione professionale del personale coinvolto, il miglioramento della qualità di vita dei cittadini, nonché la corretta informazione alla popolazione interessata sui benefici ed i possibili rischi.

Tutto ciò è sostenuto dal miglioramento delle tecnologie diagnostiche e da un sistema informativo ed informatico che permetta il monitoraggio di parametri che riflettono la qualità e l'efficacia del programma.

Dunque, è indispensabile controllare costantemente la qualità di ogni fase del processo per ottenere il raggiungimento degli obiettivi.

Scopo del presente studio è la valutazione degli aspetti organizzativi e logistici dello screening del carcinoma colo rettale, il quale ad oggi ha purtroppo fornito riscontri piuttosto negativi nelle regioni del Sud Italia, contrariamente ai risultati incoraggianti ottenuti nelle regioni del nord sia dal punto di vista organizzativo, sia sotto l'aspetto dell'impatto sulla mortalità di questa patologia.

1 IL CARCINOMA COLORETTALE

1.1 Epidemiologia

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate nel 2014.

Tra gli uomini si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone, tra le donne al secondo posto, preceduto dal tumore alla mammella.

L'invecchiamento e l'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione ha prodotto un incremento dei tassi di incidenza.

Poco frequente prima della 5ª decade di vita, è un tumore particolarmente rilevante in età avanzata: circa il 70% dei pazienti con CCR ha un'età superiore ai 65 anni.

L'incidenza per il tumore del colon-retto in Italia nel periodo 1970-2014 presenta andamenti differenti nei due sessi: in crescita, con tendenza alla stabilizzazione negli anni recenti per gli uomini, ed in lieve riduzione, a partire dal 2000, per le donne.

Si stima che in Italia nel 2013 siano stati diagnosticati 113 nuovi casi di tumore coloretale ogni

100.000 uomini, e 80 nuovi casi ogni 100.000 nelle donne.

Il numero totale di nuove diagnosi nel 2013 è stato stimato pari a 58.680, di cui 33.650 fra gli uomini e 25.030 fra le donne.

La prevalenza grezza del tumore coloretale, cioè la proporzione complessiva di persone sul totale della popolazione che ha avuto una diagnosi nel corso della vita, è stimata in forte crescita in entrambi i sessi, con un incremento medio annuo del 3% per gli uomini e del 2% per le donne negli ultimi 15 anni.

Figura 1: stime di incidenza e mortalità per tumore del colon-retto in Italia negli uomini e nelle donne. Tassi standardizzati per 100.000 persone/anno (popolazione standard europea), età 0-99 anni.

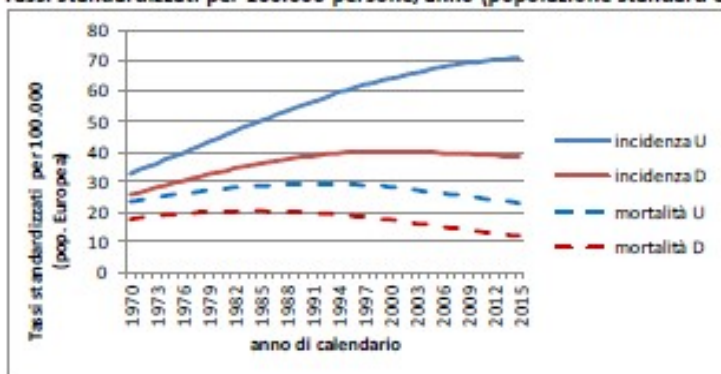
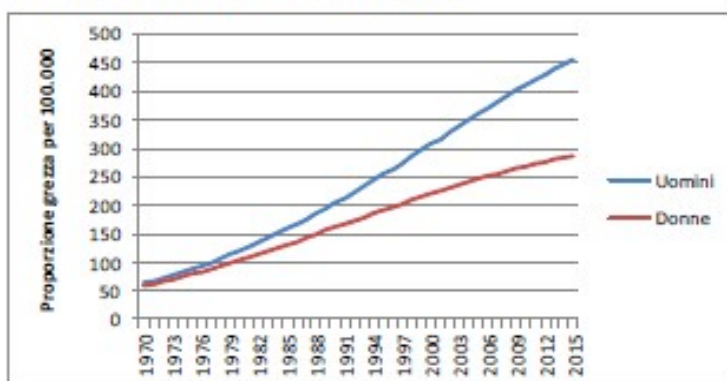


Figura 2: stime di prevalenza per tumore del colon-retto in Italia negli uomini e nelle donne. Proporzione grezza per 100.000 abitanti, età 0-99 anni. (La prevalenza è espressa come proporzione grezza poiché fornisce informazioni sul reale carico sanitario della patologia oncologica)



Il numero di soggetti a cui è stato diagnosticato un tumore del colon-retto è destinato ad aumentare sia per l'incremento di incidenza (la stabilizzazione negli uomini e la riduzione nelle donne interessa solo il periodo più recente e non tutto il paese), sia per motivi demografici (invecchiamento della popolazione italiana e aumento dell'aspettativa di vita) ed infine per i progressi terapeutici e le diagnosi più precoce anche grazie all'introduzione dello screening di massa.

Le tendenze di *incidenza* e *mortalità* stimate non sono omogenee sul territorio nazionale.

Nei maschi l'incidenza, dopo un periodo di crescita, tende a stabilizzarsi al centro-nord mentre continua ad aumentare al sud.

Le regioni meridionali restano sempre l'area a minor rischio del paese ma il differenziale con il centro-nord si riduce rispetto al passato. Nella popolazione femminile invece l'incidenza del cancro coloretale si è stabilizzata in tutte le macroaree italiane e anche per le donne i livelli più

bassi si riscontrano al sud.

La mortalità è stimata in riduzione in tutte le aree italiane e in entrambi i sessi.

1.2 Cause e Fattori di rischio

Il CCR è il risultato di una complessa interazione di fattori genetici e ambientali.

Esso si presenta più comunemente come forma sporadica e solo nel 5% come forma ereditaria.

La suscettibilità genetica al tumore del colon è stata attribuita sia a sindromi poliposiche che non-poliposiche del colon.

Tra i fattori non genetici di rischio per lo sviluppo del CCR i più rilevanti sono la sedentarietà e l'obesità.

Infatti, una dieta appropriata (con basso apporto di grassi, limitato consumo di carni rosse ed elevato introito di fibre vegetali), con una costante attività fisica, sembrano essere i migliori strumenti di prevenzione per tale patologia tumorale.

Fattori non dietetici di rischio per l'insorgenza di neoplasia del colon-retto sembrerebbero essere il fumo di tabacco, l'alcol e l'essere affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) come la Rettocolite Ulcerosa e, molto più raramente, anche il Morbo di Crohn.

Condizioni predisponenti all'insorgenza del CCR :

Fattori non ereditari :

- **L'Età**, dove l'incidenza è 10 volte superiore tra le persone fra i 60 e i 64 anni rispetto a coloro che hanno 40-44 anni;
- Le **malattie infiammatorie croniche intestinali**, in particolare la rettocolite ulcerosa, sembra favoriscano lo sviluppo dei tumori del colon-retto, con un rischio crescente con la durata e l'estensione della malattia.
- Pazienti che abbiano sviluppato un **precedente tumore al colon** sono maggiormente esposti al rischio di un secondo tumore.
- Evidenze recenti sembrano segnalare un ruolo dell'**iperinsulinismo** come fattore di rischio.
- Gli **adenomi del colon**, specie nella loro morfologia tubulo-villosa e/o villosa con displasia, dimensione, età avanzata del paziente ed associazione a quadri di adenomatosi familiare o giovanile, possono predisporre all'insorgenza di tumori del colon-retto.

Fattori ereditari :

- Una **storia familiare di carcinoma colo-rettale** è correlata con un aumento del rischio di circa il doppio rispetto ai controlli. Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del colon aumenti di 2 o 3 volte nei parenti di primo grado di una persona affetta da cancro o da adenomi del grosso intestino.
- I **fattori genetici** giocano un ruolo importante nella iniziazione, sviluppo e progressione degli

adenomi e del carcinoma del colon-retto nei pazienti affetti da poliposi adenomatose ereditarie (tra cui l'adenomatosi poliposa familiare o FAP, la sindrome di Gardner e quella di Turcot) e quella che viene chiamata carcinoma ereditario del colon-retto su base non poliposica (detta anche HNPCC o sindrome di Lynch). C'è un aumento di rischio si tratta di malattie trasmesse da genitori portatori di specifiche alterazioni genetiche, e che possono anche non dar luogo ad alcun sintomo. La probabilità di trasmissione del gene alterato è di circa il 50%, indipendentemente dal sesso.

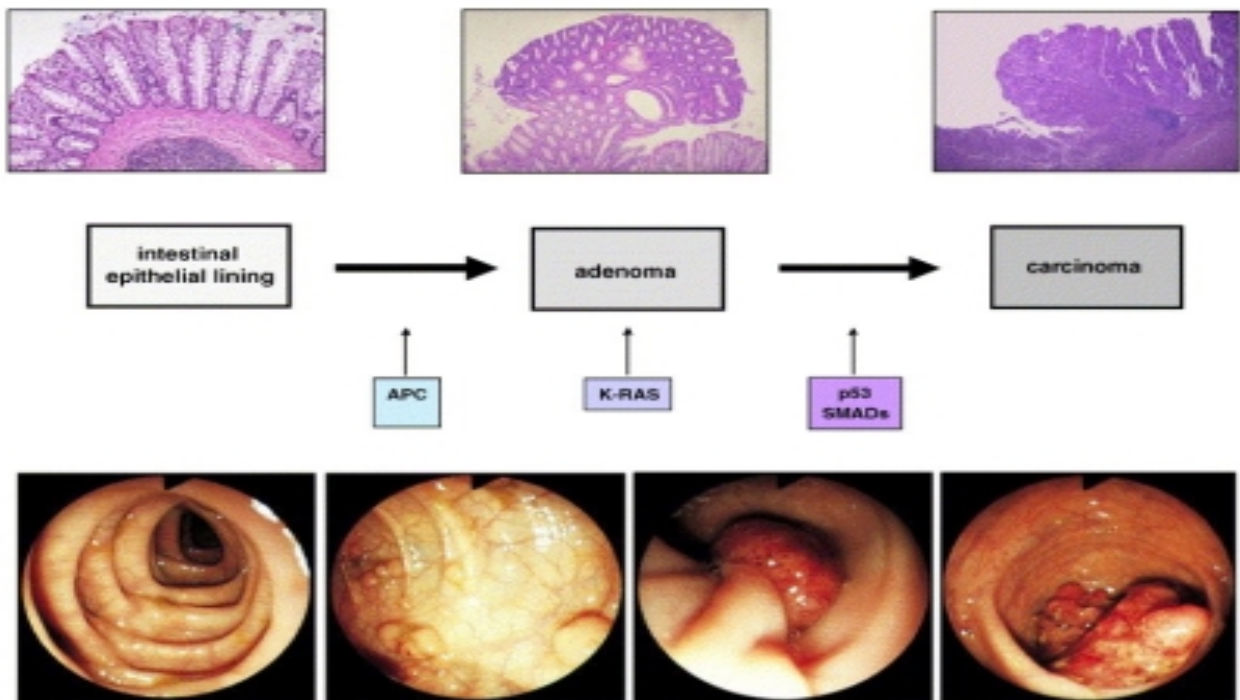
Patogenesi

Il cancro coloretto è un classico esempio di patogenesi multi-step in cui il controllo della proliferazione cellulare è progressivamente perturbato e deriva dalla perdita di geni soppressori del tumore oppure dall'attivazione di oncogeni o da entrambi i fenomeni.

Le mutazioni genetiche responsabili del cancro sporadico del colon-retto, sono le stesse che caratterizzano le forme ereditarie.

In particolare a livello genetico molecolare esistono due modelli principali di sviluppo del carcinoma colon-rettale.

Il primo (circa nell'85% dei casi) progredisce secondo il **modello adenoma-carcinoma**.



Gli adenomi si sviluppano quando si verifica un cambiamento nelle cellule della parete intestinale, si tratta di una crescita anormale, di tipo ghiandolare del tessuto.

Gli adenomi sono generalmente benigni, tuttavia, possono evolvere gradualmente in pre-cancerosi e infine in cancro.

La cancerogenesi è un processo multifasico. La trasformazione neoplastica richiede un lungo periodo di tempo (circa 10 anni) ed è caratterizzata da modificazioni parallele sul versante molecolare e istologico.

Il termine "*sequenza adenoma → carcinoma*", descrive la progressiva modificazione morfologica della mucosa colica caratterizzata da mutazioni genetiche successive che determinano il passaggio, lento e sequenziale, da *adenoma* ad *adenoma con displasia*

(modificazioni atipiche della morfologia della mucosa) di grado sempre più elevato fino alla sua cancerizzazione (*neoplasia*).

A livello istologico gli adenomi possono essere così classificati:

- *adenoma tubulare* ha una frequenza del 64% ed è associato ad un 5% di rischio di degenerazione maligna.
- *adenoma tubulo-villoso* ha una frequenza del 27% e un rischio di degenerazione maligna del 20%.
- *adenoma villosa* ha una frequenza del 7% con il 40% di rischio di degenerazione maligna.
- *adenoma serrato*, architettura sovrapponibile al polipo iperplastico. L'evoluzione neoplastica del polipo è legata alle sue dimensioni ed al grado di displasia.

Il modello "*adenoma-carcinoma*" è caratterizzato da marcate alterazioni del cariotipo, delezioni alleliche, aneuploidia ed inattivazione di importanti geni oncosoppressori quali Adenomatosis polyposis coli (APC), v-Ki ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), geni localizzati sul braccio lungo del cromosoma 18 e protein 53 (p53).

Il secondo modello di sviluppo del carcinoma colon-rettale è caratterizzato invece da *instabilità nei microsatelliti (MSI)* e comprende i casi di cancro ereditario non poliposico (HNPCC) e circa il 15% dei carcinomi sporadici.

In questi tumori, definiti MSI-H, le alterazioni del cariotipo risultano lievi, non si presentano casi di aneuploidia e rare risultano anche delezioni alleliche e mutazioni a carico di p53.

Caratteristica genetica primaria risulta l'accumulo di mutazioni in brevi sequenze ripetute nella porzione codificante di numerosi geni.

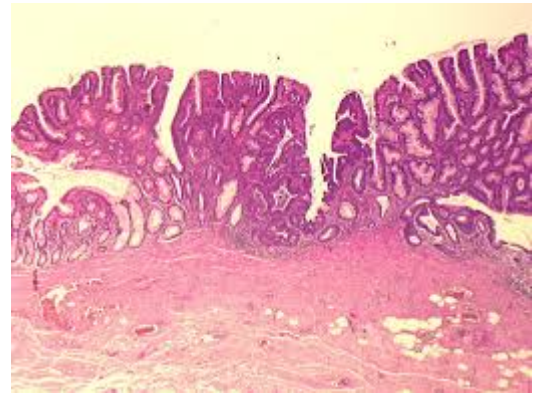
Lo sviluppo da adenoma a carcinoma risulta anche analizzando i tumori MSI-H ereditari, dove la progressione da adenoma a carcinoma risulta più rapida che nel primo modello; nei tumori sporadici invece l'istogenesi non è ancora stata determinata con certezza.

Per quanto riguarda l'epidemiologia di quelli riconosciuti come precursori tumorali, cioè gli adenomi ad alto rischio (TAB. 2), i dati sono molto più incerti in quanto tale patologia è normalmente asintomatica e si rileva in occasione di esami endoscopici.

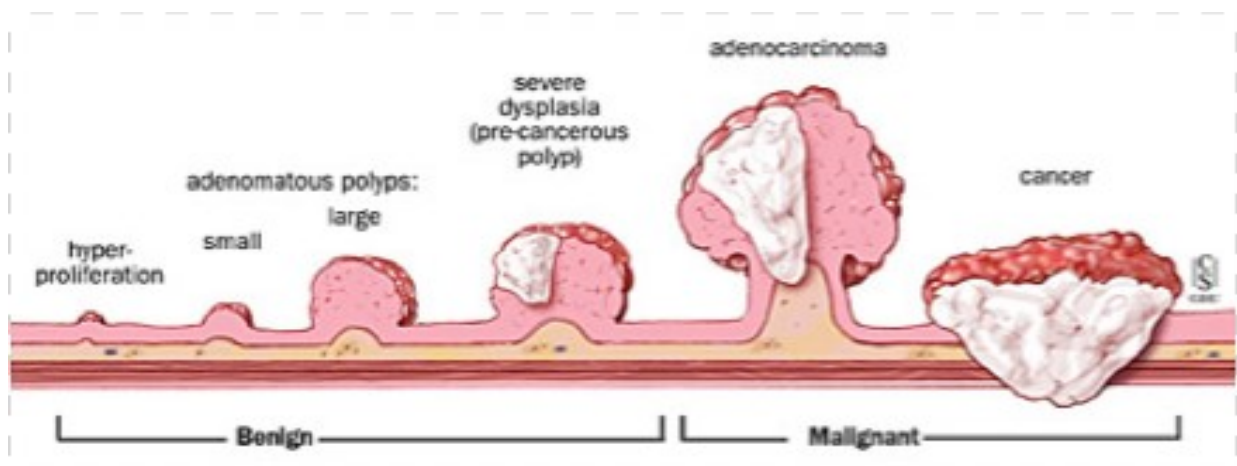
1. diametro > 10 mm
2. almeno il 25% di componente villosa
3. displasia di grado elevato (carcinoma intramucoso o "in situ")
4. cancro invasivo (che ha superato le muscolariis mucosae)

Definizione di adenoma ad "alto rischio" (advancedcolonic neoplasia)

La polipectomia interrompe la sequenza adenoma-carcinoma.



La polipectomia endoscopica rappresenta la metodica diagnostica e terapeutica di prima scelta nell'identificazione e asportazione endoscopica sia nei polipi adenomatosi, sia nei polipi con focus carcinomatosi non invasivi.

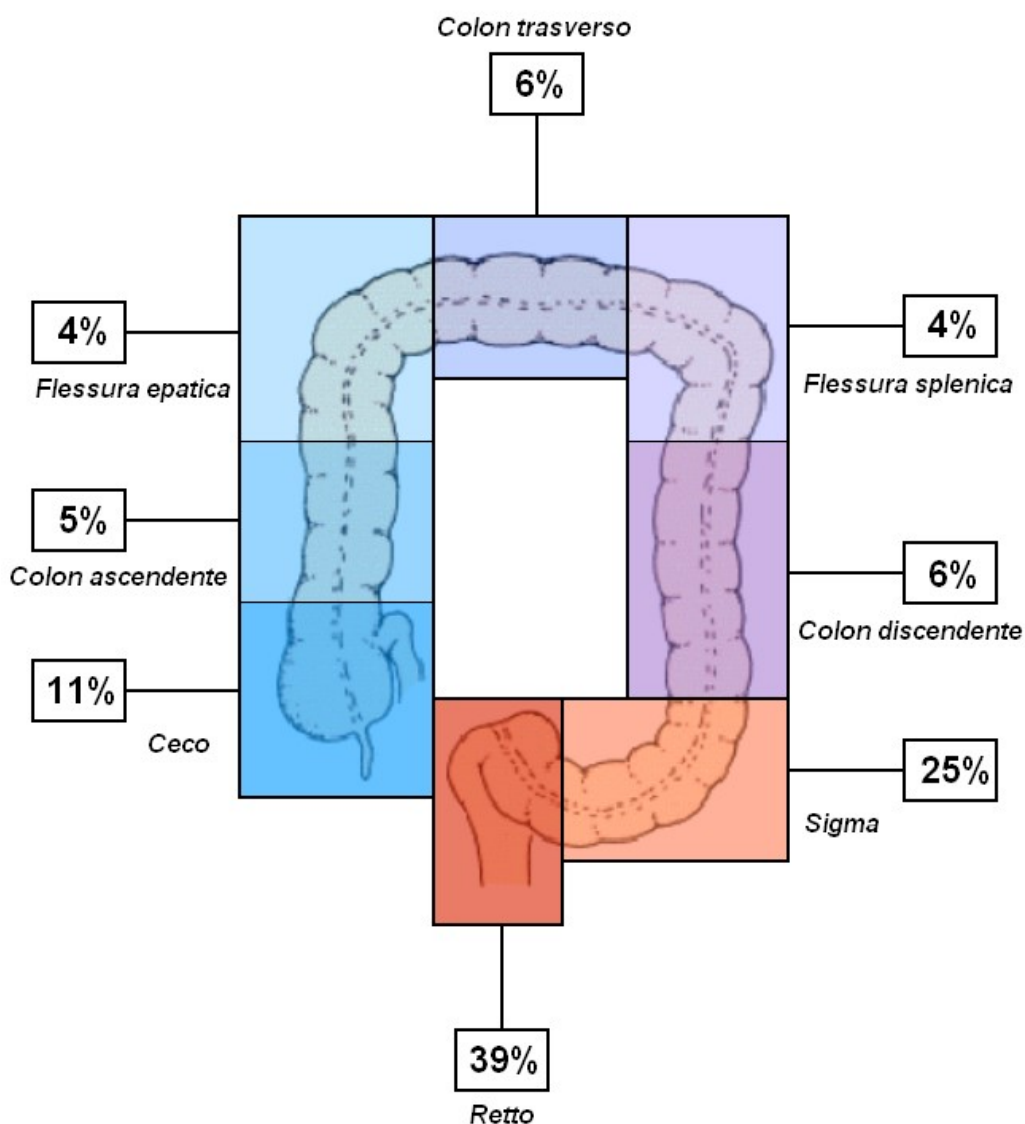


Se la rimozione è completa, la polipectomia rappresenta l'opzione chirurgica curativa

Trasformazione polipo adenomatoso in carcinoma

1.4 Presentazione clinica e Diagnosi

La distribuzione dei CCR a livello del colon è la seguente: 11% dei tumori è localizzato al cieco, 4% alla flessura epatica, 4% alla flessura splenica, 5% al colon ascendente, il 6% a livello del colon trasverso, il 6% nel colon discendente, il 25% a livello del sigma ed il 39% al retto.



La presentazione clinica del CCR varia in accordo alla sua localizzazione.

▪ *Tumori del cieco e del colon ascendente:*

A causa dell'ampio diametro di questo segmento colico, i tumori del colon destro tendono ad accrescersi maggiormente rispetto a quelli del colon sinistro, per tale motivo la diagnosi è spesso tardiva.

I sintomi più comuni sono: *l'anemia ipocromica, l'astenia e il calo ponderale.*

▪ *Tumori del colon trasverso:*

Presentano una sintomatologia variabile a seconda della sede d'insorgenza :

- Se localizzati nella parte sinistra del colon trasverso mimano spesso una patologia di origine bilio-pancreatica con dolore al quadrante superiore destro e nausea.
- Se localizzati nella parte destra mimano una patologia gastrica con senso di pienezza dopo i pasti e dolore epigastrico.

▪ *Tumori del colon discendente:*

Il minor diametro del lume intestinale, la maggiore consistenza del materiale fecale e la più

frequente presenza di tumori di tipo anulare fa sì che questi tumori presentino più frequentemente sintomi di tipo ostruttivo, ovvero turbe della canalizzazione con alvo alterno, ematochezia, astenia e calo ponderale.

▪ Tumori del retto:

I sintomi principali sono: ematochezia, mucorrea, dolore rettale e tenesmo, urgenza evacuativa.

Il processo diagnostico si avvale di differenti esami clinici e strumentali :

- Esplorazione rettale : da eseguire sempre
- Ricerca del sangue occulto fecale o SOF : molto utilizzata per lo screening del carcinoma colo rettale.
- Colonscopia: permette l'esplorazione completa della mucosa colica e consente anche di effettuare delle biopsie per la tipizzazione istopatologica della lesione. Per questo è considerata il gold standard nella diagnosi del CCR.
- Rettosigmoidoscopia: permette di diagnosticare solamente il 40-65% dei CCR, poiché indaga soltanto il colon distale. Può essere indicata in caso ci sia controindicazione ad effettuare una colonscopia completa.
- Clisma opaco a doppio contrasto : questo esame permette di visualizzare l'intero colon, ma tuttavia da solo permette solamente la diagnosi di massa protrudente nel lume intestinale, ma non la diagnosi di CCR, che si può ottenere solo tramite biopsia ed indagine istologica. Di solito il clisma opaco viene utilizzato come esame complementare alla diagnosi, in quanto fornisce indicazioni utili al chirurgo circa l'esatta dimensione, la localizzazione del tumore e le relazioni con le strutture circostanti. In alternativa, il clisma opaco viene utilizzato in caso di carcinomi ostruttivi che impediscono l'utilizzo della colonscopia.
- TC o RM colongrafia : sono in via di studio queste metodiche sia per quanto riguarda la diagnosi sia per quanto riguarda lo screening. Il limite anche in questo caso è di non poter effettuare delle biopsie. Tuttavia potrebbero avere indicazioni simili al clisma opaco.
- Markers tumorali : allo stato attuale nessun marcatore tumorale è raccomandato né per la diagnosi, né per lo screening, in considerazione del frequente riscontro di valori normali in presenza di malattia ad estensione limitata o di valori alterati in assenza di malattia. La presenza del CEA (antigene carcinoembrionale) elevato prima dell'intervento chirurgico costituisce, tuttavia, un fattore prognostico negativo. Pertanto è di uso comune utilizzare il CEA, associato ad altri parametri.

1.5 **Stadiazione**

La neoplasia deve essere stadiata. Ciò è possibile dopo l'intervento chirurgico. Infatti, è compito dell'anatomo patologo di eseguire un campionamento del pezzo operatorio con relativa descrizione macroscopica.

La classificazione più usata per la stadiazione è il TNM, che tiene in considerazione tre

parametri :

- Il grado di infiltrazione (T)
- La presenza di linfonodi interessati (N)
- La presenza di metastasi a distanza (M)

In alternativa viene anche utilizzata la classificazione di Dukes modificata Astler-Coller (MAC), la quale tiene in considerazione solo il grado di infiltrazione e la presenza di linfonodi interessati.

Dukes	Astler-Coller modificata	Classificazione TNM	Classificazione numerica	Descrizione anatomopatologica	Sopravvivenza a 5 anni
A	A	T1 N0 M0	I	Interessa la mucosa e la sottomucosa	>90%
A	B1	T2 N0 M0	I	Si estende allo strato muscolare	>90%
B	B2	T3 N0 M0	IIA	Si estende alla tonaca muscolare	70-85%
B	B3	T4 N0 M0	IIB	Si estende alla sierosa	55-65%
C	C1	T1-2 N1 M0	IIIA	Metastasi a 1-3 linfonodi regionali	45-55%
C	C2	T3-4 N1 M0	IIIB		45-55%
C	C3	Tx N2 M0	IIIC	Metastasi a 4 o più linfonodi regionali	20-30%
D	D	Tx Nx M1	IV	Metastasi a distanza	5%

descrizione anatomopatologica e sopravvivenza a 5 anni in base alla suddivisione in stadi secondo le classificazioni TNM – Dukes - MAC

In fase preoperatoria, invece, sono eseguiti *ulteriori esami di approfondimento*, oltre a quelli diagnostici.

- **Biopsia**: indagine indispensabile in corso di colonscopia seguita dall'esame istologico dei frustoli di mucosa prelevati mediante pinza biotica. Tale ultima indagine morfologica, oltre a confermare la malignità del processo neoplastico, esprime anche un giudizio sul grado di differenziazione del tumore (grading), ossia quanto le caratteristiche delle cellule tumorali si discostino da quelle da cui originano. Tumore maligno ben differenziato vuol dire che ha grande somiglianza con le cellule di origine e quindi è indice di minore aggressività e così via fino alle forme scarsamente differenziate con prognosi peggiore. Ancora, su esame istologico biotico è possibile valutare il numero di mitosi nel tumore, parametro che in genere è rappresentativo del comportamento biologico.
- **L'ecografia epatica**: offre una prima informazione per la presenza di metastasi epatiche.
- **La TC toraco - addominale**: è indicata per la determinazione dell'estensione del tumore, dell'infiltrazione adiposa, della diffusione linfonodale e della più esatta definizione delle metastasi epatiche.
- **La radiografia del torace**: fornisce indicazioni circa la presenza di metastasi polmonari.
- **Ecoendoscopia rettale**: permette un accurato staging locoregionale della neoplasia in quanto fornisce informazioni sulla infiltrazione parietale del tumore, sulla presenza di linfonodi metastatici peri-rettali e sulla infiltrazione neoplastica di organi adiacenti al tumore.

2 SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

Un programma organizzato di screening di popolazione è un “*programma di sanità pubblica*” che si rivolge ad una ben definita popolazione considerata a particolare rischio per età o per altre caratteristiche, alla quale è attivamente offerto un test di screening di facile esecuzione, innocuo, ripetibile, facilmente accettabile, al fine di selezionare un sottogruppo di popolazione positivo al test da invitare a ulteriori e più sofisticate indagini diagnostiche.

In sostanza lo screening è un processo che conferisce ai cittadini i mezzi per assicurare un maggior controllo sul proprio livello di salute e migliorarlo.

Un programma di screening dovrà prevedere, coordinare e mettere a disposizione della popolazione le strutture deputate a coprire tutte le fasi del processo, sia di base (sof), sia di approfondimento (colonscopia), sia quelle finalizzate ad eseguire gli interventi diagnostici e terapeutici (anomie patologiche, chirurgie, radio, chemioterapie).

Ancora, il programma di screening dovrà farsi carico delle fasi di verifica e rielaborazione epidemiologica indispensabili per controllare la qualità dell'intero programma ed ottimizzare i rapporti costi beneficio del processo.

Un efficace piano di prevenzione delle neoplasie maligna coloretali prevede sia la correzione dei fattori di rischio (prevenzione primaria), sia l'individuazione precoce dei casi affetti da malattia (prevenzione secondaria).

La prevenzione primaria prevede una corretta dieta (ricca di fibre), l'abolizione dell'alcool, la riduzione di carni rosse e una modesta attività fisica.

La prevenzione secondaria si basa sull'esecuzione di esami endoscopici che permettono di individuare eventuali adenomi la cui asportazione interrompe la sequenza adenoma-carcinoma.

Lo screening è un programma organizzato di diagnosi precoce condotto su una popolazione asintomatica, che viene attivamente invitata ad effettuare alcuni esame.

Attraverso lo screening si vuole identificare una patologia in fase iniziale, posto che tanto più è precoce la diagnosi, tanto più è probabile riuscire a modificare la storia naturale della malattia attraverso un efficace trattamento terapeutico.

Il razionale di uno screening oncologico è basato sulle seguenti considerazioni:

1. Il tumore che si vuole identificare è un problema di salute pubblica che coinvolge un numero elevato di persone.
2. Esistono lesioni precancerose e/o stadi precoci di malattia che è possibile diagnosticare.
3. Il test da utilizzare per la diagnosi deve essere innocuo, facile da eseguire, ripetibile, economico, sensibile, specifico ed accettabile dal paziente.
4. Il trattamento terapeutico, effettuato durante lo stadio precoce di malattia, comporta vantaggi rilevanti (diminuzione della mortalità, dell'incidenza, riduzione dei costi di terapia) rispetto al trattamento in uno stadio avanzato o tardivo.
5. Esistono strutture sanitarie qualificate in grado di effettuare la diagnosi e la terapia.

Lo screening del carcinoma colon-rettale risponde a tutti questi criteri perché:

- 1) Il carcinoma colon-rettale è il secondo tumore in termini di incidenza.
- 2) Esiste una lesione benigna precancerosa che è l'adenoma, la cui asportazione interrompe la progressione verso il carcinoma, diminuendo la mortalità e l'incidenza.

- 3) Sono disponibili diverse metodiche diagnostiche, appropriate per la diagnosi del CCR, quali: il SOF (ricerca sangue occulto nelle feci), la rettosigmoidoscopia, la colonscopia.
- 4) Una lesione maligna in stadio precoce può essere trattata in modo radicale con l'intervento chirurgico ed ottenere la guarigione e/o un'elevata sopravvivenza.
- 5) In Italia su tutto il territorio nazionale sono presenti strutture in grado di assicurare ottimali livelli di trattamento.

Identificazione dei soggetti a rischio di CCR :

Le linee guida ICSI (Institute for Clinical System Improvement) suddividono la popolazione in due categorie di rischio:

1. pazienti con rischio generico;
2. pazienti ad alto rischio.

In relazione alla categoria di rischio vengono proposte strategie di screening differenti:

1. Soggetti a rischio generico: Appartengono al primo gruppo tutti i soggetti asintomatici di età superiore a 50 anni, senza storia familiare o personale di neoplasia gastrointestinale, ovarica o uterina, senza altri fattori di rischio noti per cancro del colon-retto. In questi soggetti l'unico elemento che costituisce il rischio di malattia è l'età (> 50 anni).

- fascia di età raccomandata: 50 - 69 anni;

Raccomandazione esami diagnostici nei soggetti a rischio generico:

- ✓ Ricerca del sangue occulto fecale (SOF) tramite test al guaiaco (gFOBT) o test immunochimico (iFOBT o FIT) annuale o biennale. E' l'esame standard per questi soggetti.
- ✓ Rettosigmoidoscopia immediata nel caso di positività al SOF

I. Soggetti ad alto rischio (sorveglianza). In questi casi è più corretto parlare di sorveglianza piuttosto che di screening. La sorveglianza dei pazienti con sindromi ereditarie, malattie infiammatorie intestinali, polipi e pregressa diagnosi di cancro è già pratica clinica corrente e non richiede specifici programmi. Un problema particolare è rappresentato invece dai soggetti con rischio aumentato per familiarità.

Sono considerati ad alto rischio tutti i soggetti con precedente diagnosi di adenomi e/o CCR, precedente diagnosi di MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali), storia familiare di CCR (CCR in un familiare di primo grado prima dei 60 anni o CCR in due familiari di primo grado a qualsiasi età), storia familiare di adenomi (polipi in un familiare di primo grado prima dei 60 anni), diagnosi genetica di poliposi familiare adenomatosa (FAP) o sospetta FAP senza diagnosi genetica, diagnosi genetica o clinica di carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC).

Per i soggetti a rischio aumentato per familiarità si suggerisce di adottare uno schema di screening più aggressivo che preveda la ricerca del sangue occulto in età più giovane o la pancolonscopia in caso di familiarità complessa.

Per questi soggetti una modalità operativa particolarmente efficace potrebbe essere la proposta dello screening - sorveglianza ai familiari al momento stesso della prima diagnosi.

Questo permetterebbe una maggior compliance (considerato il momento di particolare sensibilità dei familiari) con un minore sforzo organizzativo.

Raccomandazione esami diagnostici nei soggetti ad alto rischio:

Esecuzione di una colonscopia:

- ✓ Ogni 5 anni dopo i 40 anni o 10 anni prima dell'insorgenza in famiglia del caso più precoce, per i pazienti che hanno famigliari di primo grado con CCR o adenomi;
- ✓ Ogni 2 anni, iniziando 8 anni dopo l'insorgenza di pancolite o 12-15 anni dall'insorgenza di colite sinistra per pazienti con MICI;
- ✓ Annuale o biennale a partire dall'età di 20-25 anni o 10 anni prima l'insorgenza del più precoce caso in famiglia, per pazienti appartenenti a famiglie affette da carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC).

Esecuzione di una rettosigmoidoscopia, annualmente, a partire dall'età di 10-12 anni. Successivamente, esecuzione di una colonscopia annuale una volta che sono stati riscontrati i primi adenomi, per pazienti affetti dalla FAP.

2.1 Diagnostica - Tests di screening

1. Ricerca sangue occulto fecale (SOF) :

Il test del sangue occulto costituisce un importante esame per lo screening del cancro colo rettale.

Infatti, studi epidemiologici hanno accertato che la ricerca del sangue occulto (con successiva colonscopia nei pazienti risultati positivi) comporta una sensibile riduzione della mortalità per cancro colo rettale.

Sulla base di tali evidenze il FOBT è stato ufficializzato dalla Commissione dell'Unione Europea sulla Prevenzione dei tumori come test di screening per il cancro colo rettale (CCR) per uomini e donne di età compresa tra i 50 e i 70-74 anni.

Tale raccomandazione è stata successivamente recepita ed emanata a livello nazionale dal nostro Ministero della Salute già nel novembre 2006.

I programmi di screening sono dunque attivi o in fase di realizzazione in molte regioni, dove i pazienti di età compresa nella fascia stabilita (50/69 anni) vengono invitati dall'ASL tramite lettera a ritirare il materiale per l'esame (FOBT).

Nel caso in cui il test risultasse positivo l'utente sarà invitato ad eseguire la colonscopia presso un Centro di riferimento dello screening.

Limiti della ricerca del sangue occulto fecale :

La ricerca del sangue occulto fecale è l'esame più efficace attualmente disponibile per diagnosticare precocemente il tumore del colon retto.

E' importante ripetere lo screening ogni due anni e non sottovalutare eventuali disturbi che possano manifestarsi anche dopo un esame di screening normale, per i quali è comunque necessario rivolgersi al proprio medico curante.

D'altra parte, il riscontro di sangue nelle feci è spesso dovuto a cause non tumorali, come per esempio le emorroidi, ma per esserne sicuri bisogna effettuare la colonscopia come esame di approfondimento.

Esistono diversi tipi di test di screening per il CCR, la cui scelta spetta al clinico, in accordo con le preferenze dell'assistito.

Fondamentalmente, sono due i principali tipi di test che permettono di effettuare la ricerca del sangue occulto fecale: il *test al guaiaco (gFOBT o Hemoccult)* e il test basato su *metodi immunochimici (FIT o Hemeselect)*.

Questi test sono basati sul rationale che il CCR o gli adenomi avanzati possono sanguinare periodicamente ed il test è in grado di rilevare tale sanguinamento.

Sono invece poco sensibili nel rilevare gli adenomi iniziali poiché questi tendono a non sanguinare.

Per essere efficaci nel ridurre l'incidenza e la mortalità del tumore del colon retto, il SOF necessita obbligatoriamente, in caso di positività dell'esame, di essere associato ad una colonscopia, che permette di diagnosticare la patologia che ha causato il sanguinamento ed rimuovere eventuali lesioni cancerose o adenomatose.

Questi test vanno eseguiti con periodicità annuale o biennale.

Test al guaiaco o gFOBT:

- ❖ Il test chimico al guaiaco utilizza un agente chimico che reagisce con l'attività perossidasi dell'emoglobina (Hb) contenuta nei globuli rossi.

La reazione, purtroppo, è influenzata anche da sostanze non-emoglobiniche, di provenienza alimentare, che hanno attività perossidasi e che possono dare false diagnosi di positività. Ugualmente il test al guaiaco non è in grado di distinguere le Hb provenienti dai vari distretti digestivi, per cui viene rilevata ogni fonte di emorragia (bocca, gengive, esofago, stomaco, ecc.).

Per evitare falsi positivi bisogna quindi attuare una serie di accorgimenti e restrizioni dietetiche, farmacologiche e comportamentali nei giorni precedenti.

In particolare occorre evitare carni rosse crude o semicrude e salumi di ogni genere, pesce, rape, rafano o farmaci come colchicina o sostanze antiossidanti (ad es. iodio ed acido borico).

Evitare, altresì, fonti ricche di vitamina C (alimenti, farmaci ed integratori), gli alcolici e composti farmacologici contenenti ferro.

Evitare inoltre situazioni che possono determinare sanguinamento, come interventi odontoiatrici o farmaci che possono causare sanguinamento digestivo, come anticoagulanti, aspirina, steroidi o preparazioni a base di ferro.

È inoltre importante spazzolare i denti con delicatezza, per evitare di provocare emorragie gengivali.

I vantaggi nell'usare il gFOBT comprendono la facile reperibilità, la semplicità di esecuzione, la mancanza di rischi per il paziente e il costo contenuto.

Gli svantaggi sono costituiti dalla necessità di una dieta preparatoria, dal fatto che il test sia di tipo qualitativo operatore dipendente.

In ogni caso, al momento è il test più utilizzato al mondo per la ricerca del sangue occulto fecale.

Per aumentare la sensibilità diagnostica nel test al Guaiaco solitamente vengono raccolti tre campioni di feci in tre giorni differenti.

- ❖ *Test basato su metodi immunochimici o FIT :*

(definito anche "*test di seconda generazione*") reagisce esclusivamente con l'emoglobina umana.

Questo test rileva la proteina globina, che è specifica per la specie umana, utilizzando degli anticorpi monoclonali contro di essa.

A differenza del gFOBT, è un esame quantitativo, con un valore numerico come risultato, ed

inoltre non è operatore dipendente.

È stato dimostrato che il FIT ha un più basso limite di rilevamento rispetto al test al guaiaco e può quindi rilevare anche sanguinamenti di minore entità.

L'esecuzione del FIT non richiede alcuna dieta o accorgimento preparatorio all'esame, in quanto l'esame è specifico per l'emoglobina umana.

Si richiede al paziente un solo campione fecale, dato anche il maggior costo del test rispetto al gFOBT, ma questo è in contrasto con il razionale biologico del sanguinamento intermittente.

Non in tutti i laboratori sono disponibili i metodi immunochimici usati per effettuare l'esame, esso è quindi di più difficile reperibilità rispetto al gFOBT.

Non sono ancora presenti studi randomizzati, che attestino che questo test sia efficace nel ridurre la mortalità del CCR.

L'esame ha una migliore sensibilità dal 66 al 82% e specificità dal 95 al 97% rispetto al test al guaiaco ed inoltre presenta il vantaggio di potersi effettuare con un solo prelievo e di non richiedere restrizioni dietetiche.

Per tale motivo è preferito nei programmi di screening regionali.

Un recente studio (maggio 2013) *del German Cancer Research Center*, pubblicato dalla rivista *European Journal of Cancer* ha evidenziato la netta superiorità del test immunochimico che ha rilevato (screening dal 2005 al 2009) il doppio di tumori ed il triplo di lesioni rispetto al test tradizionale al Guaiaco.

INDAGINI STRUMENTALI :

1. Colonscopia :

È una delle più comuni modalità impiegate per lo screening del CCR e ha numerosi vantaggi tra cui la diretta visualizzazione della mucosa del colon fino alla valvola ileocecale.

Gli eventuali adenomi scoperti durante la procedura possono essere rapidamente asportati tramite la polipectomia e numerosi studi osservazionali e caso controllo dimostrano che la polipectomia può ridurre l'incidenza di CCR.

È l'unica procedura di screening che, in caso di risultato positivo, non necessita di ulteriori esami di approfondimento.

Inoltre per mantenere un livello di sorveglianza adeguato è sufficiente ripetere il test ogni 10 anni.

Questo permette di ridurre il numero di visite che ogni paziente deve subire.

Tuttavia, la colonscopia è una procedura invasiva e porta con sé numerosi rischi, tra cui i principali sono il rischio di perforazione colica, il sanguinamento e la sindrome da post-polipectomia, anche se la loro incidenza è molto bassa.

I soggetti che si devono sottoporre all'esame devono prima effettuare una preparazione per pulire l'intestino e la procedura in se stessa è spesso fastidiosa e poco tollerata.

La sedazione viene spesso utilizzata per rendere il test più confortevole per il paziente, ma anch'essa comporta dei rischi associati.

La colonscopia inoltre è un esame fortemente operatore dipendente, infatti la competenza professionale è fondamentale affinché tutta la mucosa del colon sia visualizzata e le lesioni debitamente riconosciute ed asportate, senza complicanze per il paziente.

Nello screening per il CCR la colonscopia può essere effettuata isolatamente (da ripetersi ogni 10

anni) oppure come esame di approfondimento necessario dopo SOF.

Inoltre la colonscopia è l'unico esame raccomandato per i pazienti ad alto rischio di carcinoma del colon-retto, come i pazienti con precedente storia di CCR, con adenomi o malattie infiammatorie croniche.

L'incidenza di CCR si riduce del 76-90% dopo colonscopia con polipectomia, mentre la mortalità è del 53% più bassa, anche se non tutti gli studi hanno confermato che la colonscopia sia l'unica responsabile di una così forte riduzione dell'incidenza.

Complessivamente i tassi di partecipazione allo screening con colonscopia sono più bassi di quelli con SOF, ovviamente perché l'esame è più invasivo e non è confortevole.

Se la colonscopia dovesse essere interrotta per intolleranza il paziente potrà scegliere fra: a) colonscopia virtuale; b) clisma opaco a D.C.; c) colonscopia a 3 anni in narcosi + FOBT subito e poi annuale; d) videocapsula del colon.

Se in qualunque fase dello screening il FOBT risultasse positivo si raccomanda l'esecuzione della colonscopia.

- *Appropriatezza della colonscopia diagnostica* (Raccomandazioni ASGE–Società Americana di Endoscopia Digestiva) :

La colonscopia diagnostica è generalmente indicata nelle seguenti circostanze:

- ✓ Valutazione di anomalie riscontrate al clisma opaco;
- ✓ Valutazione di sanguinamento intestinale di origine sconosciuta;
- ✓ Anemia sideropenica di origine inspiegata;
- ✓ Sorveglianza per neoplasie del colon;
- ✓ Malattia infiammatoria cronica del colon;
- ✓ Diarrea clinicamente significativa e di origine inspiegata;
- ✓ Identificazione intraoperatoria di lesioni.

La colonscopia diagnostica non è generalmente indicata nelle seguenti circostanze:

- ✓ Sindrome dell'intestino irritabile;
- ✓ Diarrea acuta;
- ✓ Adenocarcinoma metastatico di origine sconosciuta in assenza di sintomi di origine colica quando l'identificazione del primitivo non è in grado di influenzare il trattamento;
- ✓ Follow up routinario di malattie infiammatorie intestinali (tranne che per la sorveglianza per la neoplasia nei casi di cui sopra);
- ✓ Sanguinamento dal tratto digestivo superiore o melena quando è già stata dimostrata una causa a carico del tratto digestivo superiore;
- ✓ Colite fulminante;
- ✓ Diverticolite acuta;
- ✓ quando si ritiene che i rischi superino i benefici;
- ✓ quando non è possibile ottenere la collaborazione del paziente;
- ✓ quando si sospetta una perforazione.

2. Rettosigmoidoscopia (RS) con o senza SOF:

A differenza della colonscopia, la rettosigmoidoscopia esamina solo gli ultimi 60 cm del tratto gastrointestinale.

Il razionale dell'uso di questo esame come metodo di screening risiede nell'osservazione che i carcinomi del colon-retto a sede distale sono più frequenti di quelli a sede prossimale.

Tuttavia, la rettosigmoidoscopia non è protettiva nei confronti del CCR prossimale.

La RS è un esame rapido (dura circa 20 min.), meno invasivo della colonscopia, si può eseguire previa preparazione intestinale mediante un clistere di 100cc. e senza necessità di una sedazione.

Permette di effettuare biopsie ed eventuali polipectomie.

Il rischio di perforazione è meno di 1 su 20.000 endoscopie, inferiore a quello della colonscopia.

Come quest'ultima è tuttavia fortemente operatore dipendente.

In caso di positività dell'esame deve essere richiesta una colonscopia completa dato che le lesioni prossimali sono spesso associate alle lesioni distali.

In quest'ultimo caso viene eseguita prima la ricerca del sangue occulto fecale e solamente in caso di positività viene eseguita la RS, in modo da evitare al paziente un esame inutile.

In Italia tuttavia esistono alcuni programmi di screening che prevedono l'esecuzione di una RS una volta nella vita, con eventualmente la proposta di un test SOF per chi non aderisce alla rettosigmoidoscopia.

Studi caso-controllo hanno dimostrato una riduzione dal 60 all'80% nella mortalità per CCR per lo screening con RS e sono in corso numerosi studi per valutare una riduzione dell'incidenza.

- ***Esami radiologici***

3. TC-colonografia (colonscopia virtuale) :

L'esame sfrutta una metodica di imaging del colon usando basse dosi di radiazioni ionizzanti e consente di ricavare immagini bidimensionali o tridimensionali.

Il paziente che si sottopone alla TC-colonografia deve effettuare una preparazione intestinale simile a quella per la colonscopia. Durante la procedura, un catetere rettale viene inserito per distendere il colon, questa procedura può essere fastidiosa per il paziente, anche se, come per la colonscopia, attualmente è possibile insufflare anidride carbonica invece di aria, per rendere l'esame più confortevole.

Non è necessario somministrare mezzo di contrasto iodato endovena e, contrariamente a quanto accade nel clisma TC, si usa dilatare l'intestino per mezzo di una sonda rettale che eroga acqua e non aria.

Tuttavia la procedura è veloce, può essere eseguita senza sedazione e risulta meno invasiva e costosa della colonscopia.

L'esame consente di visualizzare sempre tutto il colon e gli organi circostanti ed il tasso di radiazioni a cui è sottoposto il paziente è basso.

È così possibile evidenziare grossolane alterazioni a carico degli organi addominali (come, per esempio, un grosso aneurisma dell'aorta), ma alterazioni più lievi avranno un riscontro incerto, che richiederà ulteriori, talvolta inutili, approfondimenti diagnostici.

Il tasso di complicanze è solamente dello 0,02%.

La piccola quantità di radiazioni che un individuo riceve durante la TC-colonografia è simile alla radiazione ambientale che la persona assorbe in un anno, tuttavia si deve considerare il fatto di esporre persone del tutto asintomatiche a radiazioni.

L'esame va ripetuto con una periodicità di 5 anni.

In caso di positività della TC-colonografia il paziente deve effettuare una colonscopia di

approfondimento.

L'esecuzione dell'esame endoscopico ha, in certi casi, confutato il referto della TC-colonografia.

I dati sulla sensibilità e la specificità di questo esame sono ancora pochi e in parte discordanti, tuttavia, sembra che la sensibilità sia del 93,9% per adenomi di almeno 10 mm di grandezza (maggiore della colonscopia) e specificità del 96%.

La sensibilità, invece, crolla drammaticamente al 59% per adenomi inferiori ai 5 mm.

La sensibilità nel rilevamento del CCR rimarrebbe comunque del 96.1%, comparabile a quella della colonscopia.

La TC-colonografia presenta degli importanti limiti:

- 1) limitata diffusione del test;
- 2) frequente mancanza di individuazione di polipi inferiori ai 5 mm;
- 3) frequente mancanza di riscontro di lesioni piane, che potrebbero subire una potenziale trasformazione maligna;
- 4) potrebbe non avere un buon rapporto costo-beneficio rispetto ad altre strategie, soprattutto se si considerano gli esami di approfondimento, che la diagnostica extra-intestinale costringe ad effettuare;
- 5) il rischio di sottoporre una persona sana a radiazioni ionizzanti. Riguardo a quest'ultimo punto, le radiazioni a cui viene sottoposto un paziente con una TC colonografia sono state ridotte appositamente a 5 mSv, circa la metà rispetto ad una TC normale. Tuttavia, il reale effetto, che questa dose potrebbe avere sui pazienti, non è ancora stato accertato, anche se sembra che il rischio di sviluppare un cancro radiazione correlato sia minimo se non, addirittura, inesistente.

Per queste ragioni, le linee guida ICSI, la consigliano solamente nelle due seguenti situazioni:

- a) dopo colonscopia incompleta;
- b) Per pazienti scoagulati che non possono interrompere la terapia con anticoagulanti.

4. Clisma a doppio contrasto:

Questa metodica di screening, proposta in passato in alternativa al SOF o alla colonscopia, non sembra soddisfare i parametri di sensibilità e specificità richiesti. Vari studi hanno portato ad escludere il clisma opaco dalle linee guida.

CONFRONTO TRA I TEST DI SCREENING

<u>ESAME</u>	<u>PECULIARITA'</u>	<u>LIMITI</u>
<i>gFOBT</i>	Da eseguire a casa Senza rischi diretti per il colon Senza preparazione intestinale Senza sedazione	Molti polipi e alcuni CCR possono non essere diagnosticati Può produrre falsi positivi e negativi Ci sono limitazioni dietetiche

	Da eseguire annualmente o ogni due anni	prima del test Non si possono rimuovere i polipi La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo
<i>FIT</i>	Da eseguire a casa Senza rischi diretti per il colon Senza preparazione intestinale Senza sedazione Da eseguire annualmente oppure ogni due anni	Molti polipi e alcuni CCR possono non essere diagnosticati Può produrre falsi positivi e negativi Non si possono rimuovere i polipi La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo
<i>Colonscopia</i>	La procedura richiede circa 30 min Può essere esplorato l'intero colon È necessaria una preparazione intestinale Eseguita spesso sotto sedazione Possibile la biopsia e la rimozione dei polipi Può diagnosticare altre patologie del colon Da eseguire ogni 10 anni	Alcuni polipi possono non essere visti Più costosa di altre forme di test La sedazione comporta che il paziente non possa guidare e che possa perdere un giorno di lavoro Rischio di sanguinamento dal 1,5 al 3% Rischio di perforazione 0.3%
<i>Retto-sigmoidoscopia</i>	La procedura richiede circa 20 min Di solito non richiede una preparazione intestinale Di solito non è usata la sedazione Da eseguire ogni 5 anni	Esplora solo 1/3 del colon Piccoli polipi possono non essere visti Non può rimuovere tutti i polipi Di solito non si usa la sedazione perciò può essere dolorosa Rischio di complicanze serie (sanguinamento, infezioni..) è

		0,34% La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo
TC - colongrafia	La procedura richiede circa 10 min Visualizza sempre l'intero colon Richiede preparazione intestinale Senza sedazione Meno costosa della colonscopia Può diagnosticare patologie degli altri organi addominali È un'alternativa per i pazienti che non possono interrompere la terapia anticoagulante Da eseguire ogni 5 anni	Polipi inferiori ai 10 mm possono non essere diagnosticati Non si possono rimuovere i polipi La colonscopia è richiesta se l'esame è positivo

Tabella di confronto fra i test di screening

2.2 *Prospettive future*

Sulla base delle conoscenze attuali, esistono strategie di screening colo-rettale che nel futuro possono dimostrare un miglior rapporto costo/beneficio rispetto alle metodiche di screening precedentemente dibattute. Esse sono:

1) DNA fecale:

Esame delle feci per individuare alterazioni geniche (Gene Based screening) :

Si basa sull'identificazione di mutazioni dell'oncogene K-ras, del gene p-53 e dei marker di instabilità dei microsatteliti BAT 26, associate al cancro coloretale, in campioni di materiale fecale

VANTAGGI:

- ✓ Esfoliazione continua delle cellule neoplastiche nel lume intestinale vs sanguinamento intermittente rilevato dal FOBT.
- ✓ Esfoliazione cellulare maggiore della neoplasia rispetto alla mucosa normale.
- ✓ Piccole quantità di feci per identificare la neoplasia.

SVANTAGGI:

- ✓ Finora studi condotti su pochi pazienti sintomatici.
- ✓ Incompleta valutazione dei costi.

Screening per ricercare la mutazione dell'oncogene K-RAS presenta una sensibilità variabile: 50 – 100 % .

La sensibilità aumenta con la ricerca delle mutazioni del gene p53o di markers di instabilità dei

microsatelliti (BAT26): Sensibilità: 71% .

2) Colonscopia virtuale :

La colonscopia virtuale mediante:

- a) Tomografia Computerizzata (*TAC*) a scansione;
- b) Risonanza magnetica (*MRC*) è stata proposta in anni recenti per la diagnosi precoce degli adenomi e del cancro.
- c) TAC elicoidale, con un software dedicato, si è dimostrato capace di individuare adenomi e carcinomi colici. Questo risultato è stato ottenuto sia con immagini sia bidimensionali, sia tridimensionali. Queste ultime, in particolare, sono risultate simili all'immagine colonscopica convenzionale. Ancora, le immagini tridimensionali, rispetto a quelle bidimensionali, aumentano sia la sensibilità sia, leggermente, la specificità.

I vantaggi teorici di questa nuova metodica sono evidenti.

Infatti, se questa avesse una buona sensibilità e specificità, si potrebbe ridurre il numero dei soggetti da sottoporre a colonscopia convenzionale a meno del 15%.

Vari fattori tecnici possono influire sulle performance dell'esame (preparazione intestinale, posizione e modalità di scansione, algoritmo di ricostruzione del software ecc.) anche se i risultati sono contrastanti.

Restano inoltre ancora da valutare pienamente i costi connessi con questa nuova metodica e il discomfort per il soggetto che si sottopone all'esame.

Infatti l'esame è gravato da costi elevati e richiede un tempo variabile, in un colon normale, fra i 20 e i 60 minuti.

b) La Colongrafia-RM viene usata dopo distensione del colon con somministrazione d'acqua per via rettale.

I vantaggi potenziali di questa metodica stanno nel fatto che con tale tecnica si evitano le esposizioni a radiazioni connesse con la CT.

Solo pochi studi sono stati condotti fino a oggi, su serie limitate e su pazienti sintomatici.

Nel più numeroso di questi studi (condotto su 97 pazienti) è stata raggiunta una sensibilità e una specificità simile a quella della colonscopia convenzionale (specificità 93% sensibilità 96%).

L'obiettivo fondamentale della colonscopia virtuale è quindi il riconoscimento, con modalità minimamente invasiva, della patologia organica del colon, quali polipi e tumori, in quanto essi, sporgendo all'interno del lume, determinano una circoscritta alterazione del profilo dell'organo che viene riconosciuto alla visione endoscopica simulata.

3) Endoscopia con capsula :

L'endoscopia con capsula è una nuova tecnica per visualizzare il colon, originariamente ideata per visualizzare l'intestino tenue.

La capsula è ingeribile e consiste in un "endoscopio" dotato di videocamera da entrambi i lati, è leggermente più grande di quella utilizzata per visualizzare l'intestino tenue ed è dotata di un sistema di illuminazione che si regola automaticamente.

Il medico può seguire l'esame in tempo reale, avendo così la possibilità di far muovere il paziente in modo da permettere una migliore visualizzazione delle zone di mucosa sospette e di regolare, tramite apposito software, la luminosità e i colori dell'immagine. Questa metodica potrebbe essere una futura opzione per il carcinoma del colon-retto, anche se la sua accuratezza

sembra essere considerevolmente più bassa della colonscopia, con una sensibilità che varia dal 69 al 79% e una specificità compresa tra 64 a 81%.

Inoltre l'esame richiede una preparazione intestinale uguale a quella per l'endoscopia tradizionale con ulteriore assunzione di lassativi e procinetici anche durante l'esame, per garantire l'avanzamento intestinale della capsula.

In caso di positività del test, il paziente dovrebbe comunque effettuare la colonscopia di approfondimento anche ai fini biotici, nonché diagnostici istologici.

Per i limiti degli studi finora condotti, per la mancanza di studi su popolazione asintomatica, per la carenza di valutazione dei costi (comunque molto elevati) e del discomfort connesso con queste nuove tecniche di screening, allo stato attuale delle conoscenze e dello sviluppo tecnologico, queste metodiche non possono essere proposte come test di screening. Tra l'altro, le complicanze occlusive cagionate dalla capsula possono indurre all'esecuzione di interventi chirurgici d'urgenza nel caso in cui il dispositivo incontri lungo il tragitto dei polipi e/o adenomi che impediscano il normale transito.

3 LA VALUTAZIONE ECONOMICA DEI PROGRAMMI SANITARI DI SCREENING AL COLON-RETTO

3.1 *La valutazione economica dei programmi pubblici*

La valutazione economica di un programma di screening e/o di un intervento pubblico, richiama alla base i principi razionali fondamentali dell'azione dell'homo-oeconomicus.

L'efficienza è la minimizzazione delle risorse consumate rispetto all'output conseguito.

L'efficacia è la capacità di perseguire il risultato desiderato.

Nel contesto delle aziende pubbliche, il concetto di efficacia si intreccia con quello di outcome riconducibile alla capacità di incidere sui bisogni e sui comportamenti della comunità di riferimento.

La valutazione economica diviene momento imprescindibile, soprattutto alla luce delle sempre minori risorse a disposizione delle strutture sanitarie che devono allocare tali risorse tra una moltitudine di possibili interventi, talvolta alternativi.

Il concetto di valutazione economica è finalizzato oltre all'efficienza, anche all'individuazione della scelta.

Così la componente economica del processo di valutazione richiede un'integrazione con misure di efficacia, in termini di esito, evidenziando in tal modo tutta la complessità del metodo che ingloba anche la compresenza di professionalità specifiche.

Facendo riferimento ai programmi sanitari, Kernick individua una serie di domande che è necessario porsi al fine di progettare e realizzare una accurata valutazione economica; tra queste:

- Sono state considerate tutte le possibili alternative ?
- Sono state considerati tutti i punti di vista istituzionali (Aziende sanitarie, Ministero, Agenzia regionale, medici di base, ecc.)?
- Sono stati considerati tutti i costi effettivamente sostenuti?
- I risultati conseguiti sono generalizzabili?

Per affrontare il problema della valutazione è fondamentale analizzare e rispondere a tali quesiti per giungere a risultati ottimali.

La letteratura presenta tre metodi di analisi economica dei programmi:

1. *l'analisi costo-beneficio;*
2. *l'analisi costo-efficacia*
3. *l'analisi costo-utilità.*

Tutti e tre gli approcci hanno in comune l'obiettivo di confrontare gli input consumati dal programma (costi) con gli outcome conseguiti rispetto ad una situazione senza la presenza del programma.

In breve, si evidenzia l'eventuale beneficio aggiuntivo che un programma produrrebbe o che ha generato, rispetto allo stato iniziale. L'elemento di differenziazione dei tre metodi è rappresentato dalla modalità attraverso cui giungono alla misura degli outcome prodotti dal programma.

L'analisi costo-beneficio quantifica monetariamente gli outcome, mentre gli altri due metodi non giungono ad una quantificazione monetaria.

In particolare, nell'analisi costo-efficacia vengono quantificati i benefici e gli svantaggi di una certa strategia di screening e poi comparati tra loro, per capire quanto quella strategia sia realmente efficace.

Solitamente i benefici vengono espressi in life years gained (anni di vita guadagnati o LYG), mentre gli svantaggi sono espressi generalmente dai costi in dollari (\$).

Il costo-efficacia è espresso come costo per anno di vita guadagnato, ovvero costo per LYG.

Mentre il cost-saving è rappresentato unicamente dal risparmio economico che una determinata strategia permette di ottenere rispetto ad un'altra.

La scelta di uno dei tre metodi (*analisi costo-beneficio; analisi costo-efficacia; l'analisi costo-utilità*) dipende da diversi fattori.

La possibilità di misurare monetariamente gli outcome conseguiti rappresenta il primo fattore di scelta.

Nei servizi sanitari, ed in particolare in quelli a forte componente pubblica, la capacità di attribuire un valore economico agli outcome non è immediato, né possibile in taluni casi.

Questo porta a limitare la possibilità di utilizzo dell'analisi costo-beneficio nell'ambito dei programmi sanitari.

Al di là del metodo di analisi prescelto, il processo attraverso cui si giunge all'avvio di un programma ed alla sua realizzazione si caratterizza, da un punto di vista teorico, come un processo di programmazione e controllo attraverso un processo decisionale che, partendo dalle priorità strategiche individuate e collegate alla programmazione annuale, prevede una prima fase di valutazione "*ex-ante*" sulla base di modelli teorici ed analisi empiriche conosciute, al fine di accrescere la probabilità di efficacia dell'intervento.

La seconda fase riguarda l'analisi "*ex-post*" nella quale si verificano i risultati effettivamente conseguiti, confrontandoli con quanto previsto "*ex-ante*" e si procede alla valutazione, attraverso reporting finale, sull'efficacia del programma e sulle decisioni future circa la continuazione, la modifica o la cessazione dello stesso.

3.2 *Analisi costo-efficacia di un programma di screening al Colon-Retto*

Ogni intervento di Sanità Pubblica, ed in modo particolare quelli che implicano un atto medico, come un test di screening o un trattamento preventivo, richiede di essere attentamente preventivamente valutato in relazione agli eventuali vantaggi e svantaggi sia in termini sanitari che economici.

L'obiettivo è quello di assicurare che i potenziali benefici superino gli effetti avversi.

Questo è consolidato soprattutto per i programmi di screening poiché, essendo spesso coinvolte persone asintomatiche, il programma dovrebbe fornire la dimostrazione da un lato di un vantaggio per la comunità, e dall'altro di un rischio minimo per gli individui che aderiscono al programma.

Lo scopo primario dello screening oncologico è dunque quello di ridurre la mortalità e, se possibile, anche l'incidenza, identificando individui con lesioni pre-sintomatiche, che possono richiedere ulteriori esami ed un eventuale trattamento.

Poiché i benefici potenziali derivanti dal programma devono essere superiori agli svantaggi, è necessaria un'organizzazione rigorosa per assicurare che le risorse disponibili, sempre più limitate, permettano l'erogazione di un programma equo e di alta qualità per l'intera popolazione a costi accettabili.

Secondo i principi dell'OMS e le attuali raccomandazioni, gli aspetti che devono essere presi in considerazione prima di decidere di avviare un programma di screening sono:

1. *frequenza e distribuzione* del cancro nella popolazione: incidenza, sopravvivenza e mortalità per specifici tipi di tumore, i quali differiscono da un Paese all'altro determinando le priorità del paese stesso in termini di prevenzione;
2. conoscenza della *storia naturale della malattia*: il tumore deve avere caratteristiche in termini di fase di premalignità o di invasione limitata, tali da dare possibilità di utilizzare metodiche terapeutiche che permettano di eliminare il cancro nella fase premaligna o comunque asintomatica;
3. *la qualità del test di screening*: poiché saranno sottoposti a screening individui sani con un rischio di malattia variabile, il test deve essere di facile esecuzione, accettabile, sensibile, specifico e sicuro. Il costo deve essere sostenibile per il sistema sanitario del paese;
4. *evidenza scientifica di efficacia teorica e pratica del test di screening*: si raggiunge un beneficio reale solo quando la morte per quel dato tipo di cancro è evitata o rimandata, pertanto l'applicazione del test dovrebbe essere in grado di ridurre l'incidenza della malattia;
5. *identificazione della popolazione bersaglio*;
6. *Analisi dei vantaggi e degli svantaggi del test di screening*: l'efficacia dello screening del cancro nel ridurre la mortalità o l'incidenza è una condizione necessaria ma non sufficiente per attivare un programma di screening e nessuno screening è privo di effetti avversi (es. falsi negativi che non conducono a diagnosi precoce o falsi positivi che creano ansia, test di follow-up spiacevoli, costosi e in alcuni casi potenzialmente dannosi);
7. *Rapporto costo-beneficio dello screening*: il costo dello screening va valutato in funzione della spesa sanitaria nel suo complesso, incluso il tempo speso per la diagnosi ed il trattamento.

Sono in particolare questi ultimi due punti a rappresentare il nodo cruciale delle scelte in sanità, alla luce delle limitate risorse finanziarie di cui dispone il Servizio Sanitario Nazionale per l'erogazione dei servizi sanitari e dell'inevitabile necessità di razionalizzare le risorse stesse nel perseguimento degli obiettivi di efficacia, efficienza ed economicità nella gestione.

Al fine dunque di perseguire gli obiettivi appena esposti, le aziende sanitarie devono porre in essere una serie di valutazioni economiche che consentano loro di operare avvalendosi di dati concreti ed effettivi.

In questa direzione si dispongono i metodi di analisi economica ed aziendale degli interventi sanitari, tra i quali si colloca l'analisi costo-efficacia.

L'analisi costo-efficacia (CEA) è un metodo per valutare sinteticamente il valore di una tecnica, di una pratica o di una politica nel settore sanitario.

Alla base della metodologia c'è l'assunzione della circostanza che le risorse disponibili per la sanità siano limitate, sia dal punto di vista sociale, sia organizzativo, sia per quanto concerne il personale ed il paziente.

Questa analisi permette di confrontare trattamenti alternativi in cui costi e conseguenze delle terapie sono differenti.

I costi sono espressi in unità monetarie (dollaro, euro, ecc.), mentre gli esiti dei trattamenti alternativi sono espressi in unità non monetarie (anni di vita guadagnati, casi trattati con successo, ecc. ecc.). I costi sono rapportati alle rispettive misure di efficacia per ogni alternativa confrontata.

Minore è tale rapporto (costo/efficacia) e maggiore dovrebbe essere la convenienza economica per quella alternativa.

L'analisi Costo - Efficacia (*cost effective nessanalysis*) è una metodologia di valutazione economica che considera i costi e le conseguenze dirette di interventi e programmi sanitari e per questo motivo è la più utilizzata nel contesto sanitario, poiché permette il confronto tra programmi aventi conseguenze diverse.

La scelta della CEA (*cost effective nessanalysis*) richiede che per ogni alternativa sia possibile valutare il costo per unità di efficacia.

Verrà preferita a parità di efficacia l'alternativa con costo unitario minore, o a parità di costo, l'alternativa con il flusso massimo di efficacia.

Questa metodologia trova applicazione per risolvere problemi di ottimizzazione con riferimento a due situazioni in particolare:

- procedere all'allocazione di un budget scegliendo tra un certo numero di programmi alternativi e avendo come obiettivo la massimizzazione dei benefici ottenibili espressi in termini di efficacia;
- raggiungere un certo livello di efficacia obiettivo sostenendo il minor costo possibile.

I dati da utilizzare sono di vario tipo e consistono in dati disponibili dalla letteratura (pubblicazioni, linee guida, studi di settore), opinioni di esperti circa l'efficacia di determinati interventi, e, ove possibile, studi prospettici ad hoc.

Le alternative rivelate dall'analisi costo-efficacia possono essere rappresentate da un albero decisionale che descrive le varie scelte e nel quale sono espressi sia i costi, sia gli effetti di ciascuna alternativa.

Particolare rilevanza assume l'indice costi-efficacia dato dal rapporto tra gli effetti per unità di intervento ed i costi per unità di intervento. Tanto più elevato è tale indice tanto più efficace ed efficiente è l'utilizzo delle risorse, pertanto la scelta verrà fatta attraverso la comparazione di questo indice, scegliendo l'alternativa che massimizza l'efficacia a parità di costi o che minimizza i costi a parità di efficacia.

In primo luogo questa metodologia considera i costi e gli effetti diretti di uno specifico programma/intervento, ma non considera i costi e gli effetti indiretti delle varie alternative.

In secondo luogo, nella comparazione delle diverse alternative l'analisi in esame ipotizza che i risultati si modifichino in termini quantitativi, senza tener conto delle variazioni in termini.

Secondo la metodologia CEA il programma sanitario dovrebbe essere analizzato componendolo nella sua dimensione COSTI, ovvero le risorse consumate, e la dimensione EFFICACIA, ovvero

il valore creato.

Generalmente si identificano tre categorie di costo:

✓ *i costi delle risorse sanitarie*: costi legati all'organizzazione ed implementazione del programma; l'identificazione di questi costi riguarda sia i costi variabili, i costi fissi e i costi generali; la valutazione di questi costi può essere fatta utilizzando i prezzi di mercato, o per una analisi più accurata i costi di ciascuna risorsa impiegata.

✓ *i costi legati al paziente e ai familiari*: costi privati sostenuti per partecipare al programma (tempo di lavoro perso, costi di trasporto); questi costi spesso non possono essere valutati al prezzo di mercato, pertanto l'alternativa è quella di utilizzare il salario per valutare il tempo perso.

✓ *costi delle risorse di altri settori, legati al programma in esame*.

Identificazione, misurazione e valutazione di tutte le voci di costo e delle conseguenze, sono fasi che devono essere considerate separatamente, pertanto è necessario che di ciascuna voce identificata sia stato possibile effettuare una misurazione unitaria per poter procedere a successive valutazioni.

Ad esempio, è necessario che le risorse impiegate in ciascuna fase del progetto siano state identificate e misurate accuratamente in termini unitari (numero di medici o infermieri impiegati, per quanto tempo, quantità di materiali necessari per effettuare la colonscopia, ecc., numero di viaggi richiesti al paziente per effettuare il trattamento).

3.2.1 Analisi dei costi

La determinazione del costo delle attività coinvolte nel processo di screening del colon-retto si scompone in macro-attività, in particolare: a) adozione del progetto regionale, organizzazione e coordinamento provinciale;

b) informazione e sensibilizzazione della popolazione al fine di accrescere il tasso di adesione;

c) gestione inviti e analisi dei campioni (FOBT);

d) in caso di esame positivo si procede all'attività di secondo livello con la colonscopia;

e) in caso di esame FOBT e colonscopico negativo è richiesta l'attivazione di un processo di follow-up con il richiamo biennale;

f) in caso di esame colonscopico positivo questo condurrà a duplice alternativa, ovvero, la terapia endoscopica o/e la terapia chirurgica ed oncologica del caso.

Per ciascuna macro attività sono individuate inoltre le componenti di costo variabile, quelle soggette a modificarsi per effetto di oscillazioni dei volumi di adesione allo screening e le componenti di costo sorgente, ovvero le componenti di costo sorte a seguito dell'implementazione del progetto e che non sarebbero state sostenute altrimenti: costi del personale, del materiale di consumo e dei farmaci, costo della strumentazione, di altro materiale tecnologico e del materiale amministrativo, di manutenzione.

	<i>FOBT</i>	<i>FOBT immunologico</i>	<i>Rettosigmoidoscopia</i>	<i>Clisma opaco</i>	<i>Colonscopia virtuale</i>	<i>Colonscopia</i>
Costo	+	++	+++	+++	++++	++++
Accettabilità	++++	+++	++	+	+	+
Non invasività	++++	++++	++	++	++	+
Sensibilità	++	+++	+++	++	++	++++
Specificità relativa	+	++	+++	++	++	++++
richiesto II° test diagnostico	++++	++++	++	++++	++++	+

Caratteristiche test di screening

3.2.2 *Analisi di efficacia*

Nell'analisi di costo-efficacia, l' "efficacia" dello screening è intesa la capacità di cambiare la storia naturale della malattia in senso positivo.

Misure di efficacia possono essere rappresentate dal numero di casi diagnosticati precocemente, dalla riduzione dell'incidenza della patologia, dalla percentuale di morti prevenute ovvero dal numero di vite salvate, dal miglioramento della qualità della vita a seguito di diagnosi precoce e trattamento.

L'analisi di efficacia è riferibile alle seguenti misure:

- Calcolo della mortalità attesa ed osservata.
- Analisi dell'incidenza, ovvero diminuzione di frequenza della patologia oggetto dell'intervento.
- Analisi della riduzione della mortalità complessiva o degli effetti letali conseguenti la comparsa della patologia in esame.

La valutazione dell'efficacia dello screening si può attuare attraverso metodi sperimentali e non sperimentali, ovvero studi osservazionali.

Per misurare l'efficacia del programma di screening è necessario analizzare separatamente le due tipologie di esami diagnostici proposti, la ricerca di sangue occulto e la colonscopia.

Da numerose analisi statistiche risulta come l'efficacia dei due test sia legata alla percentuale di adesione, in particolare esistono delle soglie minime di adesione che permettono ad entrambi i test di ridurre la mortalità.

Dunque il risultato del binomio adesione-mortalità è inversamente proporzionale: più alta è l'adesione al test considerato e più basso sarà il tasso di mortalità.

Questo ovviamente, oltre ad avere un impatto in termini di efficacia, ha un impatto anche in termini di efficienza, poiché parte dei costi fissi del programma non possono più essere ripartiti sul volume dei vari accertamenti diagnostici, aumentando il costo unitario attribuito a ciascun paziente ed anche il rapporto costo - efficacia delle alternative in esame.

3.3 *Aderenza allo screening e strategie di compliance*

Le preferenze della popolazione sono importanti da considerare quando si offre uno screening, perché, alla fine, ogni test di screening è efficace e persino costo-efficace solamente se la popolazione vi aderisce.

Attualmente l'aderenza allo screening del CCR non è ottimale. Negli USA l'aderenza della

popolazione non supera il 58%; mentre tra i pazienti a cui è stato proposto un SOF, l'aderenza è stata del 67% ed infine tra i pazienti a cui è stata offerta la scelta tra le due metodologie di screening ha raggiunto il 69%.

In Italia secondo l'Osservatorio Nazionale Screening, nel 2012 l'aderenza complessiva ai vari programmi è stata pari al 37% della popolazione invitata.

L'efficacia e l'impatto degli interventi di prevenzione, così come dell'assistenza sanitaria in generale, sono tuttavia condizionati da una serie di fattori (status socio-economico, livello di istruzione, cittadinanza, health literacy), che influenzano le possibilità di accesso e l'effettiva capacità di fruizione dei servizi sanitari da parte di diversi sottogruppi di popolazione.

In particolare, l'**health literacy** indica le abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute.

L'health literacy implica il raggiungimento di un livello di conoscenze, di capacità individuali e di fiducia in se stessi tali da spingere gli individui ad agire per migliorare la propria salute e quella della collettività, modificando lo stile e le condizioni di vita personali. Pertanto, health literacy non significa solo essere in grado di leggere opuscoli e prendere appuntamenti, ma è un'importante strategia di empowerment che può migliorare la capacità degli individui di accedere alle informazioni in maniera precisa e facilmente comprensibile e di utilizzarle in modo efficace fornendo a tutte le persone gli strumenti utili per comprendere come mantenersi in salute.

Per quanto riguarda gli screening, si registrano tassi di adesione inferiori in categorie svantaggiate (persone con basso livello di istruzione e/o difficoltà economiche, minoranze etniche, immigrati). Aumentare l'aderenza ai programmi di screening è una necessità fondamentale per renderli veramente efficaci e ridurre l'incidenza e la mortalità del CCR.

L'esperienza percepita dal paziente che si è sottoposto allo screening, nonché il suo giudizio sulla qualità della prestazione sanitaria erogata sono un feedback fondamentale per il medico, poiché influenzeranno la continuità dell'aderenza del paziente allo screening e le referenze positive o negative che questi fornirà ai conoscenti, i quali a loro volta saranno influenzati a partecipare o meno.

Maida J. Sewitch et al. in una review del 2011 ha identificato nello screening endoscopico diversi fattori che influenzano la soddisfazione del paziente:

- L'accoglienza: i modi dello staff medico, l'abilità tecnica, la partecipazione dello staff infermieristico e la non partecipazione di tirocinanti, il comfort della struttura e dello studio endoscopico sono positivamente associate alla soddisfazione del paziente.
- Il controllo del dolore e del discomfort durante l'endoscopia. Un'inadeguata sedazione durante la procedura porta alcuni pazienti a rifiutare di eseguire di nuovo lo stesso esame.
- L'ansia e la paura prima e durante l'esame correlano negativamente con la soddisfazione del paziente.
- La comunicazione con il medico. Più tempo spende il medico spiegando la procedura e i risultati del test, più il paziente risulta soddisfatto.
- Brevi tempi di attesa (prenotazione - attesa della prestazione dell'esame).

Per aumentare la compliance allo screening sembra quindi necessario garantire una sempre maggiore qualità delle prestazioni sanitarie, migliorando la professionalità tecnica, ma anche la comunicazione con il paziente e il setting organizzativo.

Oltre al miglioramento della qualità della prestazione sanitaria, altre misure atte ad aumentare la partecipazione allo screening potrebbero includere:

- 1) campagne informative ed educazionali;
- 2) rendere il paziente cosciente dell'intero range di opzioni circa la tipologia di esame da poter effettuare per lo screening e di lasciare a questi la libera scelta circa la metodologia a cui sottoporsi;
- 3) incremento della facilità di accesso allo screening, tramite abbattimento delle barriere organizzative e diffusione capillare sul territorio delle strutture presso cui il paziente può effettuare i test.

a) Programmi che utilizzano il SOF

invitano tramite lettera la popolazione compresa tra i 50 e i 69-70/75 anni. Tutti i programmi SOF prevedono l'esecuzione di un test FIT, immunochimico.

Ai soggetti con SOF negativo viene inviato via posta il risultato con il consiglio di ripetere dopo 2 anni il test.

Ai soggetti non rispondenti al primo invito viene mandata una sollecitazione tramite una seconda lettera inviata tre-sei mesi dopo.

I soggetti con SOF positivo sono contattati ed invitati a sottoporsi a una colonscopia completa; se questa non è eseguibile o viene rifiutata viene consigliata una TC colongrafia o un clisma a doppio contrasto.

b) Programmi che utilizzano la rettosigmoidoscopia

visto che prevedono l'esecuzione della RS una sola volta nella vita, l'esame è offerto a una singola coorte d'età, la maggior parte a 58enni, in un caso a 60enni. In seconda battuta, per i non aderenti alla RS, viene proposta l'esecuzione del SOF.

4 ISTRUZIONI OPERATIVE DELLO SCREENING COLORETTALE

E' necessario che ogni programma individui i punti di forza e di debolezza in relazione alle risorse esistenti ed alle relazioni intercorrenti tra le varie strutture.

Per la buona riuscita del programma è fondamentale che si determini un clima di fattiva collaborazione tra tutti gli operatori che partecipano alla attività di screening.

Lo schema che segue rappresenta una generale esemplificazione di istruzioni che non vincola allo sviluppo di altre soluzioni operative.

Negli ambiti territoriali in cui non si pervenga ad un accordo di collaborazione con i MMG (Medici di Medicina Generale), le attività esemplificate devono essere svolte direttamente dalla ASL.

Le istruzioni operative devono essere formalizzate a cura del Comitato Tecnico.

L'intero programma può essere suddiviso in fasi fondamentali:

- Programmazione
- Pianificazione e Gestione degli inviti
- Primo livello diagnostico
- Secondo livello diagnostico
- Terapia e follow up

Ogni fase si scompone nei vari processi :

1) Definizione della popolazione bersaglio :

La popolazione bersaglio del programma di screening (RSO =ricerca sangue occulto) è costituita dall'insieme delle donne e degli uomini nella fascia d'età 50-69 anni, residenti nei Comuni di riferimento dell'ASL.

2) Criteri di esclusione :

Bisogna precisare i criteri di esclusione dal programma, ad esempio: soggetti trasferiti, deceduti, con storia familiare personale negativa per CCR, etc.

3) Modalità d'invito e prenotazioni :

E' necessario che siano curate le istruzioni operative riguardanti la gestione degli inviti, i solleciti, i richiami per approfondimenti, l'inoltro dei referti.

E' auspicabile ricercare la collaborazione attiva dei medici di medicina generale ai quali potrà essere affidato il compito di promuovere lo screening attraverso contatti individuali e con la consegna del kit per RSO (ricerca sangue occulto).

E' possibile coinvolgere le farmacie per la distribuzione e la raccolta dei relativi kit ma è comunque fondamentale che la sensibilizzazione sia effettuata a cura dei MMG.

La lettera di invito da recapitare presso il domicilio deve contenere precise e sintetiche informazioni su: caratteristiche dell'emittente; obiettivi del programma di screening; caratteristiche dell'esame; cadenza periodica dell'esame e necessità di un adeguamento ai tempi dei successivi controlli; modalità di fruizione (gratuità, come ottenere chiarimenti); garanzia della riservatezza.

Per i soggetti non rispondenti al primo invito deve essere predisposta una seconda lettera di invito con allegato materiale informativo.

4) Modalità di distribuzione e ritiro del kit per la raccolta del campione di feci :

E' uno dei passaggi più critici dello screening in quanto può determinare il livello di adesione da parte della popolazione.

Nel protocollo devono essere valutate e circostanziate le modalità di distribuzione agli assistiti del kit per la ricerca del sangue occulto.

La distribuzione può avvenire a cura del Medico di Medicina Generale o direttamente con invio postale in apposite buste assieme all'invito per partecipare allo screening oppure con la collaborazione delle farmacie.

In tutti i casi è necessario valutare quale siano i benefici e gli svantaggi con particolare riferimento alla dispersione di kit ed i relativi costi che si determinano a seguito della scelta effettuata;

- informazione accurate sulla modalità di raccolta del campione e sulla modalità di conservazione;
 - l'indicazione all'assistito sui punti di consegna dei test;
- direttamente presso i laboratori analisi; farmacie; sedi dei Comuni;
altro.

L' Esito del test di primo livello può essere:

- Negativo
- Positivo
- Dubbio / da ripetere

5) Refertazione :

L'interpretazione del risultato del test è effettuata da parte del laboratorio analisi; è essenziale che il laboratorio disponga della strumentazione necessaria sia in termini qualitativi che a sostenere i volumi di attività previsti.

6) Comunicazione dell'esito del test :

Possono essere previste più modalità:

- invio per posta entro tre settimane dalla effettuazione del test;
- presso l'ambulatorio del Medico di Medicina Generale.

Qualunque scelta sia effettuata deve essere omogenea alle modalità di reclutamento ed alla distribuzione del kit per la raccolta del sangue occulto.

In caso di esito non negativo del test il soggetto sarà informato per telefono da personale appositamente addestrato, entro pochi giorni dalla data di effettuazione del test.

Al momento della comunicazione telefonica l'operatore deve essere in grado di offrire un appuntamento per l'esecuzione della colonscopia o altro esame di secondo livello definito dal protocollo. In caso di irreperibilità telefonica la comunicazione avverrà per posta con procedura celere e raccomandata;

7) Accertamenti di secondo livello

Sono richiamati per eseguire la colonscopia tutti i soggetti risultati non negativi al test per la ricerca del sangue occulto. Di norma tali accertamenti sono condotti dai centri endoscopici individuati dal programmi di screening.

8) Esiti degli accertamenti di secondo livello

L'esito del test di II livello dovrà riportare:

1. *l'avvenuta esecuzione del test o la mancata esecuzione con la motivazione* (es. preparazione intestinale insufficiente, intolleranza del soggetto etc.);
2. *la completezza del test* (colonscopia completa con intubazione del ceco oppure colonscopia incompleta con livello della sede raggiunta);
3. *il risultato:*
 - a) negativo
 - b) positivo per patologia neoplastica (adenomi e carcinomi) corredato dall'esame istopatologico;
 - c) positivo per altre patologie non neoplastiche.

9) Comunicazione degli esiti degli accertamenti di secondo livello

L'esito degli accertamenti di secondo livello sarà comunicato personalmente dal medico che ha eseguito l'esame a conclusione delle procedure diagnostiche, compreso l'esito dell'eventuale indagine istologica.

Nel corso dell'incontro sarà consegnata all'utente una relazione con tutti i referti associati agli accertamenti diagnostici effettuati ed un giudizio diagnostico conclusivo con le *eventuali proposte terapeutiche ed eventuale ulteriore follow up.*

10) Controllo di qualità

Una volta avviato il programma di screening per i tumori del colon retto risulta importante fissare degli standard di controllo della qualità per ottimizzare i benefici dello screening.

Questo aspetto risulta fondamentale per garantire un bilancio positivo tra benefici e svantaggi dei programmi di screening.

Dovranno essere previsti controlli di qualità a vari livelli:

- organizzativo: verifica costante della disponibilità e dell'accuratezza delle liste anagrafiche, dei metodi di invito e rinnovo dell'invito;
- tecnico strumentale: verifica preparazione del materiale, controllo delle apparecchiature, verifica ed omogeneità delle procedure;
- professionale: preparazione degli operatori, omogeneità dei comportamenti;
- valutativo: della raccolta dati, del sistema informativo, dell'elaborazione dei dati.

Si ritiene utile creare un gruppo di valutazione che segua nel tempo l'evolversi dello screening, che potrà essere individuato nei partecipanti al Comitato tecnico scientifico.

11) Requisiti delle unità di endoscopia

E' consigliabile che ogni unità di screening per l'esecuzione della colonscopia posseda i seguenti requisiti di base:

- ❖ eseguire più di 1000 indagini all'anno;
- ❖ essere dotata in misura adeguata e soddisfacente di strutture ed attrezzature necessarie all'esecuzione delle colonscopie;
- ❖ predisporre ed adottare i protocolli relativi alle modalità di accesso al trattamento delle emergenze, alle modalità per la compilazione della cartella endoscopica e del referto endoscopico, per l'individuazione degli interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria delle attrezzature e degli impianti nonché dei relativi responsabili, alla valutazione dell'attività di servizio: (verbali di riunioni, auditing clinico, registro delle complicanze, monitoraggio delle contaminazioni degli strumenti, liste di attesa, esami inefficaci o non eseguiti, etc), all'acquisizione del consenso informato ed alla presentazione della metodica, delle complicanze, istruzioni sull'esame e sulla preparazione da effettuare, da consegnare al paziente;
- ❖ impiegare endoscopisti qualificati che eseguano un tot. di esami annuale ;

12) Controlli di qualità degli esami istologici

Sono soggetti a controllo di qualità tutti i passaggi relativi all'accuratezza diagnostica:

- a. riconoscimento degli utenti con adeguata informazione clinica e anamnestica;
- b. identificazione del Medico che richiede l'esame e dell'Ospedale che lo invia;
- c. identificazione corretta e completa dei campioni;
- d. completezza della descrizione macroscopica e della diagnosi microscopica;
- e. completezza delle informazioni riguardanti le tecniche eventualmente impiegate (immunoistochimica);
- f. accuratezza grammaticale del referto;
- g. correttezza tipografica del referto;
- h. uso di terminologia standardizzata (SNOMED, TNM, etc);
- i. correttezza nella codifica;
- j. chiara identificazione del medico anatomopatologo responsabile della diagnosi;

k. controllo di qualità interno (peer-review) ed esterno (consultazione).

5 REQUISITI DI STRUTTURA

5.1 *Indicatori di struttura*

Gli indicatori di struttura identificati come requisiti minimi dei Centri erogatori di prestazioni diagnostiche e terapeutiche nell'ambito dei Programmi di Screening sono i seguenti:

- CENTRO DI DISTRIBUZIONE E RACCOLTA :
 - *Accettazione e attesa*
 - Sala di attesa / spazio per attesa
 - Personale dedicato all'accoglienza
 - *Accessibilità*
 - Apertura al pubblico
 - Collegamento mezzi pubblici
 - Piano terra senza barriere architettoniche
 - *Sistema informativo*
 - Computer in rete
 - Linea telefonica dedicata

- CENTRO DI LETTURA DEI TEST SOF
 - *Generale*
 - Struttura accreditata del SSN
 - Adesione ad uno dei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) attivi sul territorio nazionale
 - Personale dedicato, opportunamente formato sugli aspetti analitici del test di screening, nonché sugli aspetti epidemiologici dello screening oncologico
 - *Sistema informativo*
 - Computer in rete
 - Linea telefonica dedicata
 - *Dotazione strumentale*
 - Analizzatore test SOF
 - Frigorifero -4°

- CENTRO DI SECONDO LIVELLO ENDOSCOPIA
 - Sala di attesa / spazio per attesa dedicata all'endoscopia
 - Personale dedicato all'accoglienza
 - Spogliatoi dedicati all'utente
 - Servizi igienici dedicati all'utente
 - Sala dedicata all'endoscopia del colon
 - Locale dedicato alle procedure di disinfezione

- Disponibilità di un anestesista, quando le procedure o le condizioni del paziente lo richiedano
 - Procedure per la disinfezione delle apparecchiature e per la sterilizzazione degli accessori
 - Procedure per il controllo del rischio da gas anestetici, per la protezione contro il rischio radiogeno e biologico
 - Procedura per l'integrazione dell'attività con l'istologia
 - Procedura per l'integrazione dell'attività con la chirurgia
 - Responsabile per l'applicazione delle procedure
 - Responsabile per lo screening
 - Apertura del servizio di screening (giorni stabiliti/settim.)
- ATTIVITA' DI ENDOSCOPIA E VOLUME DI ATTIVITA' DEI CENTRI
 - Presenza di almeno un video colonscopio dedicato alla attività di screening
 - Sistema di registrazione delle immagini endoscopiche
 - Disponibilità di accessori per le pratiche di sterilizzazione
 - Disponibilità di un ossimetro in sala endoscopica
 - Disponibilità di un carrello di pronto intervento
 - Disponibilità dell'attrezzatura per polipectomia
 - Procedura per l'erogazione delle prestazioni
 - Piano di aggiornamento continuo del personale
 - Procedura per la presa in carico delle patologie non neoplastiche
 - Procedure per la sedazione cosciente
 - Disponibilità di almeno un'unità di personale non medico dedicata all'attività colonscopica.

5.2 Sistema informativo per lo screening colo rettale

Il sistema informativo (SI) è costituito da un complesso d'attività che comprende la produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle informazioni che riguardano lo stato di salute della popolazione, ma affinché queste informazioni siano rilevanti bisogna assicurare dei dati completi ed omogenei.

Il Sistema Informativo è, quindi, lo strumento indispensabile per la raccolta dei dati necessari per la valutazione del raggiungimento degli obiettivi e degli standard prefissati di un programma di screening. Tramite i dati raccolti, infatti, sarà possibile costruire degli indicatori di processo e degli indicatori intermedi di risultato dei programmi in atto e verificare la rispondenza agli standard prefissati.

In considerazione dell'autonomia gestionale delle ASP, è fondamentale assicurare la confrontabilità dei dati.

È pertanto essenziale che le varie Regioni garantiscano l'adozione di procedure regionali uniformi; sarebbe inoltre opportuno garantire la confrontabilità dei diversi programmi di screening regionali.

Condizione essenziale per una buona qualità dei dati è la disponibilità di un software adeguato.

L'adeguatezza del sw riguarda la sua struttura ma anche la sua manutenzione; a tale riguardo è

fondamentale che i contratti d'acquisto (qualora l'acquisizione dei sw sia esternalizzata) prevedano clausole esplicite di manutenzione ed aggiornamento.

5.2.1 Le **funzioni** del sistema informativo sono:

1. Il Sistema informativo per lo screening è finalizzato alla valutazione di processo e di risultato dei diversi programmi locali. Le ASP, sulla base delle diverse esigenze organizzative, adottano programmi informatici per la gestione e per la valutazione locale dei programmi di screening mediante i quali possono raccogliere anche dati ulteriori.
2. Il SI fornisce la base dati che consente l'accesso al finanziamento, in funzione dei risultati dell'attività effettivamente svolta.

Nella definizione di un SI devono essere chiaramente identificati:

1. ***Il Responsabile del Sistema Informativo***
2. ***Il Responsabile Informatico***
3. ***Referente di struttura.***

Poiché il programma di screening si svolge in più fasi e luoghi e coinvolge più figure, devono essere portate a conoscenza di tutti gli operatori valenze e finalità del sistema informativo e deve essere identificato all'interno di ogni struttura un referente che curi la corretta gestione del sistema informativo in quella sede.

Possono essere praticati altri percorsi organizzativi, ma è necessario che i vari passaggi del processo di screening siano attentamente controllati e valutati.

Ogni SI dovrà essere in grado di raccogliere tutte le informazioni utili alla stadiazione e classificazione delle lesioni riscontrate (polipi, adenomi e cancro).

Ogni programma di screening dovrà essere in grado di raccogliere tutte le lesioni neoplastiche insorte nei soggetti sottoposte a screening compresi i carcinomi coloretali (CCR) insorti in soggetti negativi al test di screening o al test di approfondimento (falsi negativi/cancro d'intervallo).

La quantificazione e la valutazione di questi dati fornisce il miglior indicatore della qualità del programma di screening.

Inoltre è utile anche raccogliere informazioni sull'occorrenza dei CCR nella popolazione invitata che non si è presentata all'esame, al fine di valutare eventuali selezioni nell'accesso al programma.

Per fare questo occorre disporre o attivare un sistema di rilevazione universale dei CCR che insorgono nella popolazione residente nell'area oggetto del programma di screening.

Nelle varie situazioni geografiche si potrà verificare una delle seguenti tre situazioni:

a) *Lo screening si svolge in un'area coperta da Registro Tumori* :

La prima situazione è idealmente migliore in quanto i Registri Tumori sono organismi attivamente impegnati nella registrazione universale di tutti i casi di neoplasia in una determinata area geografica per cui la completezza e la qualità dell'informazione è assicurata. Infatti la raccolta dati è soggetta a controlli di qualità standardizzata secondo criteri definiti a livello internazionale. Bisogna però tenere conto che in genere i Registri Tumori forniscono i dati di incidenza in un determinato anno con un ritardo medio di 2-3 anni.

Tale ritardo è dovuto ai controlli qualitativi che i Registri devono fare una volta raccolti tutti i casi.

Tale intervallo temporale è tuttavia un problema per le finalità della valutazione di un programma di screening.

In questa situazione si raccomanda che il programma di screening si metta in diretto contatto con il locale Registro Tumori e si determinino le procedure (rispettose della legge sulla privacy) per la fornitura 'rapida' di una lista grezza dei casi di CCR occorrenti in un determinato anno con tutte le informazioni disponibili (o la disponibilità a consultare il materiale) su stadio, grading, trattamento.

CONCLUSIONI

Numerose esperienze hanno evidenziato che oggi la popolazione è ben predisposta a sottoporsi ai programmi di screening sulla base di consigli del medico curante.

E' necessaria però l'informazione del cittadino sul rischio di CCR, sull'importanza dei sintomi di allarme, sul rischio di familiarità, sulle varie strategie di screening e soprattutto che l'insorgenza del CCR è prevedibile.

L'informazione sui benefici che lo screening del CCR può apportare è veramente importante; questo è un problema di politica sanitaria, di costi ed organizzazione, che sarà necessario affrontare e risolvere a breve termine.

E' prerogativa del medico curante indirizzare i pazienti per l'esecuzione di tests di screening di comprovata efficacia, nell'ambito di un approccio clinico ai problemi di salute del cittadino.

E' indispensabile, inoltre, incoraggiare i pazienti con vari mezzi di comunicazione a partecipare ai programmi di screening, ove attivati, ed a eseguire i consigli sulla prevenzione con l'obiettivo di diminuire l'incidenza e la mortalità per cancro del colon retto.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute for clinical system improvements (ICSI). Health Care Guideline: Colorectal Cancer Screening. 14° edition, May 2012.
2. WHO (1989), Assessment and management of environmental health hazards, World Health Organization, Geneva.
3. WHO (2013), Cancer. Factsheet n. 297, disponibile al sito www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html (ultimo accesso: 15/09/2014)
4. Burt R. W. , Bishop D.T., Lynch H.T. Rozen P., Winawer S.J. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer.
5. IRCCS IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola). La diagnosi del tumore colon-rettale passa attraverso il DNA. Luglio 2012.
6. Drummond MF, O'Brein B, Stoddard GL, Torrance GW. (1997), Cost-effectiveness analysis. In: Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 96-138.
7. Jefferson T., Demicheli V., Vale L. (2002), Quality of systematic reviews of economic evaluations in healthcare. Journal of the American Medical Association. 287(21), 2809-

2812.

8. Iris Lansdorp-Vogelaar, Amy B. Knudsen, Hermann Brenner. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Vol. 33, 2011

9. McDavid J.C., Hawthorn L.R.L. (2006), Program evaluation and performance measurement. SagePublications: Thousand Oaks.

10. Mussari R. (1999), La valutazione dei programmi nelle aziende pubbliche. GiappichelliEditore: Torino

11. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Settimaedizione. Vincenzo EusebiEditore.

12. Gruppo di lavoro Giscor. Diagnosi anatomo-patologica negli screening del carcinoma colo-rettale: le indicazioni. 2005.

13. M. Fusco, C. Buzzoni, E. Coviello, I. Rashid. I tumori in Italia- rapporto AIRTUM 2011- sopravvivenza. EpidemiolPrev 2011; 35 (5-6) suppl 3: 1-200

14. NICE Clinical Guidelines, No. 131. The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer (UK); November 2011.

15. A.T. Chan, E.D. Giovannucci. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology, 2010 June; 138(6): 2029-2043

16. I numeri del cancro in Italia 2013; Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom), Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute (CCM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM)

SITOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

1. Giscor, http://www.giscor.it/documenti/doc_giscor/patologigiscor.pdf(ultimo accesso 25 Settembre 2014)
2. AIOM, http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf
3. AIRTUM, <http://www.registri-tumori.it/cms/it/numeri>(ultimo accesso 25 Settembre 2014)
4. Prevenzione serena, Collegno, <http://www.cpo.it/workspace/files/report2013sito-definitivo-53c8f6193c371.pdf>(ultimo accesso 1 ottobre 2014)
5. Eurostat, <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home>(ultimo accesso 27 Settembre 2014)
6. www.whocancerpain.wisc.edu/?q=node/298(ultimo accesso 3 ottobre 2014)