

Andrea Laghi
Roberto Passariello

La colonscopia virtuale

ANDREA LAGHI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

ROBERTO PASSARIELLO
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

ISBN 978-88-470-1066-6
e-ISBN 978-88-470-1067-3

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia 2008

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica), rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati ecc., anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Progetto grafico della copertina: Simona Colombo, Milano
Realizzazione editoriale: Studio Parole, Milano
Stampa: Printer Trento S.r.l., Trento

Stampato in Italia
Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

La colonscopia virtuale, nota anche come colografia-TC, in poco più di dieci anni è rapidamente evoluta da esame di ricerca a utile strumento diagnostico, pronto ad avere un significativo impatto clinico. La validazione della metodica è stata oramai completata, grazie ai risultati dei recenti trial multicentrici che confermano l'elevata accuratezza della colonscopia virtuale nell'identificazione delle lesioni coliche. La prossima fase consisterà probabilmente nell'introduzione e nella diffusione della stessa nella pratica clinica quotidiana. Tra le maggiori sfide per la disseminazione della colonscopia virtuale sono compresi l'insegnamento e l'addestramento di un adeguato numero di radiologi. Questo fondamentale testo sarà lo strumento per raggiungere i suddetti obiettivi in Italia.

Il prof. Laghi e il prof. Passariello, così come gli autori dei singoli capitoli, hanno prodotto un eccellente lavoro per fornire una visione d'insieme comprensiva sia della colonscopia virtuale sia del suo obiettivo principale: la neoplasia coloretale. Secondo la mia opinione, l'Italia e gli Stati Uniti hanno contribuito più di ogni altro paese all'avanzamento della colonscopia virtuale, in particolare per l'uso quale metodica di screening. Le mie personali collaborazioni con i colleghi italiani sono state particolarmente soddisfacenti e per questo sono proiettato verso il futuro e verso nuovi progetti che possano aiutare ulteriormente lo sviluppo di questa metodica.

Sebbene diverse siano le indicazioni cliniche all'effettuazione di una colonscopia virtuale, lo screening dei soggetti asintomatici per la prevenzione del cancro coloretale è probabilmente la più promettente. Rispetto alla colonscopia ottica, una colonscopia virtuale effettuata con tecnica allo stato dell'arte non solo è altrettanto sensibile (o probabilmente anche più) nell'identificazione di lesioni rilevanti, ma è anche meno invasiva, meno dispendiosa in termini di tempo d'esame, meno costosa, più sicura e, in generale, più conveniente per i pazienti. Per queste ragioni la colonscopia virtuale diventerà probabilmente, nel prossimo futuro, la procedura di scelta per lo screening iniziale del cancro coloretale.

Aprile 2008

P.J. Pickhardt

Department of Radiology
University of Wisconsin Medical School
Madison, WI, USA

Department of Radiology
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, MD, USA

Parte I • Cancro coloretale: epidemiologia e carcinogenesi

Capitolo 1.	Epidemiologia e razionale per lo screening	3
	<i>P. Fracasso, M. Crespi</i>	
	Introduzione	3
	Epidemiologia e fattori di rischio	3
	Incidenza e mortalità	4
	Sopravvivenza	5
	Fattori di rischio	6
	Sindromi ereditarie	6
	Storia personale o familiare di adenoma e cancro coloretale	6
	Malattie infiammatorie intestinali	6
	Alcol e fumo	6
	Dieta, obesità, diabete mellito	6
	Altre condizioni a rischio	7
	Il razionale per lo screening	7
	Raccomandazioni generali	7
	Screening nella popolazione a rischio generico	7
	Sangue occulto fecale (SOF)	7
	Sigmoidoscopia	8
	Colonscopia	8
	Clisma del colon con doppio contrasto	9
	DNA fecale	9
	Screening nelle persone ad alto rischio	10
	Rischio familiare generico	10
	Rischio da poliposi adenomatosa familiare (FAP)	10
	Rischio da sindrome di Lynch (tumore ereditario non poliposico, HNPCC)	10
	Pazienti trattati per polipi adenomatosi o per cancro	10
	Pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)	11
	Conclusioni	11
	Bibliografia	12
Capitolo 2.	Carcinogenesi: la sequenza adenoma-carcinoma e i pathway alternativi	15
	<i>M. Risio</i>	
	Le fasi premorfologiche della carcinogenesi	15
	Dalla cripta aberrante all'adenoma	16
	I precursori non polipoidi: adenoma piatto e adenoma serrato	18
	I percorsi alternativi: la tumorigenesi serrata	19
	Le fasi iniziali della malignità: l'adenoma cancerizzato	21
	Genetica molecolare della progressione neoplastica	23
	Bibliografia	24

Parte II • Colonscopia virtuale: tecnica di esame

Capitolo 3.	Pulizia intestinale	29
	<i>A. Laghi, F. Iafrate, F. Vecchiatti</i>	
	Introduzione	29
	Protocolli di preparazione	31
	Dieta alimentare a basso contenuto di fibre	31
	Polietilenglicole (PEG)	31
	Fosfato di sodio	33
	Citrato di magnesio	34
	Altre preparazioni	35
	La "marcatura delle feci", le preparazioni ridotte e i protocolli senza lassativi	35
	La marcatura dei residui fluidi e fecali	36
	Metodi di marcatura delle feci	37
	Bibliografia	40
Capitolo 4.	Preparazione del paziente e altri aspetti pratici	43
	<i>F. Iafrate, A. Stagnitti, A. Laghi</i>	
	Introduzione	43
	Distensione del colon	43
	Scelta del catetere rettale	44
	Distensione del colon: aria	45
	Distensione del colon: CO ₂	46
	Farmaci spasmolitici	47
	Iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (mdc) organo-iodato	49
	Doppia scansione	51
	Bibliografia	52
Capitolo 5.	Protocolli di studio e considerazioni dosimetriche	55
	<i>A. Laghi, P. Paolantonio, P. Lucchesi</i>	
	Introduzione	55
	La tecnologia spirale singolo strato (TC-SS)	55
	La tecnologia spirale multistrato (TC-MS)	57
	Parametri di scansione	58
	Collimazione e spessore di ricostruzione delle immagini	58
	Il problema dosimetrico	59
	Il razionale per un protocollo a bassa dose di radiazioni	60
	L'ottimizzazione di un protocollo a bassa dose	60
	Alcune considerazioni	63
	Bibliografia	65
Capitolo 6.	Complicanze	67
	<i>A. Laghi, M. Rengo, M. Maceroni</i>	
	Introduzione	67
	Perforazione intestinale	67
	Altre potenziali complicanze	70
	Bibliografia	70

Capitolo 7.	Analisi delle immagini: 2D vs 3D	73
	<i>E. Neri, F. Cerri, C. Bartolozzi</i>	
	Introduzione	73
	Visualizzazione 2D	73
	Metodologia di visualizzazione 2D	73
	Visualizzazione 3D	75
	Metodologia di visualizzazione 3D	75
	Conclusioni	76
	Bibliografia	78
Capitolo 8.	Software di visualizzazione	81
	<i>R. Ferrari, D. Caruso, A. Laghi</i>	
	Introduzione	81
	Modalità di visualizzazioni tradizionali	81
	Riformattazioni multiplanari	81
	Visualizzazione endoscopica	82
	Altre modalità di visualizzazione	86
	Rendering tridimensionale mirato (o "point of interest box")	86
	"Cubo aperto" (o "unfolded cube")	86
	Dissezione virtuale ("virtuale dissection" o "filet view")	86
	Visualizzazione tipo clisma a doppio contrasto virtuale	88
	Bibliografia	89
Capitolo 9.	Sistemi di diagnosi assistita (CAD)	91
	<i>D. Regge, D. Campanella</i>	
	Introduzione	91
	Tecnologia dei sistemi CAD	91
	Integrazione del CAD nei flussi di lavoro	97
	CAD come primo lettore	97
	CAD come secondo lettore	97
	Lettura assistita dal CAD	99
	Consigli per un corretto utilizzo del CAD	100
	Bibliografia	100
Capitolo 10.	Refertazione	103
	<i>E. Neri, F. Turini, C. Bartolozzi</i>	
	Introduzione	103
	Descrizione di polipi e masse	103
	Morfologia	103
	Dimensioni	104
	Localizzazione	105
	Attenuazione/Densità della lesione	105
	Classificazione delle lesioni coliche e relativo follow-up	106
	Lesioni piccole (≤ 5 mm)	106
	Lesioni intermedie (6-9 mm)	107
	Multiple lesioni intermedie	107
	Lesioni ≥ 1 cm e masse coliche	107
	Classificazione delle lesioni coliche secondo il C-RADS	107
	Classificazione delle lesioni extra-coliche: E-RADS	108

Altre componenti e schema del referto	110
Bibliografia	111

Parte III • Colonscopia virtuale: risultati e indicazioni

Capitolo 11. Risultati 115

A. Laghi, F. Iafrate, C. De Cecco

Introduzione	115
Le meta-analisi	116
I grandi trial clinici	117
I nuovi trial multicentrici	119
I primi dati sullo screening del cancro coloretale	121
Bibliografia	122
Appendice	124

Capitolo 12. Indicazioni 125

G. Simonetti, R. Fiori, F. Laviani

Introduzione	125
Colonscopia incompleta	125
Paziente anziano e/o defedato	127
Malattia diverticolare	129
Malattie infiammatorie croniche	130
CV a seguito di test per la ricerca del sangue occulto fecale positivo	135
Sorveglianza	136
Sorveglianza del CCR	136
Sorveglianza post-poliplectomia	136
Bibliografia	138

Capitolo 13. Il ruolo nello screening 143

C. Hassan, P. Pickhardt, S. Morini

Introduzione	143
Ruolo della colonscopia virtuale nello screening del cancro coloretale	144
Screening con colonscopia virtuale e polipi	145
Polipi ≤ 5 mm	146
Polipi di 6-9 mm	148
Polipi ≥ 10 mm	148
Fattibilità ed organizzazione di uno screening con CV	149
Rischi associati ad uno screening con CV	150
Costi e costo-efficacia dello screening con CV	150
Bibliografia	151

Capitolo 14. Reperti extra-colici: prevalenza e impatto clinico 155

F. Iafrate, M. Celestre, A. Laghi

Introduzione	155
Definizione e classificazione dei reperti extra-colici	155
Prevalenza dei reperti extra-colici	156
Impatto economico	159
Bibliografia	160

Parte IV • Casistica clinica ragionata

Capitolo 15.	Anatomia	163
	<i>F. Iafrate, A. Pichi, A. Schillaci</i>	
Capitolo 16.	Tumori	175
	<i>F. Iafrate, A. Lamazza, A. Laghi</i>	
Capitolo 17.	Polipi	189
	<i>F. Iafrate, E. Fiori, A. Laghi</i>	
Capitolo 18.	Casi complessi	203
	<i>F. Iafrate, A. Stagnitti, A. Laghi</i>	

ELENCO DEGLI AUTORI

PROF. CARLO BARTOLOZZI
Dipartimento di Radiologia Diagnostica
e Interventistica
Università di Pisa, Pisa

DOTT. DELIA CAMPANELLA
UOA di Radiologia
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro
(IRCC)
Candiolo (Torino)

DOTT. DAMIANO CARUSO
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. MICHELA CELESTRE
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. FRANCESCA CERRI
Dipartimento di Radiologia Diagnostica
e Interventistica
Università di Pisa, Pisa

PROF. MASSIMO CRESPI
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena
Roma

DOTT. CARLO DE CECCO
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Ospedale Sant'Andrea, Roma

DOTT. RICCARDO FERRARI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. ENRICO FIORI
Dipartimento di Chirurgia "P. Valdoni"
Unità di Endoscopia
Sapienza Università di Roma

I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

DOTT. ROBERTO FIORI
Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging
Molecolare, Radiologia Interventistica
e Radioterapia
Università di Roma "Tor Vergata", Roma

DOTT. PIERLUIGI FRACASSO
Poliambulatorio Don Bosco, ASL RMB
Roma

DOTT. CESARE HASSAN
Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Ospedale "Nuovo Regina Margherita"
Roma

DOTT. FRANCO IAFRATE
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

PROF. ANDREA LAGHI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. ANTONIETTA LAMAZZA
Dipartimento di Chirurgia "P. Valdoni"
Unità di Endoscopia
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

DOTT. FABIA LAVIANI
Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging
Molecolare, Radiologia Interventistica
e Radioterapia
Università di Roma "Tor Vergata", Roma

DOTT. PAOLA LUCCHESI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. MARCO MACERONI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

PROF. SERGIO MORINI
Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva
Ospedale “Nuovo Regina Margherita”
Roma

DOTT. EMANUELE NERI
Dipartimento di Radiologia Diagnostica
e Interventistica
Università di Pisa, Pisa

DOTT. PASQUALE PAOLANTONIO
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

PROF. ROBERTO PASSARIELLO
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

DOTT. ALESSANDRO PICHI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

DR. PERRY PICKHARDT
Dipartimento di Radiologia
Università di Wisconsin
Madison, WI, USA
Dipartimento di Radiologia
Università di Bethesda, MD, USA

DOTT. DANIELE REGGE
UOA di Radiologia

Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro
(IRCC)
Candiolo (Torino)

DOTT. MARCO RENGÓ
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. MAURO RISIO
Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro
(IRCC)
Candiolo (Torino)

PROF. ALBERTO SCHILLACI
Dipartimento di Chirurgia “P. Valdoni”
Unità di Endoscopia
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Policlinico Umberto I, Roma

PROF. GIOVANNI SIMONETTI
Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging
Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia
Università di Roma “Tor Vergata”, Roma

DOTT. ANDREA STAGNITTI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

DOTT. FRANCESCA TURINI
Dipartimento di Radiologia Diagnostica
e Interventistica
Università di Pisa, Pisa

DOTT. FABRIZIO VECCHIETTI
Dipartimento di Scienze Radiologiche
Sapienza Università di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia Polo Pontino
ICOT Latina

PARTE I

Cancro coloretale: epidemiologia e carcinogenesi

Epidemiologia e razionale per lo screening

Pierluigi Fracasso, Massimo Crespi

Introduzione

Il cancro del colon retto (CCR) è una malattia ad elevata frequenza, potenzialmente letale, ma prevenibile. Uno degli strumenti di prevenzione più efficaci è lo screening, cioè l'offerta ad una popolazione a rischio per una malattia di un intervento atto a identificare e trattare con successo la malattia stessa.

Per essere efficace, uno screening deve soddisfare alcuni requisiti. Deve essere applicato ad una malattia relativamente frequente: se viene infatti utilizzato per una malattia rara o poco comune, non avrebbe alcuna utilità, né alcun impatto sulla salute pubblica; inoltre, la rarità stessa della malattia, o, in altri termini, la bassa probabilità a priori di positività alla malattia porterebbe a risultati negativi in termini di costo-beneficio. Lo screening, inoltre, deve avere un effetto protettivo nel tempo: un esito negativo deve poter assicurare un periodo di tempo ragionevole durante il quale la malattia non si sviluppa, in relazione anche al rapporto tra risorse impiegate e risultati attesi. La malattia oggetto di screening deve essere prevenibile o almeno curabile con successo: in caso contrario, una diagnosi precoce di malattia incurabile avrebbe solo riscontri negativi sulla qualità della vita. Infine, lo screening deve essere accettabile da parte delle persone oggetto dello screening stesso, in quanto un progetto può avere successo solo se l'adesione supera una certa percentuale, prevista pre-

liminariamente, e in genere accettata assestarsi sul 50% della popolazione interessata. Il CCR rappresenta un *target* ideale per lo screening, in quanto malattia frequente, con una storia naturale lunga, prevenibile attraverso l'interruzione della sequenza adenoma-carcinoma mediante la polipectomia endoscopica, curabile con ottimi risultati negli stadi iniziali.

Epidemiologia e fattori di rischio

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato come lo sviluppo del CCR dipenda da fattori sia ambientali sia genetici.

Nel mondo esiste una grande variabilità d'incidenza del CCR, con punte massime nell'Europa nord-occidentale, nel Nord America e in Australia, mentre i paesi in via di sviluppo, in particolare Africa e Asia, mostrano incidenze fino a dieci volte inferiori rispetto ai paesi industrializzati [1]. È verosimile che tali differenze siano causate da abitudini di vita (dieta, esercizio fisico ecc.), eventualmente associate ad una diversa suscettibilità genetica. L'ipotesi di una causa ambientale è anche suffragata da recenti dati riguardo l'incidenza di CCR in Giappone, Hong Kong e Singapore, paesi che stanno raggiungendo e superando l'incidenza dei paesi occidentali e dove si sono riscontrate importanti modificazioni degli stili di vita.

Incidenza e mortalità

Nell'Europa comunitaria si riscontrano notevoli variazioni d'incidenza e mortalità (Tabella 1.1). Il CCR risulta al terzo posto come incidenza negli uomini con 150.000 casi/anno, mentre è al secondo posto nelle donne, dopo i tumori del seno, con 130.000 casi/anno. I tassi più elevati si riscontrano nella Repubblica Ceca, in Ungheria, Irlanda, Slovacchia e Slovenia, mentre quelli più bassi caratterizzano paesi come Grecia, Bulgaria, Cipro, Finlandia, Repubbliche Baltiche, Malta e Romania.

L'Italia si situa ad un livello intermedio, con un tasso corretto per età (ASR-W) di 39,2, con 20.457 casi nei maschi e 17.276 nelle donne, per un totale di 37.733 nuovi casi/anno che situano questa neoplasia al secondo posto fra tutte le localizzazioni tumorali.

I dati di mortalità ci danno interessanti spunti di riflessione. Su un totale di 145.076 decessi per CCR in Europa (2002), in Italia se ne riscontrano

9.061 negli uomini e 7.909 nelle donne, per un totale di 16.970, pari all'11,7% dell'Europa. La notevole variabilità di mortalità per CCR in Europa e dei dati di sopravvivenza, che vedremo successivamente, ci dimostrano come lo stato di salute ed il livello di assistenza sanitaria dei paesi che compongono l'Europa Unita siano ancora molto difformi e, in alcuni casi, nettamente deficitari.

Ancora più significativi sono i trend d'incidenza, nettamente in aumento in Estonia, Francia, Italia, Olanda, Polonia, Slovacchia, Slovenia e Spagna, stabili o in lieve declino negli altri paesi. Le cause di questo aumento d'incidenza sono di complessa interpretazione: sicuramente un fattore rilevante è rappresentato dal progressivo estendersi dell'attesa di vita, con conseguente invecchiamento della popolazione. Altra causa ipotizzabile è l'incertezza dei dati epidemiologici riferiti agli anni iniziali dell'ultimo trentennio, specie in alcuni paesi carenti di strutture dedicate alla registrazione dei casi incidenti.

Tabella 1.1 Incidenza e mortalità per cancro coloretale in Europa (GLOBOCAN 2002)

Paese	Maschi				Femmine			
	Casi	ASR-W	Decessi	ASW-W	Casi	ASR-W	Decessi	ASW-W
Austria	2.713	42,1	1.325	20,1	2.451	27,8	1.325	13,9
Belgio	3.304	37,0	1.732	18,7	3.130	26,8	1.764	14,1
Bulgaria	631	25,6	1.114	17,1	1.358	17,0	953	11,4
Cipro	123	23,1	83	15,2	122	19,6	81	12,8
Rep. Ceca	4.374	58,5	2.559	34,0	3.243	32,0	1.938	18,0
Danimarca	1.828	41,0	1.058	23,3	1.800	33,0	1.114	19,2
Estonia	282	31,7	160	17,9	350	23,2	199	12,6
Finlandia	1.031	25,5	477	11,5	1.146	21,1	573	9,8
Francia	19.229	40,8	9.078	18,2	15.718	25,9	8.019	11,8
Germania	31.756	45,5	14.396	19,9	32.053	33,1	16.467	15,7
Grecia	1.937	19,4	1.025	9,7	1.832	15,6	1.006	8,0
Ungheria	3.977	56,6	2.543	35,6	3.509	33,7	2.346	21,2
Irlanda	1.075	43,1	591	23,6	813	27,0	433	13,7
Italia	20.457	39,2	9.061	16,5	17.276	26,6	7.909	10,9
Lettonia	372	24,2	279	18,0	488	17,9	368	12,3
Lituania	615	26,5	424	18,0	616	16,8	434	11,3
Lussemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,7	66	13,4
Malta	77	27,1	46	16,1	78	22,5	46	13,1
Polonia	7.671	31,9	4.432	18,2	7.909	23,5	4.082	11,4
Portogallo	2.826	35,9	1.643	20,0	2.158	21,0	1.307	11,9
Romania	3.429	22,0	2.172	13,6	2.808	14,4	1.843	9,0
Slovacchia	1.745	54,5	1.071	33,2	1.227	27,4	752	16,0
Slovenia	628	43,8	349	24,1	503	25,4	295	14,0
Spagna	12.418	36,8	6.553	18,5	9.546	22,5	5.206	11,3
Svezia	2.761	33,4	1.273	14,9	2.634	26,2	1.209	11,1
Paesi Bassi	4.940	40,9	2.329	18,9	4.582	30,8	2.313	14,4
UK	19.407	39,2	8.912	17,5	16.562	26,5	8.278	12,4
EUROPA	150.752		74.750		134.053		70.326	

L'assenza, fino a pochi anni fa, di screening, ma anche di coscienza del problema, è alla base di questi sconcertanti risultati, com'è stato chiaramente dimostrato da un sondaggio in 21 paesi europei condotto dalla Federazione Europea di Gastroenterologia (UEGF, United European Gastroenterology Federation) nel 2004 [2]. Tale studio ha evidenziato, con minime variazioni tra i vari paesi, una scarsa conoscenza delle possibilità di prevenzione del CCR, dei fattori di rischio e dell'esistenza di test di screening. Inoltre, la popolazione intervistata che, al contrario, risultava a conoscenza del problema, ha espresso paura nei confronti dei test di screening e imbarazzo nel dover discutere eventuali disturbi intestinali, persino con il proprio medico.

Infatti, negli Stati Uniti, dove il problema CCR è stato affrontato a tutti i livelli fin dagli anni Ottanta, si è potuta riscontrare una diminuzione d'incidenza dell'1,8%/anno, in quanto misure importanti, sia di prevenzione primaria (dieta, esercizio

fisico) sia di screening, sono ormai entrate nella coscienza dei medici e della popolazione.

Sopravvivenza

Un paziente affetto da CCR ha circa il 50 % di possibilità di morire entro cinque anni dalla diagnosi.

Anche in questo caso i dati differiscono tra i vari paesi, con risultati migliori negli Stati Uniti, seguiti da alcuni paesi dell'Europa occidentale, mentre rimangono drammatici nei paesi in via di sviluppo e in svariate nazioni dell'Unione Europea (Tabella 1.2). Un paziente che si ammala negli Stati Uniti ha il 61% di probabilità di sopravvivere dopo 5 anni contro il 30% di un paziente in Cina, ma anche contro il 27% della Polonia, il 37% della Repubblica Ceca e il 38% del Galles (dati dei Registri tumori) [3]. Questa differenza viene attribuita ad una più elevata proporzione di CCR diagnosticati in stadi iniziali e a una migliore qualità delle cure [4].

Tabella 1.2 Sopravvivenza 1 e 5 anni per CCR, dai Registri tumori (EUROCare-3) – Sopravvivenza standardizzata (%) per età a 1 e 5 anni dalla diagnosi

Paese	Maschi		Femmine	
	1 anno	5 anni	1 anno	5 anni
Austria	73,3	50,8	75,0	54,0
Rep. Ceca	59,2	32,3	61,5	37,1
Danimarca	68,6	42,6	70,2	46,6
Estonia	57,9	35,5	55,7	33,5
Finlandia	73,5	51,7	73,2	52,0
Francia	76,5	54,1	77,8	60,0
Galles	58,2	40,1	56,4	38,2
Germania	72,6	49,0	74,8	53,5
Inghilterra	67,1	44,8	66,7	46,6
Islanda	72,8	47,5	78,2	53,3
Italia	73,4	49,3	73,8	51,2
Malta	63,0	38,5	68,2	53,9
Norvegia	74,2	51,1	75,5	54,5
Paesi Bassi	74,7	53,2	76,3	54,0
Polonia	51,4	26,8	52,5	27,0
Portogallo	71,5	46,3	70,8	43,6
Scozia	67,2	44,1	67,4	46,7
Slovacchia	60,6	32,7	61,1	37,7
Slovenia	60,9	33,9	60,6	36,3
Spagna	72,2	53,0	73,4	54,7
Svezia	76,3	52,3	77,9	55,4
Svizzera	77,8	55,2	78,3	56,9
EUROPA	70,6	47,6	71,7	50,5

Fattori di rischio

L'età è uno dei più importanti fattori di rischio. Il CCR, infatti, è raro prima dei 40 anni e il 90% dei casi insorge dopo i 50 anni ed aumenta in modo esponenziale con l'età [5].

Sindromi ereditarie

Esistono due importanti condizioni, trasmesse per via ereditaria in modalità autosomica dominante, che pongono il soggetto affetto ad altissimo rischio di sviluppare CCR. La poliposi adenomatosa familiare (FAP, Familial Adenomatous Polyposis) e la sindrome di Lynch (detta anche tumore ereditario non poliposico, HNPCC nell'acronimo anglofono, Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) predispongono il soggetto affetto, se non trattato, ad un rischio rispettivamente del 100% e dell'80% di sviluppare CCR.

Queste due sindromi (e le loro varianti, la cui trattazione non rientra nello scopo del presente lavoro) sono relativamente rare e causano circa il 2% del totale dei CCR [6].

Storia personale o familiare di adenoma e cancro coloretale

Le persone con anamnesi positiva per CCR o adenoma sono a rischio di sviluppare una seconda neoplasia. Questo rischio è stimabile intorno al 3-5% per pazienti con CCR o con adenoma avanzato; per adenoma avanzato si intende un adenoma con almeno una tra le seguenti caratteristiche: dimensioni di almeno un centimetro, istologia villosa, presenza di displasia d'alto grado [7]. La rimozione di piccoli adenomi tubulari (inferiori al centimetro) non sembra invece aumentare il rischio di una lesione neoplastica successiva.

La storia familiare positiva per CCR, anche al di fuori delle sindromi sopra descritte, aumenta comunque il rischio di CCR. Avere un familiare di I grado affetto aumenta il rischio personale fino a 2,4 volte rispetto alla popolazione generale, rischio che aumenta fino a 3,8 se il cancro nel familiare è stato diagnosticato prima dei 45 anni di età. Nell'eventualità di due o più casi, il rischio sale ulteriormente fino a 4,2. Il rischio relativo aumenta fino a 1,9 anche se il familiare di I grado è affetto solo da adenoma del colon [8, 9].

Inoltre, le persone con storia familiare positiva si ammalano mediamente 10 anni prima rispetto alle

persone senza storia familiare [10]. Per tale motivo si consiglia di iniziare lo screening a 40 anni, oppure 10 anni prima rispetto al caso più giovane diagnosticato in famiglia.

Una familiarità di I grado si riscontra globalmente nel 18% circa della popolazione generale e offre un target preferenziale e prioritario per lo screening, come vedremo in seguito.

Malattie infiammatorie intestinali

L'associazione tra colite ulcerosa e CCR è ben documentata. I principali fattori determinanti sono l'estensione e la durata della malattia. La pancolite aumenta il rischio di 5-15 volte, la colite sinistra di 3 volte. Tale rischio si manifesta generalmente dopo 10 anni di malattia e raddoppia dopo 20 anni. I sottogruppi con colangite sclerosante [11] o familiarità per CCR [12] hanno un rischio ancora maggiore. Le evidenze disponibili sulla malattia di Crohn sono decisamente minori. È accettato comunque che la malattia a localizzazione colica aumenta il rischio di CCR di 4,5 volte [13].

Alcol e fumo

Per un consumo di alcol superiore a 45 g al giorno è stato osservato un aumento del rischio [14]. Anche il fumo di sigaretta è stato associato ad un aumentato rischio [15]. Le persone che uniscono fumo e alcol, inoltre, si ammalano mediamente 7 anni prima rispetto ai non fumatori-non bevitori [16].

Dieta, obesità, diabete mellito

Studi epidemiologici dimostrano che una dieta ricca di frutta e verdura diminuisce del 50% il rischio di CCR nel gruppo a più alto consumo rispetto a quello a più basso consumo [17], anche se uno studio prospettico non è riuscito a riprodurre dati analoghi [18]. Una dieta ricca di carne rossa e di grassi animali espone ad un aumentato rischio di CCR [19]. Uno studio di grandi dimensioni, condotto su oltre mezzo milione di cittadini europei di vari paesi (studio EPIC) ha però confermato l'effetto nettamente protettivo di un'alimentazione ricca di frutta e verdura [20]. Un indice di massa corporea superiore a 25 è associato ad un incremento del rischio del 50% [21], mentre un'attività fisica intensa, sia occupazionale che ricreativa, è associata ad una ridotta incidenza di CCR [22].

Una metanalisi su un totale di più di due milioni e

mezzo di partecipanti [23] ha dimostrato che il rischio aumenta del 30% tra i diabetici rispetto ai non diabetici (RR 1,30, 95% CI 1,20-1,40). Questo dato può anche spiegare, almeno in parte, la maggior incidenza del CCR nelle nazioni industrializzate. La terapia cronica con insulina può a sua volta essere una causa di aumentato rischio nei diabetici: un trial ha stimato in 2,1 (95% CI 1,2-3,4) il rischio relativo associato ad almeno un anno di terapia con insulina [24].

Altre condizioni a rischio

La presenza di anastomosi uretero-colica predispone all'insorgenza di neoplasie in prossimità dell'anastomosi stessa. L'irradiazione della pelvi, in particolare nel cancro della prostata e dell'addome, ha effetto carcinogeno sul colon retto. L'acromegalia predispone ad un aumentato rischio di CCR. Tali condizioni sono comunque relativamente rare come concausa di CCR.

Il razionale per lo screening

Raccomandazioni generali

Le persone con segni o sintomi indicativi di malattia del colon non rientrano, in linea di principio, nelle competenze dello screening (anche se sono di frequente riscontro nella popolazione definita a "rischio generico") e la decisione diagnostica deve essere presa caso per caso dal gastroenterologo.

Tra i sintomi "segnale", di particolare rilevanza sono il sanguinamento rettale e/o una recente alterazione dell'alvo. Uno screening condotto in ambiente medicalizzato deve essere quindi preceduto dalla classificazione del rischio del singolo individuo, basata su alcune semplici domande: ha una storia personale o familiare di adenomi del colon o CCR? Ha una storia personale di malattia infiammatoria intestinale? In caso di risposta affermativa, deve essere fatta un'adeguata stratificazione del rischio di CCR ed eseguiti gli esami diagnostici appropriati; in caso di risposta negativa si può applicare il programma di screening per la popolazione a rischio generico. Nella nostra esperienza si è rivelato utile un semplice questionario per evidenziare le persone sintomatiche e a rischio aumentato. È da sottolineare che il rischio può iniziare anche in età giovanile, per esempio nella FAP o nella sindrome di Lynch, per cui la stratificazione dovrebbe essere fatta prima di sottoporre il soggetto ai test di screening; e ciò non è ovviamente possibile nel caso di screening

generalizzati su popolazione a rischio generico, dove viene offerto il test (di solito quello del sangue occulto fecale) e dove, nei casi positivi, si procede anche agli approfondimenti anamnestici.

Screening nella popolazione a rischio generico

Si è visto che il CCR raramente colpisce soggetti prima dei 50 anni di età. Per tale motivo le Linee guida dell'Associazione Gastroenterologi Americani (AGA) raccomandano lo screening a partire da tale età. In Italia la Legge 388/2000 permette la colonoscopia gratuita nel Servizio Sanitario Nazionale ai fini dello screening a partire dai 45 anni di età [25]. I test che verranno qui discussi sono il sangue occulto fecale, la sigmoidoscopia associata o meno al sangue occulto fecale, il clisma del colon con doppio contrasto, il DNA fecale e la colonoscopia. La colonoscopia virtuale verrà trattata nel Capitolo 13.

Sangue occulto fecale (SOF)

Esistono due tipi di test per il SOF: il test con guaiaco e il test immunologico. Il test al guaiaco richiede restrizioni dietetiche per escludere false positività dovute a perossidasi contenute in alcuni alimenti. L'uso del SOF si basa sui risultati di svariati studi randomizzati, che hanno dimostrato una riduzione della mortalità per CCR [26-29].

Questi studi hanno testato due campioni fecali per tre defecazioni consecutive. In caso di positività il paziente era sottoposto a colonoscopia. La ripetizione annuale del SOF ha portato ad una riduzione del 33%, dopo 13 anni, della mortalità per CCR, mentre la ripetizione del test ogni due anni ha dato luogo ad una riduzione del 18% dopo 10 anni, senza reidratazione (che aumenta la sensibilità del test), e del 21% dopo 18 anni con reidratazione. Tuttavia, una grande proporzione di pazienti non ha ottemperato alla ripetizione dello screening, come raccomandato. Nello studio svedese, i soggetti che hanno ottemperato a tutte le ripetizioni biennali del test hanno riscontrato una diminuzione della mortalità addirittura del 55% [30]. Il messaggio è chiaro: l'efficienza del SOF non è correlata al singolo test eseguito una volta sola, ma alla sua periodica ripetizione (annuale o biennale).

Una revisione critica di tali studi ha voluto rimettere in discussione l'efficacia del SOF biennale con attenzione anche alla mortalità per altre cause nel gruppo sottoposto a screening, che è risultata simile al gruppo di controllo [31]. In realtà, un successivo lavoro ha dimostrato che, visti i numeri

in gioco, il dato di mortalità generale può essere considerato un risultato casuale [32].

Nei vari studi si è osservato che circa il 2% dei pazienti con SOF positivo hanno un CCR; ciò significa che sono state eseguite circa 50 colonscopie per ogni diagnosi di cancro. In pratica, nello studio USA circa il 38% dei pazienti sottoposti a screening annuale e il 28% di quello biennale sono stati sottoposti a colonscopia; secondo alcuni critici, quindi, la riduzione dell'incidenza di cancro sarebbe analoga a quella riscontrabile con un'esecuzione casuale della colonscopia e non al SOF di per sé. Questo dato ha portato alla proposta di eseguire lo screening direttamente con la colonscopia, esame però difficilmente accettato da soggetti sani asintomatici. Uno studio giapponese su una coorte di oltre 50.000 soggetti della popolazione generale ha però dimostrato, con il SOF, una riduzione del 72% del rischio di morte per CCR e una riduzione significativa del 59% di malattia in stadio avanzato [33].

Comunque, il SOF è il test impiegato nella maggior parte degli screening in Europa, USA e Giappone, data la sua accettabilità da parte di soggetti sani, con risultati più che soddisfacenti [29, 34-35].

In Italia, su 52 programmi di screening attivi nel 2005, solo 6 si avvalgono della sigmoidoscopia, nel quadro, però, di uno studio ad hoc [36].

Sigmoidoscopia

Quattro studi caso controllo hanno riportato che la sigmoidoscopia è associata ad una riduzione della mortalità per CCR [37-40]. Nello studio di Selby [37] la riduzione della mortalità era di due terzi per lesioni localizzate nel retto sigma, mentre negli altri studi [38-40] la riduzione era di circa un terzo. L'effetto di riduzione della mortalità era presente anche dopo 10 anni dal primo esame. Questa protezione protratta nel tempo è confermata da studi di colonscopia [41-43] che dimostrano una bassa incidenza di lesioni dopo 5 anni da una colonscopia negativa e in seguito a un esame iniziale in cui era stata eseguita una polipectomia. Su queste basi, gli esami endoscopici dovrebbero essere riproposti ogni 5 anni.

Una sigmoidoscopia che evidenzia la presenza di uno o più adenomi nel tratto esplorato impone l'esecuzione di una colonscopia totale, specialmente in presenza di un rischio aumentato di neoplasia prossimale: età superiore ai 65 anni, istologia villosa nell'adenoma distale, dimensioni superiori al centimetro e molteplicità delle lesioni. [44]. La riduzione della mortalità per CCR data dall'associazione del SOF e della sigmoidoscopia non è mai

Tabella 1.3 Lesioni prossimali non diagnosticate in soggetti senza lesioni distali alla sigmoidoscopia

Autore	Paese e anno di pubblicazione	Lesioni prossimali non diagnosticate
Betes M	Spagna, 2002	39,3
Cash B	USA, 2001	76
Cheng TI	Taiwan, 2002	39,4
Imperiale TF	USA, 2000	46
Lieberman D	USA, 2000	52
Lin OS	USA, 2002	58
Nakao FS	Brasile, 2001	22,8
Nicholson FB	USA, 2000	25
Rex D	USA, 1999	65,5
Sciallero S	Italia, 1999	15,5
Segnan N	Italia, 2007	62,3
Shoenfeld P	USA, 2002	69
Thiis-Evensen E	Norvegia, 1999	43
Wu JKY	Cina, 2002	53,8

stata studiata in trial randomizzati; tuttavia uno studio ha dimostrato che la sensibilità della sigmoidoscopia per la neoplasia avanzata è del 70% e che aumenta al 76% con l'associazione del SOF [45]. I vantaggi della sigmoidoscopia sono quelli di un esame meno invasivo, meglio tollerato rispetto alla colonscopia e che può essere condotto anche da personale meno specializzato, con preparazione intestinale minima da parte del paziente. La percentuale di complicità sembra essere minore rispetto alla colonscopia: 0,88 su 1.000 sigmoidoscopie [46]. Tuttavia la sigmoidoscopia, anche eseguita secondo i parametri su esposti, espone ad un rischio elevato di lesioni prossimali non diagnosticate, come dimostrato da numerosi studi (Tabella 1.3).

Tre studi di colonscopia, in particolare, hanno dimostrato che la sigmoidoscopia avrebbe diagnosticato una percentuale di lesioni variabile tra il 35% in uno studio su sole donne [47] e il 50% in altri due studi [44, 48]. Inoltre, non sono ancora disponibili i dati sulla riduzione di mortalità per CCR ottenibili con lo screening mediante sigmoidoscopia, data la brevità del follow-up.

Colonscopia

Non esistono trial randomizzati che dimostrino che la colonscopia di screening di per sé diminuisce la

mortalità per CCR in persone a rischio generico; uno studio ha dimostrato una riduzione della mortalità in persone ad elevato rischio (sindrome di Lynch) [49]. La visualizzazione dell'intestino è migliore rispetto a quella nella sigmoidoscopia, sia per la più idonea preparazione intestinale sia per la qualità degli strumenti. Poiché esistono evidenze secondo le quali la sigmoidoscopia riduce la mortalità nel tratto esplorato e con la colonscopia si può esaminare la totalità del grosso intestino, è ipotizzabile che la riduzione della mortalità ottenuta con la sigmoidoscopia sia riproducibile e aumentabile. Due studi di coorte hanno dimostrato che la colonscopia riduce l'incidenza del CCR in persone con polipi adenomatosi [42, 43].

Gli svantaggi della colonscopia sono i problemi ad essa correlati, la necessità di premedicazione, la preparazione intestinale, e la possibilità di eseguire un esame incompleto. Il rischio di perforazione in una popolazione, assistita negli Stati Uniti dal programma "Medicare", era di 1,96 per 1.000 colonscopie, circa il doppio rispetto alla sigmoidoscopia [46]. In un'altra serie di 16.000 colonscopie, la percentuale di complicanze era di 0,8 per 1.000 colonscopie senza biopsie e 7 per 1.000 colonscopie con biopsia o polipectomia [50]. In questa serie la percentuale di colonscopie di screening era bassissima (0,7%) e quindi il dato può essere influenzato dalla co-morbidità. Nella nostra esperienza, su 278 colonscopie di screening non si sono verificate complicanze maggiori [51].

La sensibilità della colonscopia è dipendente dall'esperienza e dalla tecnica dell'endoscopista. Una revisione degli studi sulle colonscopie ripetute (le cosiddette "colonscopie tandem") ha identificato un totale di 465 pazienti con una mancata diagnosi del 2% di adenomi superiori a 10 mm [52]. Un altro studio ha rilevato come la capacità di evidenziare adenomi con la colonscopia fosse influenzata dal tempo di retrazione dello strumento dal cieco, con una variabilità tra il 9,4% e il 32,7%, con una migliore capacità diagnostica per gli endoscopisti che ritraevano lo strumento in più di 6 minuti [53]. Per la colonscopia è considerato ottimale un intervallo di screening di 10 anni, in considerazione della bassa percentuale di lesioni nel follow-up dopo la polipectomia, quindi in soggetti ad alto rischio [54].

Uno studio canadese ha seguito una coorte di 35.975 persone dopo una colonscopia negativa e ha comparato l'incidenza di CCR nella popolazione generale. L'incidenza, dopo 10 anni, era del 72% inferiore all'atteso [55]. Un altro studio, condotto su 154 soggetti a rischio generico con colonscopia

Tabella 1.4 Accettazione dei test di screening in aree italiane

	Nord	Centro	Sud
SOF	37,8%	24,5%	30,2%
Colonscopia	11,3%	14,2%	2,8%

negativa, ha dimostrato un'incidenza a 5 anni inferiore all'1% di lesioni avanzate [56]. Un recente studio multicentrico italiano ha evidenziato un netto gradiente Nord/Sud nell'accettazione di una colonscopia di screening, benché consigliata direttamente dal Medico di Medicina Generale (MMG), mentre l'accettazione del SOF è risultata più omogenea (Tabella 1.4). Fattori culturali e la stessa convinzione dell'MMG nel consigliare la colonscopia hanno pesantemente influenzato questi risultati [51].

In definitiva, la colonscopia è a tutt'oggi l'esame di riferimento, purtroppo gravato da una scarsa accettabilità da parte delle persone sane.

Clisma del colon con doppio contrasto

Anche in questo caso non ci sono evidenze che tale metodica riduca la mortalità per cancro del colon. L'esame permette di analizzare l'intero colon, ma la sensibilità nei confronti della colonscopia non supera il 50% per i polipi di 1 cm o più di diametro [57]. Inoltre, il clisma del colon non può discriminare artefatti dovuti a feci rispetto a polipi, e le lesioni sospette devono essere susseguentemente rimosse o biopsiate mediante colonscopia. Nella valutazione dei benefici e dei rischi, deve anche essere compreso il pericolo derivante dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti (vedi Capitolo 5).

DNA fecale

Un test promettente, ancora non verificato in studi di prevenzione, è l'analisi del DNA fecale. Circa l'85% dei casi di CCR derivano da un'instabilità cromosomica, che permette l'accumulo progressivo di mutazioni a carico del gene della poliposi adenomatosa (APC), del gene oncosoppressore p53 e dell'oncogene K-ras [58]. Il restante 15% deriva da mutazioni in geni del *mismatch repair* del DNA che si manifestano con instabilità dei microsatelliti (MSI) [59]. Uno studio pilota ha valutato sensibilità e specificità dell'analisi del DNA fecale su 21 mutazioni dei geni

APC, p53 e K-ras, instabilità dei microsatelliti e un marker di DNA allungato, che riflette i disturbi dell'apoptosi. Rispetto al sangue occulto fecale, l'analisi del DNA fecale si è dimostrata quattro volte più sensibile nella diagnosi di cancro e due volte più sensibile nella diagnosi di adenoma con displasia. La specificità di entrambe le metodiche è intorno al 95% [60].

Questa metodica appare molto promettente, ancorché costosa, per un impiego in screening di popolazione, per il quale non è stata ancora validata.

Screening nelle persone ad alto rischio

Rischio familiare generico

La storia familiare di CCR o di polipi adenomatosi aumenta, come abbiamo detto, il rischio di CCR.

Le raccomandazioni relative allo screening nelle persone a rischio familiare derivano principalmente dagli studi su popolazione generale e dalle conoscenze della biologia e dell'epidemiologia del CCR, in quanto mancano studi specifici. In presenza dei suddetti fattori di rischio l'esame di scelta è direttamente la colonscopia, come richiesto dall'American College of Gastroenterology e codificato dalle Linee guida italiane per il CCR [61]. Il comportamento corretto è sintetizzato dalla Tabella 1.5.

Rischio da poliposi adenomatosa familiare (FAP)

I familiari di I grado di pazienti affetti da FAP hanno un rischio di ammalarsi a loro volta di FAP del 50%, in quanto la malattia è trasmessa con modalità autosomica dominante. I polipi adenomatosi si manifestano, in genere, nella seconda decade di vita e l'età media di comparsa del CCR è intorno ai 40 anni. In questo caso lo screening deve iniziare tra i 10 e 15 anni di età e può essere condotto con la sigmoidoscopia, in quanto i polipi hanno una distribuzione distale. È possibile eseguire il test genetico, che deve essere condotto da genetisti esperti e dopo consulenza genetica familiare [62].

Rischio da sindrome di Lynch (tumore ereditario non poliposico, HNPCC)

La sindrome di Lynch, detta anche tumore ereditario non poliposico (HNPCC), è una malattia autosomica dominante, caratterizzata da una mutazione in uno dei

Tabella 1.5 AssR: Linee guida per il CCR

Soggetti a rischio aumentato

Familiarità semplice

(Un parente di I grado con CCR diagnosticato oltre i 50 anni di età)

- colonscopia periodica (10 anni) ad iniziare dai 40 anni di età

oppure

- stesso screening di quelli a rischio generico (SOF annuale ed endoscopia ogni 5 anni ad iniziare dai 40 anni di età)

Familiarità complessa

(Un parente di I grado con CCR diagnosticato prima dei 50 anni di età)

oppure (2 o più parenti di I grado con CCR)

- colonscopia periodica ad iniziare dai 40 anni di età (comunque 10 anni prima rispetto all'età del parente affetto)

geni che regolano l'eliminazione degli errori di replicazione del DNA (*DNA mismatch repair*). Questa malattia espone il soggetto affetto ad un rischio di ammalarsi di tumore, prevalentemente del colon, di circa l'80%. La diagnosi clinica è piuttosto complessa ed è stata rivisitata varie volte. I criteri diagnostici, noti come "criteri di Amsterdam" [63], sono stati modificati in un successivo meeting a Bethesda e sono elencati nella tabella 1.6 [64]. La conferma del sospetto clinico deve avvenire con un test genetico d'instabilità dei microsatelliti.

Esiste un'evidenza stando alla quale la colonscopia, ogni 3 anni, in questo gruppo di rischio riduce sia l'incidenza che la mortalità del CCR [65]. In questo caso la sorveglianza deve iniziare a 20 anni di età oppure 10 prima del caso più giovane di cancro in famiglia [66].

Pazienti trattati per polipi adenomatosi o per cancro

I pazienti trattati per polipi adenomatosi devono essere classificati in: a) pazienti con adenoma avanzato; b) con adenoma tubulare a displasia lieve o moderata. La polipectomia endoscopica previene l'insorgenza di CCR [42, 43] e l'esecuzione di una colonscopia dopo 1 anno dalla polipectomia non diminuisce l'incidenza di CCR rispetto ad una colonscopia eseguita dopo 3 anni. Anche l'incidenza di lesioni significative dopo polipectomia è bassa [54]. Per tale motivo, una condotta prudentiale consiglia una colonscopia dopo 3

Tabella 1.6 Sindrome di Lynch**Criteri di Amsterdam**

almeno 3 parenti di I grado affetti da un cancro associato alla sindrome di Lynch: colon retto, endometrio, intestino tenue, uretere, pelvi renale, più:
 uno degli affetti, parente di I grado degli altri due;
 almeno 2 generazioni affette, almeno 1 paziente diagnosticato prima dei 50 anni di età;
 esclusione della FAP;
 verifica istologica dei tumori.

Criteri di Bethesda

- B1 Famiglie che soddisfano i criteri di Amsterdam
- B2 Pazienti con due tumori correlati alla sindrome di Lynch
- B3 Pazienti con CCR e un familiare di I grado con tumore Lynch correlato prima dei 45 anni di età o adenoma del colon prima dei 40 anni di età
- B4 Pazienti con CCR o tumore dell'endometrio diagnosticato prima dei 45 anni di età
- B5 Pazienti con CCR prossimale alla flessura splenica, con istologia indifferenziata solida o cribriforme, diagnosticato prima dei 45 anni di età
- B6 Pazienti con CCR prossimale alla flessura splenica, con istologia a cellule con castone diagnosticato prima dei 45 anni di età
- B7 Individui con adenoma diagnosticato prima dei 40 anni di età

anni in pazienti con adenoma avanzato rimosso, e dopo 5 in caso di adenoma tubulare.

Circa il 70% dei pazienti operati per CCR è sottoposto ad un intervento potenzialmente “curativo”. Tutti questi soggetti devono comunque essere inseriti in un programma di follow-up in quanto un tumore recidivante si osserva nel 25-42% dei casi dopo chirurgia “curativa”, mentre un cancro metacrono viene diagnosticato nell'1-5% dei pazienti. Polipi adenomatosi si sviluppano nel 10-15% degli operati nei 2 anni dopo l'intervento chirurgico, periodo in cui si osserva anche la maggior parte delle recidive. Il rischio di recidiva di malattia è modificato da numerose variabili (età, sesso, stadio della lesione primitiva, familiarità, area geografica ecc.); tuttavia non esiste nessun sottogruppo escludibile “a priori” da un programma di sorveglianza. Infatti, anche i pazienti con neoplasia di stadio I hanno un rischio di recidiva maggiore del 10%. È inoltre indispensabile eseguire una valutazione colonscopica pre-operatoria per escludere la presenza di lesioni sincrone benigne o maligne. Qualora l'indagine non fosse stata effettuata, deve essere eseguita quanto prima (3-6 mesi) dopo l'intervento.

Pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)

Nonostante il rischio sia aumentato nelle persone con IBD, non esistono studi controllati che dimostrino una riduzione dello stesso in pazienti sottoposti a colonscopia di sorveglianza. Uno studio caso control-

lo ha dimostrato una sopravvivenza aumentata nei pazienti sottoposti a sorveglianza [67]. Normalmente, nei pazienti affetti da IBD viene consigliata una colonscopia con biopsie multiple ogni 2 anni.

Conclusioni

Il CCR è una malattia prevenibile, sia mediante misure di prevenzione primaria sia in conseguenza dell'asportazione di polipi adenomatosi. Il problema viene quindi ribaltato sulle strutture sanitarie e sulla loro capacità e priorità nell'organizzare adeguate campagne d'informazione e di screening e nell'assicurare una risposta tempestiva e tecnicamente corretta al trattamento dei casi diagnosticati, specie per quelli in fase precoce.

Una maggiore preparazione del corpo sanitario, in particolare degli MMG, è di grande importanza per l'avvio di soggetti sani allo screening e di ancora maggiore rilevanza nel selezionare, con semplici dati anamnestici, i soggetti possibilmente ad alto rischio.

I test di screening oggi disponibili si sono dimostrati efficaci ed efficienti, ma risentono di una scarsa partecipazione. La disponibilità di nuove metodiche, tra le quali la colonscopia virtuale, apre un nuovo scenario che, una volta validato in studi di popolazione, con una particolare attenzione ai costi, potrebbe incrementare significativamente la sopravvivenza e diminuire la mortalità sede specifica.

Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al GLOBOCAN (2002) Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base, No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004
2. Keighley MR, O'Morain C, Giacosa A et al (2004) Public awareness of risk factors and screening for colorectal cancer in Europe. *1 Eur J Cancer Prev* 13:257-62
3. Sant M, Aareleid T, Berrino F and the EURO CARE Working Group (2003): EURO CARE-3 Survival of cancer patients diagnosed 1990-94. Results and commentary. *Annals of Oncology* 14:61-118.
4. Ries L, Kosary CL, Hankey BF et al (1998) SEER Cancer statistic review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda
5. Eddy DM (1990). Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 13: 373-384
6. Ponz de Leon M, Passatelli R, Benfatti P et al (1993). Identification of hereditary non-polyps colorectal cancer in general population: the 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 71:3493-3501
7. Atkin WS, Morson BC, Cuzic J et al (1992) Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 326: 658-662
8. Johns LE, Houlston RS (2001) A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 96:2992-3003
9. Cottet V, Pariente A, Nalet B et al (2007) Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 133:1086-1092
10. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al (1994) A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:1669-1674
11. Brentall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS et al (1996) Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 110:331-8
12. Chambers WM, Warren BF, Jewell DP et al (2005) Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Br J Surg* 92:928-936
13. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J (2006) Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23:1097-104
14. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J et al (2004) Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 140:603-13
15. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM et al (2000) Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the physicians' health study. *J Natl Cancer Inst* 92:1178-81
16. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE et al (2006) Association between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and use of alcohol and tobacco: implication for screening. *Arch Intern Med* 166:629-634
17. Slatery ML, Boucher KM, Caan BJ et al (1998) Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 148:4-16
18. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ et al (2000) Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:1740-52
19. Chao A, Thun MJ, Connell CJ et al (2005) Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 293: 172-82
20. Bingham SA, Day NE, Luben R et al. (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 361:1496-501.
21. Calle EE, Rodriguez C, Walzer K et al (2003) Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625-38
22. Nilsen TI, Vatten LJ (2001) Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinemia hypothesis. *Br J Cancer* 84:417-22
23. Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005) Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:1679-85
24. Yang X, Hennessy S, Lewis JD (2004) Insulin therapy and colorectal cancer among type 2 diabetes mellitus patient. *Gastroenterology* 127:1044-50
25. Rex DK and ACG Board of Trustees (2004) American College of Gastroenterology: action plan for colorectal cancer prevention. *Am J Gastroenterol* 99: 574-577
26. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al (1993) Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 328:1365-1371
27. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al (1996) Randomized controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348: 1472-77
28. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al (1996) Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet* 348:1467-1471
29. Mandel JS, Church TR, Ederer F et al (1999) Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 91:434-437
30. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B et al (1994) Results of screening, rescreeing, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68. 308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 29:468-73
31. Moayyedi P, Achkr E (2006) Does faecal occult-blood testing reduce mortality? A reanalysis of sistematic data. *Am J Gastroenterol* 101:380-4
32. Church TR, Ederer F, Mandel JS (2002) All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 94:865-6