

L'intervento di sorveglianza colonscopica dei familiari di primo grado di pazienti con cancro del colon-retto nell'ambito del programma di prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del colon-retto della Regione Emilia-Romagna: valutazione della procedura e dei risultati (2005-2010) e proposte di riconversione

Introduzione

Per le persone che hanno una storia familiare di cancro coloretale (CCR) sporadico, cioè indipendente dalle sindromi genetiche note (CCR ereditario non associato a poliposi, o HNPCC, e poliposi adenomatosa familiare, o FAP), il rischio di contrarre la malattia è 2-2.5 volte più alto che per la popolazione generale [1,2].

Molte organizzazioni medico-scientifiche raccomandano che i Familiari di Primo Grado (FPG) di pazienti con CCR siano sottoposti a sorveglianza colonscopica periodica. Le basi per questa raccomandazione sono uno studio d'efficacia del tipo caso-controllo [3] e l'opinione di esperti. Un supporto indiretto è offerto dalla dimostrazione che la sorveglianza colonscopica regolare riduce la mortalità per CCR nelle famiglie con sindrome HNPCC [4]. Data la scarsità di dati clinici, tuttavia, la strategia ottimale non è definita. I protocolli proposti sono innumerevoli e fortemente eterogenei [5].

Anche l'organizzazione (sede, responsabilità) di questo servizio di sorveglianza è variabile. Una survey Europea [6] ha dimostrato che la strategia più comune per identificare i FPG è il "case-finding" attraverso il quale i FPG identificati dai Medici di Medicina Generale (MMG) o da altri specialisti sono inviati presso i centri di genetica clinica o altri centri specialistici [7-11].

La stessa survey ha indicato che anche in molti programmi di screening coloretale mediante FIT (Fecal Immunologic Test) i FPG sono attivamente identificati, per essere indirizzati agli stessi centri specialistici. Le linee guida Europee per lo screening coloretale [12] raccomandano che i FPG siano esclusi dallo screening di base solo se vi sono programmi specifici di sorveglianza in corso, anche se giudicano poco consistenti le prove sui benefici di queste pratiche.

In Italia, nessuna organizzazione medica o sanitaria ha formulato linee guida per la sorveglianza endoscopica dei FPG di pazienti con CCR. Negli ultimi anni, un elemento di forte novità è stata la decisione dell'Emilia-Romagna, della Toscana e del Veneto di inserire attività di sorveglianza colonscopica sui FPG in aree dove erano già attivi programmi organizzati di screening coloretale. Nel 2011, anche la Regione Liguria ha annunciato l'avvio imminente di un'iniziativa analoga. Questi progetti di sorveglianza, che sono inediti nel panorama internazionale dei programmi di screening di popolazione per il CCR, si qualificano essenzialmente come degli studi di fattibilità. Fino ad ora, tuttavia, queste attività non sono state ancora adeguatamente valutate.

In questo documento, presentiamo i risultati di un'analisi sull'attività di sorveglianza colonscopica dei FPG di pazienti con CCR nell'ambito del programma di screening del sangue occulto fecale della Regione Emilia-Romagna. Essa aveva i seguenti scopi:

- 1) ottenere dati di servizio e descrittivi sull'identificazione e sulla selezione dei FPG dei pazienti con CCR;

- 2) stabilire i tassi di prevalenza diagnosticata (o tassi di diagnosi) di adenoma iniziale, adenoma avanzato, e CCR tra i FPG; e
- 3) confrontare questi tassi con quelli riportati nel trial colonscopico SCORE3 [13], tra i soggetti con FIT positivo nel programma regionale di screening coloretale, e in un programma di sorveglianza clinica colonscopica dei FPG, indipendente dallo screening, che è in corso nella stessa Emilia-Romagna, presso l'Azienda Ospedaliera di Ferrara derivata da una casistica ospedaliera [14].

Metodi

Disegno generale del programma di prevenzione e diagnosi precoce per i tumori del colon-retto

In Emilia-Romagna, il programma è stato avviato il 21 marzo 2005. Esso si articola in tre interventi:

- A) offerta attiva a tutte le persone di 50-69 anni del FIT su un unico prelievo, ogni 2 anni;
- B) proposta di una colonscopia alle persone di 70-74 anni attraverso l'intervento dei MMG, con priorità per coloro che non l'hanno mai eseguita;
- C) offerta attiva ai FPG di pazienti con CCR di una colonscopia ogni 5 anni.

La realizzazione di questi tre interventi è affidata al Centro screening delle 11 Aziende Unità Sanitarie Locali (AUSL) della Regione. Nella realizzazione dell'intervento C, le procedure per l'identificazione e la selezione dei FPG sono affidate ad un operatore dedicato (generalmente una figura infermieristica o epidemiologica qualificata) operante nell'ambito del Centro screening.

Piano originale dell'intervento sui FPG di pazienti con CCR

Il piano originale dell'intervento C prevedeva, indicativamente, tre fasi:

- (C1) arruolamento dei FPG di 40-74 anni d'età dei pazienti di 50-69 anni d'età con CCR diagnosticato nel primo round dello stesso programma di screening coloretale e anche di quelli che hanno avuto una diagnosi prima dei 50 anni d'età;
- (C2) estensione ai FPG di tutti i pazienti con CCR diagnosticato fino a 69 anni dopo l'avvio dello screening nell'attività clinica ordinaria;
- (C3) in un momento successivo, e a condizione che le fasi C1 e C2 fossero realizzate, estensione dell'intervento ai FPG dei pazienti trattati per polipi ad alto rischio e ai casi prevalenti di CCR (diagnosticati prima di essere invitati al programma di screening).

Le modalità per l'identificazione e la selezione dei FPG, che sono schematizzate nel diagramma di flusso in Figura 1, sono le seguenti:

- Passo 1 e 2. Dopo un intervallo preferibilmente di 20-30 giorni dall'intervento chirurgico, si informa il paziente-indice (cioè il paziente di CCR che "origina" i FPG) che i suoi FPG sono soggetti ad un aumento del rischio di ammalarsi di CCR e si chiede l'autorizzazione a contattarli per offrire loro la possibilità di una sorveglianza endoscopica.
- Passo 3. Se il paziente concede l'autorizzazione, sono registrati i dati anagrafici ed il numero telefonico dei FPG viventi e, in modo non vincolante, la causa di morte dei FPG deceduti.
- Se queste informazioni suggeriscono il sospetto di CCR ereditario, il paziente e tutti i suoi familiari sono invitati a prendere contatto con i Centri specialistici di genetica di

riferimento regionale per questo tipo di patologia (presso il Policlinico di Modena, e l'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia).

- Passo 4. Si esegue una prima verifica dei requisiti di eleggibilità dei FPG, basata su criteri demografici. I motivi d'esclusione sono indicati nella Figura 1. I FPG che risiedono in una AUSL dell'Emilia-Romagna diversa da quella del paziente-indice sono notificati al rispettivo Centro screening. Se il paziente-indice ha avuto la diagnosi di CCR prima di aver compiuto i 60 anni d'età, la sorveglianza sarà proposta ai FPG ad un'età di 10 anni più bassa purché >40 anni. Se i FPG non hanno ancora 40 anni, sono residenti in Emilia-Romagna e non hanno una storia personale di CCR, essi sono registrati in un archivio dedicato. Saranno ripresi in considerazione al compimento dei 40 anni.
- Passo 5. Si esegue una seconda verifica di eleggibilità. Questa richiede il contatto con il FPG, e i criteri d'esclusione sono indicati nella Figura 1.
- Passo 6. I FPG eleggibili sono invitati per un colloquio.
- Passo 7. Il colloquio è propedeutico alla colonscopia e, se il FPG accetta di sottoporsi alla colonscopia, questa è programmata entro 3 mesi.
- Passo 8. In realtà, durante il colloquio, è in genere eseguita un'ulteriore verifica di eleggibilità, che ha essenzialmente lo scopo di accertare l'esecuzione di una colonscopia recentissima o di eventuali condizioni che possono controindicare l'esecuzione della colonscopia.
- Passo 9. Viene eseguita la colonscopia. L'esame è gratuito. I risultati sono registrati su una scheda standard.

Gli adempimenti post-colonscopia sono i seguenti:

- Al FPG che desidera aderire al programma di sorveglianza ma non accetta la colonscopia si propone di scegliere tra una sigmoidoscopia, un clisma opaco, una TAC spirale, e un FIT.
- Al FPG che ha avuto una colonscopia negativa si consiglia di sottoporsi ad un nuovo esame dopo 5 anni.
- I FPG che non hanno ancora raggiunto l'età prevista per lo screening sono registrati in un archivio dedicato per essere ricontattati in un secondo momento. L'espletamento di questa parte del protocollo impegna il servizio per gli anni futuri.
- I MMG sono informati delle modalità e degli obiettivi dell'intervento.

Realizzazione dell'intervento

Riportiamo alcune importanti informazioni di servizio sulla realizzazione pratica dell'intervento.

- ù L'intervento è stato avviato nel 2006 dalle AUSL di Ferrara e Ravenna, nel 2008 dall'AUSL di Modena, e nel 2007 dalle AUSL restanti. Il programma regionale fissava, per la fine del 2007, un obiettivo il reclutamento preliminare del 50% dei casi indice diagnosticati nel primo round di screening e in persone di età inferiore a 50 anni. Inoltre dovevano essere eseguite le colonscopie in almeno il 50% dei familiari risultati eleggibili.
- ù Nelle AUSL di Bologna, Reggio Emilia e (marginalmente) Ferrara, sono stati avviati alla colonscopia anche alcuni FPG che avevano meno di 40 anni e più di 75. In generale, questo è avvenuto su esplicita e pressante richiesta degli stessi FPG, contattati per errore o informati dai familiari.
- ù La fase C2 è stata iniziata dalle AUSL di Parma, Bologna, Imola, Ravenna, Cesena, e Rimini. L'AUSL di Cesena è la sola ad aver proseguito la fase C2 fino (almeno) al 2010.
- ù La fase C3 non è mai stata avviata.

Ü I FPG di età <40 anni, che sono stati registrati in un archivio dedicato, possono essere rientrati nel programma al compimento dei 40 anni. Nella presente valutazione, tuttavia, essi sono classificati secondo il loro stato iniziale (non eleggibili).

Va precisato per completezza dell'informazione che già in occasione di un seminario del marzo 2011, alcune AUSL hanno puntualizzato che l'intervento soffriva di 2 problemi principali: (a) il grande sforzo organizzativo che era richiesto; e (2) le preoccupazioni per una corretta gestione della privacy, soprattutto con riferimento ai FPG dei CCR non-screen-detected.

Analisi dei dati

Il Servizio di Sanità Pubblica della Regione, dove ha sede il coordinamento regionale dei programmi di screening in oncologia, ha monitorato l'intervento mediante la raccolta di dati aggregati ottenuti dai centri di screening delle AUSL. L'ultima rilevazione, sulla quale si basa la presente analisi, è stata fatta nella primavera del 2012.

I centri di screening hanno inviato al Servizio di Sanità Pubblica regionale due set di dati aggregati:

- 1) dati sull'intervento di sorveglianza basati sulla compilazione del diagramma di flusso in Figura 2;
- 2) dati sulle diagnosi eseguite nei FPG sottoposti a colonscopia (passo 9 della procedura precedentemente descritto).

Il primo set di dati comprendeva tutti i pazienti con CCR screen-detected ed i rispettivi FPG introdotti nella procedura nel periodo 2005-2010, con qualunque stadio d'avanzamento. I pazienti-indice e i FPG con valutazione ancora incompleta dovevano essere inclusi nella rilevazione. Per verificarne la coerenza, il numero dei pazienti con CCR indicato da ogni AUSL è stato confrontato con i dati riportati nelle corrispondenti schede annuali di sorveglianza utilizzate per il flusso informativo verso l'Osservatorio Nazionale Screening. Per 1 centro di screening su 11, il numero è stato aggiustato.

Il secondo set di dati si riferiva ai FPG sottoposti a colonscopia e riportati come tali nel diagramma di flusso. I dati erano specifici per sesso e gruppi d'età di 5 anni.

Per identificare i FPG con precedente FIT negativo, il personale dei Centri screening ha comunicato al Servizio di Sanità Pubblica regionale il numero di identificazione dei FPG all'interno dell'archivio regionale del programma di screening mediante FIT, reso anonimo.

Il diagramma di flusso già riportato in Figura 1 è stato ottenuto attraverso una semplificazione di quello di servizio (Figura 2). Ad ogni passo della procedura, è stata calcolata la proporzione di pazienti valutabili che sono stati ammessi al passo successivo. La proporzione cumulativa di soggetti ammessi è stata calcolata moltiplicando le proporzioni passo-specifiche.

I tassi di prevalenza (o di diagnosi) di adenoma iniziale, adenoma avanzato, e CCR tra i FPG sono stati confrontati con i tassi riportati nel trial SCORE3 (popolazione generale sottoposta a colonscopia), tra i soggetti con FIT positivo nel programma regionale di screening coloretale (popolazione generale) e nel programma di sorveglianza colonscopica dei FPG dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara. A questo scopo, sono stati calcolati dei rapporti di prevalenza standardizzati per età (gruppi di 5 anni) e sesso. I confronti sono stati stabiliti all'interno delle specifiche fasce d'età in cui gli studi di riferimento furono eseguiti. I tassi di diagnosi riportati nello studio SCORE3 [13] e nel programma realizzato a Ferrara [14] sono stati calcolati usando dati forniti dai rispettivi autori secondo specifiche da noi indicate.

La prevalenza completa di CCR alla data 01.01.2005 è stata stimata usando dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTum). I numeri dei cancri incidenti per gli anni

2005-2008 sono stati basati su dati originali. I numeri per gli anni 2009-2010 (non ancora disponibili) sono stati stimati usando i tassi osservati nel 2008.

Risultati

Identificazione e selezione dei FPG

La Figura 1 mostra la distribuzione dei FPG nel diagramma di flusso che rappresenta schematicamente la procedura. La colonna di destra mostra, ad ogni passo della procedura, la proporzione di pazienti selezionati per il passo successivo. La proporzione di pazienti valutabili che hanno accettato di partecipare (passi 1 e 2) era 0.91 (0.96x0.95). In totale, 9.319 soggetti sono stati registrati come FPG dei 2.437 pazienti con CCR che hanno accettato di partecipare (3.8 per paziente).

Ai passi successivi, la probabilità per i FPG identificati di rimanere nel programma fino alla somministrazione della colonscopia è diminuita rapidamente. La caduta più forte è stata al passo 4, dove 2/3 dei FPG identificati sono stati esclusi perché privi dei requisiti demografici di eleggibilità.

Al passo 5, si è eseguita una ulteriore verifica dei requisiti di eleggibilità, basata su un contatto telefonico con il FPG e su un controllo incrociato con il Registro di patologia regionale. Complessivamente, dopo le verifiche di eleggibilità dei passi 4 e 5, la proporzione di FPG registrati che erano ancora eleggibili era 0.19 (0.33x0.59).

Tra i FPG invitati al colloquio, eventualmente anche telefonico, (passo 6), l'89% ha accettato (passo 7). Una piccola parte di questi ha riferito una colonscopia nelle ultimissime settimane o condizioni che costituivano controindicazioni alla stessa (passo 8).

Al passo 9, ai FPG ancora eleggibili, è stata offerta la colonscopia, e il 30% di loro l'ha rifiutata. La probabilità cumulativa per un FPG registrato (passo 3) di essere sottoposto a colonscopia è stata 0.11 (0.33x0.59x0.89x0.96x0.70).

Dodici dei 938 FPG che hanno avuto la colonscopia avevano meno di 40 anni. Essi sono stati esclusi dalle analisi successive, per le quali vi erano 926 soggetti disponibili.

La prevalenza di FPG con precedente test del sangue occulto fecale negativo, eseguito nel programma, è stata accertata per 705 di questi 926 soggetti (in quanto i soggetti con età <50 e >70 non sono popolazione bersaglio dello screening e inoltre un centro screening non ha fornito il dato). Come è mostrato in Tabella 1, il 63% dei FPG che hanno avuto la colonscopia erano stati testati in precedenza per il sangue occulto fecale con esito negativo. Più del 50% di loro aveva avuto il test negli ultimi 2 anni. La proporzione era particolarmente alta sopra i 60 anni d'età.

Prevalenza di malattia

La Tabella 2 mostra i tassi di prevalenza di CCR e di adenoma. Tutti i tassi di prevalenza erano più alti tra i maschi. Il rapporto maschi:femmine, aggiustato per età, è stato 5.22 (intervallo di confidenza al 95%, 2.39-9.92) per il CCR, 2.35 (1.83-2.97) per l'adenoma avanzato, e 1.50 (1.24-1.81) per l'adenoma iniziale.

Dopo aggiustamento per il rischio di base, tuttavia, l'eccesso di prevalenza di CCR tra i maschi non era significativamente più alto. Il rapporto maschi:femmine, aggiustato per età, tra il tasso diagnosticato e l'incidenza di base era 2.71 (IC 95% 0.56-25.7).

Nel braccio di sorveglianza colonscopica ogni FPG registrato ha una probabilità di avere una diagnosi di CCR e adenoma avanzato rispettivamente di 1.36 per 1000 e 12.3 per 1000.

Rapporto tra la prevalenza di malattia osservata e quella attesa

La Tabella 3 mostra il rapporto standardizzato per età e sesso tra la prevalenza di malattia diagnosticata nei FPG sottoposti a colonscopia e quella attesa sulla base dei diversi dati di riferimento.

La prevalenza di cancro e adenoma avanzato era più bassa tra i FPG che tra i soggetti sottoposti a colonscopia per un risultato positivo nello screening coloretale. Se si considerano i test successivi al primo, la differenza si riduce. In pratica, la prevalenza di malattie severe tra i FPG era il 40-50% di quella diagnosticata tra i soggetti al secondo screening o successivi.

Il confronto con lo studio SCORE3 ha dimostrato che la prevalenza di CCR era simile, mentre quella di adenoma avanzato era più alta del 40-50% nei FPG.

Rispetto allo studio di Ferrara, i FPG che hanno avuto la colonscopia all'interno dell'intervento avevano un eccesso di prevalenza di CCR non significativo e un eccesso di adenoma di circa 2/3.

Impatto epidemiologico

Questo è mostrato in Tabella 4. Il numero di pazienti con CCR screen-detected registrati nel Registro regionale di patologia del CCR (n=3.790) era maggiore del numero di pazienti preso in carico dall'intervento (3.486) (Figura 1).

Il numero dei pazienti con CCR notificati al Registro regionale di patologia nel periodo 2005-2010 (n=3790) era 2.45 volte più basso del numero di pazienti d'età <70 anni con cancro prevalente che dovevano essere il target della fase C3 (n=9283).

Inoltre, il numero dei pazienti con CCR notificati al Registro regionale di patologia era 1.85 volte più basso del numero dei pazienti con CCR d'età <70 anni diagnosticati nel contesto dell'assistenza ordinaria nello stesso periodo (n=6.997), solo in parte presi in carico nella fase C2.

I 9 casi di CCR diagnosticati tra i FPG dei pazienti screen-detected di 50-69 anni erano solo lo 0.1% del numero totale di pazienti di 50-69 anni registrati nel Registro regionale di patologia del CCR nello stesso periodo (n=9.672).

Discussione

Attuali modelli di sorveglianza dei FPG

Per quanto è a nostra conoscenza, un'attività simile a quella della Regione Emilia-Romagna è attualmente in corso solo nel Veneto ed è in fase di avvio nella Regione Liguria. La Regione Toscana ha condotto uno studio di fattibilità nel recente passato, anch'esso basato su alcuni dei Centri di endoscopia digestiva che fanno parte del programma di screening coloretale. Lo studio è stato interrotto per l'emergere di problematiche simili a quelle osservate in Emilia-Romagna. Non vi sono altri paesi, in tutto o in parte, in cui i Centri screening coloretale offrano attivamente la sorveglianza colonscopica ai FPG.

Report scientifici provenienti da Regno Unito, Olanda, Germania, Francia, e Spagna (oltre che dagli Stati Uniti) suggeriscono che le attività di sorveglianza endoscopica dei FPG hanno la base in centri di riferimento ad alta specificità, cioè Centri per lo studio dei tumori eredo-familiari, Ambulatori di consulenza genetica per i tumori del colon-retto, e Ambulatori endoscopici dedicati [7-11]. Questi stimolano la partecipazione con iniziative di "case-finding" [8], cioè campagne d'informazione, accesso libero, programmi di coordinamento con i MMG e con i Gastroenterologi ospedalieri. Vi sono state esperienze di questo tipo anche in Italia [15].

Anche questi modelli devono essere valutati criticamente. L'attività dei Centri ad alta specializzazione non ha, in generale, una popolazione-bersaglio di FPG geograficamente definita e neppure degli obiettivi formali in termini di benefici per la sanità pubblica. Inoltre, non è chiaro quali siano le modalità di organizzazione del servizio nelle aree geografiche dove non vi sono importanti Centri di consulenza genetica per i tumori eredo-familiari. In alcuni paesi, tuttavia, l'impatto di sanità pubblica delle raccomandazioni sulla sorveglianza colonscopica dei FPG è stato oggetto di valutazione epidemiologica mediante survey di popolazione [16-18].

Il rationale dell'intervento attuato in Emilia-Romagna consisteva nell'idea che, in occasione del programma di screening del sangue occulto fecale, l'offerta preventiva poteva essere diversificata e potenziata associando un'attività di screening selettivo per FPG, nella prospettiva di massimizzare l'impatto sulla popolazione. La presente analisi suggerisce che i risultati sono stati largamente inferiori alle aspettative, verosimilmente anche a causa della concomitanza con il programma di screening mediante FIT, e che l'intervento deve essere riconsiderato.

Identificazione e selezione dei FPG

Oltre che una sostanziale scarsità di prove a sostegno della sua efficacia, questo specifico modello di screening selettivo presenta due evidenti punti di debolezza procedurale.

Il primo punto di debolezza è che, all'inizio dell'intervento, la popolazione bersaglio dei FPG dalla quale saranno selezionati i soggetti eleggibili non è nota. Essa può essere identificata solo dopo il preliminare arruolamento dei casi-indice. La popolazione dei casi-indice, a sua volta, è praticamente impossibile da identificare nella sua interezza. Il nome e l'indirizzo delle persone con storia personale di CCR che vivono in una data area possono essere forniti solo da Registri tumori con una lunga storia di registrazione e di verifica dello stato in vita dei casi registrati. Tralasciando le pur centrali questioni relative alla protezione della privacy, i Registri tumori hanno una diffusione geograficamente limitata e molti di loro non dispongono di dati d'incidenza di lungo periodo. Il tempo di latenza per il completamento dei dati, che è di alcuni anni, è un altro limite critico perché impedisce di contattare i pazienti con CCR entro un intervallo di tempo ragionevolmente breve.

Per conseguenza, i FPG dei pazienti con CCR screen-detected sono sembrati l'ideale popolazione bersaglio per un intervento di sorveglianza condotto all'interno di un programma di screening coloretale. In realtà, essi sono solo una minoranza dei pazienti di CCR nella popolazione. Nei primi 6 anni, il numero di pazienti con CCR diagnosticati nel contesto dell'assistenza ordinaria è stato 1.85 volte più alto dei cancri screen-detected, e il numero di pazienti con CCR prevalente che dovevano essere la popolazione bersaglio della fase C3 è stato 2.45 volte più alto dei cancri screen-detected. Tutto ciò ha indebolito ab initio il rationale dell'intervento ed il suo impatto di sanità pubblica.

Le modalità indirette con cui i FPG sono stati identificati spiegano la bassa produttività della selezione di quelli eleggibili. Ottenuta la lista dei FPG dai pazienti-indice aderenti, l'80% di loro si rivela ineleggibile ai primi passi della procedura, i genitori dei casi indice infatti, hanno facilmente età superiore ai 75 anni o sono deceduti, i figli generalmente non hanno ancora raggiunto l'età per il primo controllo e pertanto gli eleggibili sono in larga parte solo fratelli e sorelle. Ulteriori perdite si manifestano ai passi successivi. Al termine del laborioso processo di identificazione e selezione, solo un FPG su 10 registrati approda all'ultimo passo del programma di sorveglianza, cioè all'esecuzione della colonscopia. La procedura risulta pertanto inefficiente e dispendiosa in termini di tempo e ciò ha contribuito all'attivazione solo parziale della fase C2 poi quasi ovunque sospesa – e la fase C3 è stata rinviata. L'altro importante motivo che ha contrastato il completamento delle fasi

inizialmente previste è stata la difficoltà, per motivi di privacy, sia nel reperire i nominativi dei pazienti non screen-detected che nel contattarli, non avendo i servizi di screening avuto contatti diretti in precedenza.

Prevalenza di malattia

La prevalenza di malattia diagnosticata tra i FPG che hanno avuto la colonscopia è stata più bassa di quanto atteso, soprattutto rispetto al principale gruppo di riferimento. Questo era costituito dalla popolazione del trial di screening colonscopico SCORE3, che è stato in parte condotto nella stessa Emilia-Romagna (AUSL di Rimini). Per le persone che hanno una storia familiare di CCR sporadico, il rischio di contrarre la malattia è 2-2.5 volte più alto [1,2], mentre nei nostri dati la prevalenza di CCR era simile a quella riportata nella popolazione generale (a medio rischio) di SCORE3. La ragione consiste quasi certamente nell'alta prevalenza di recenti FIT negativi, somministrati nello stesso programma di screening regionale a coloro che poi sono stati reclutati come FPG. Un tasso medio di test negativi del 63% potrebbe essere una ragione sufficiente per spiegare la modesta prevalenza di malattia.

Questo è stato il secondo punto di debolezza di questo modello di sorveglianza: esso non aveva preso in considerazione l'alta probabilità di reclutare come eleggibili FPG in età 50-70anni che avevano già fatto un recente FIT negativo, evento che contrasta palesemente con il rationale dell'intervento, perché abbassa il rischio di CCR di 6.5 volte durante il primo anno e 2.5-3.2 volte durante il secondo [19,20], cioè in misura più ampia di quanto la familiarità lo aumenti.

Si potrebbe concludere che i FPG che sono candidati alla sorveglianza colonscopica non dovevano fare il test del sangue occulto fecale [8], o che quelli con risultato negativo dovevano essere esclusi dalla colonscopia nel breve periodo. Quest'ultima precauzione, in realtà, avrebbe sortito un effetto paradossalmente svantaggioso, perché avrebbe ulteriormente ridotto la già piccolissima popolazione dei FPG eleggibili, dall'11% a meno del 5%, rendendo l'intervento pressoché inconsistente dal punto di vista degli obiettivi di salute che si proponeva. E' evidente che un programma di screening coloretale è un contesto assolutamente non appropriato ad un intervento di sorveglianza colonscopica sui FPG in quanto già altamente protettivo nei confronti degli stessi (che probabilmente rispondono all'invito in percentuale più elevata, perché verosimilmente maggiormente sensibilizzati).

Si deve inoltre considerare che un recente FIT negativo estende i suoi effetti anche alle colonscopie di sorveglianza erogate in ambito clinico come attività spontanea. A causa della diffusione dei programmi di screening colo-rettali, i FPG dei nuovi casi di CCR sono sempre più spesso invitati ad eseguire una colonscopia di sorveglianza dopo essere stati invitati ed aver eseguito il FIT previsto dallo screening. Ciò rende necessaria una maggior integrazione fra gli interventi di sorveglianza individuale ed i programmi di screening per evitare inutili sovrapposizioni. E' inoltre importante, specialmente in assenza di linee guida accettate, che le autorità sanitarie ed i programmi di screening assieme alle società scientifiche adottino raccomandazioni condivise su questa materia.

Impatto epidemiologico

In questo intervento di sorveglianza colonscopica, sono stati reclutati quasi esclusivamente i FPG di pazienti screen-detected, la proporzione di soggetti eleggibili per la colonscopia è stata marginale, e la prevalenza di malattia è stata più bassa dell'atteso. I dati in Tabella 4 mostrano l'effetto combinato di questi 3 fattori. Il numero dei CCR diagnosticati tra i FPG dei pazienti screen-detected di 50-69 anni era solo lo 0.1% del numero totale di pazienti della stessa età registrati nel Registro regionale di patologia del CCR nello stesso periodo. L'impatto di sanità pubblica sugli obiettivi di salute previsti dall'intervento è stato pressoché

nullo. Questo sarebbe vero persino se si assumesse che tutti i casi di adenoma avanzato che sono stati diagnosticati sarebbero progrediti a cancro invasivo.

Conclusione

L'intervento di sorveglianza colonscopica dei FPG di pazienti con CCR ha mostrato degli evidenti limiti di efficienza, in gran parte connessi al suo stesso disegno, ed è più che opportuno considerare la possibilità di sospenderlo o eventualmente riconvertirlo. Va tenuto presente che tutta la popolazione tra i 50 e i 69 anni è invitata allo screening con FIT e che molti dei FPG sono compresi in questa fascia di età. Nello stesso tempo, l'identificazione attiva dei FPG mediante contatto con i casi indice non è una strada perseguibile, sia per i limiti di privacy attualmente vigenti, sia per il rapporto costo efficacia evidentemente insufficiente.

Proposte operative

A seguito di queste considerazioni conclusive si propone pertanto quanto segue:

- Interruzione dell'intervento rivolto ai familiari di primo grado del programma di prevenzione dei tumori coloretali in atto in Regione Emilia-Romagna.
- Individuazione di struttura/e di riferimento di genetica a livello regionale (hub) che sia/siano in grado di identificare le persone e/o le famiglie con rischio genetico e indirizzarle alle strutture predisposte alla sorveglianza periodica.
- Indicazione della modalità di gestione del rischio ereditario con presa in carico della persona e dei suoi familiari e inserimento in un percorso diagnostico-terapeutico ad hoc, che faccia capo a strutture di gastroenterologia ed endoscopia digestiva ben identificate (spoke).
- Per le persone a rischio familiare già prese in carico dai Centri Screening, mantenimento degli impegni di follow-up attivo già proposti (a cura dei Servizi di Endoscopia) ed invito ad aderire al programma di screening biennale mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci da parte dei servizi indicati, salvo diversa indicazione motivata da parte del gastroenterologo.

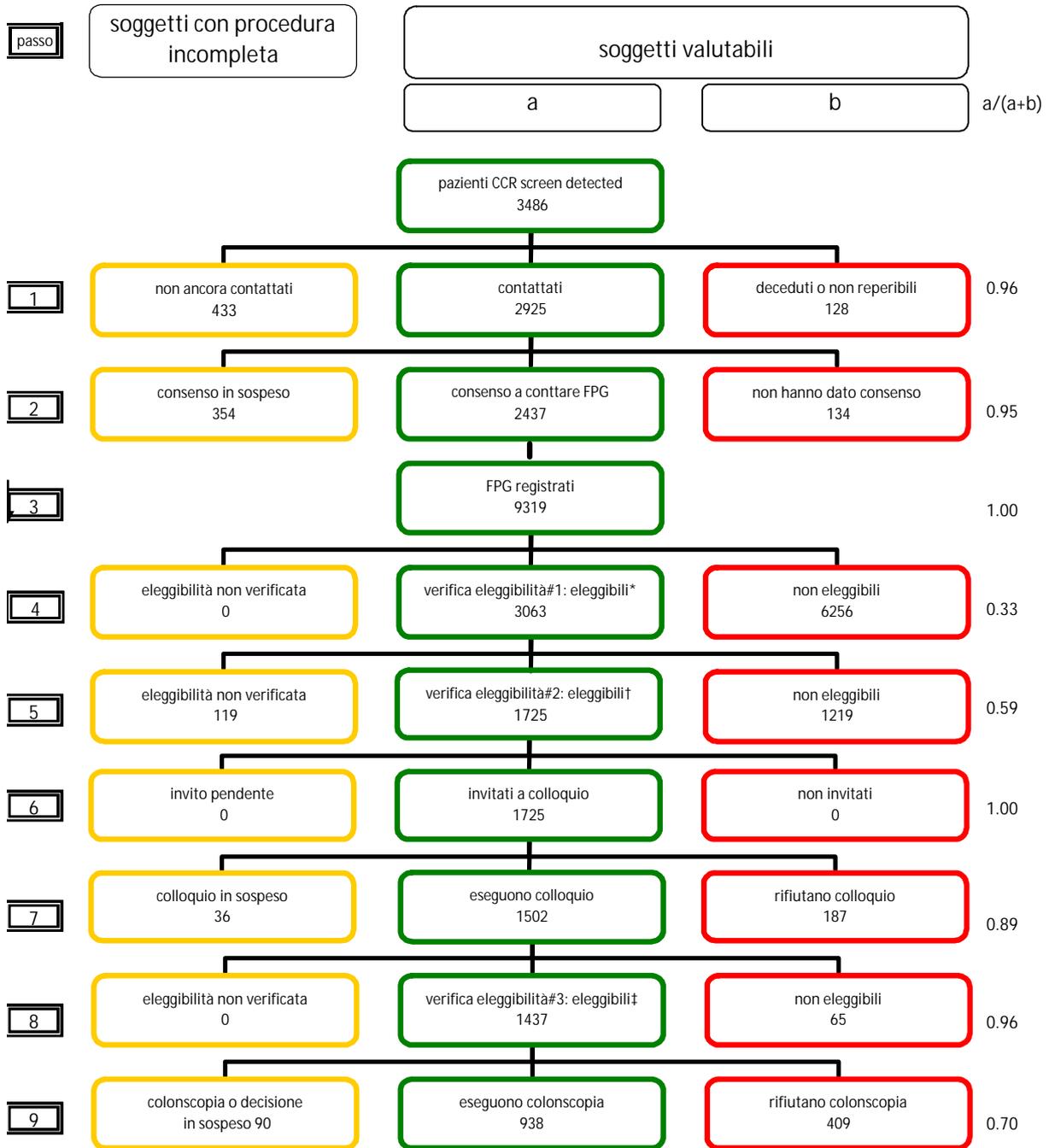
Bibliografia

1. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
2. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216-27.
3. Niv Y, Dickman R, Figer A, et al. Case-control study of screening colonoscopy in relatives of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:486-9.
4. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;150:1-180.
5. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, et al. How much colonoscopy screening should be recommended to individuals with various degrees of family history of colorectal cancer? *Cancer* 2011;117:4166-74.
6. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer* 2010;9:109-15.
7. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003;52:1748-51.

8. Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, et al. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998;42:71-5.
9. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331:1047-9.
10. Puente Gutiérrez JJ, Marín Moreno MA, Domínguez Jiménez JL, et al. Effectiveness of a colonoscopic screening programme in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:145-53.
11. van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011;60:73-6.
12. Malila N, Senore C, Armaroli P. Organisation. In: Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, First Edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
13. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304-12.
14. Matarese VG, Feo CV, Pezzoli A, et al. Colonoscopy surveillance in asymptomatic subjects with increased risk for colorectal cancer: clinical evaluation and cost analysis of an Italian experience. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:292-7.
15. Colombo L, Corti G, Magri F, et al. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:453-8.
16. Taouqi M, Ingrand I, Beauchant M, et al. Determinants of participation in colonoscopic screening by siblings of colorectal cancer patients in France. *BMC Cancer* 2010;10:355.
17. Ruthotto F, Papendorf F, Wegener G, et al. Participation in screening colonoscopy in first-degree relatives from patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1518-22.
18. Mack LA, Cook LS, Temple WJ, et al. Colorectal cancer screening among first-degree relatives of colorectal cancer patients: benefits and barriers. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2092-100.
19. Campari C, Sassatelli R, Paterlini L, et al. Test and programme sensitivities of screening for colorectal cancer in Reggio Emilia. *Epidemiol Prev* 2011;35:118-24.
20. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut* 2011;60:944-9.

FIGURA 1

Disegno e risultati dell'intervento. La Figura mostra tutti i passi della procedura per l'identificazione e la selezione dei FPG di pazienti con CCR screen-detected. Ad ogni passo, sono mostrati 3 numeri: Il numero dei soggetti con procedura incompleta (non valutabili), il numero dei soggetti selezionati con successo per il passo successivo, e il numero dei soggetti non selezionati. Nella colonna di destra è mostrata la proporzione dei soggetti valutabili che sono stati selezionati per il passo successivo.



CCR, cancro colorettaile; FPG, familiari di primo grado.

* Sulla base dei dati forniti dai pazienti con CCR. Criteri di esclusione: decesso, età < 40 anni o >=75 anni, residenza non in Emilia-Romagna.

† Sulla base dei dati forniti dai FPG dei casi con CCR e dal Registro Regionale dei tumori del colon retto. Criteri di esclusione: decesso, età < 40 anni o >=75 anni, residenza non in Emilia-Romagna, precedente diagnosi di CCR, precedente diagnosi di polipo del colon retto in follow-up, malattia severa con controindicazione alla colonscopia, colonscopia recente (<5 anni), altro.

‡ Criteri di esclusione: colonscopia recente (dopo contatto al passo 5).

FIGURA 2

Il diagramma di flusso di servizio che è strato usato per ottenere i dati in Figura 1

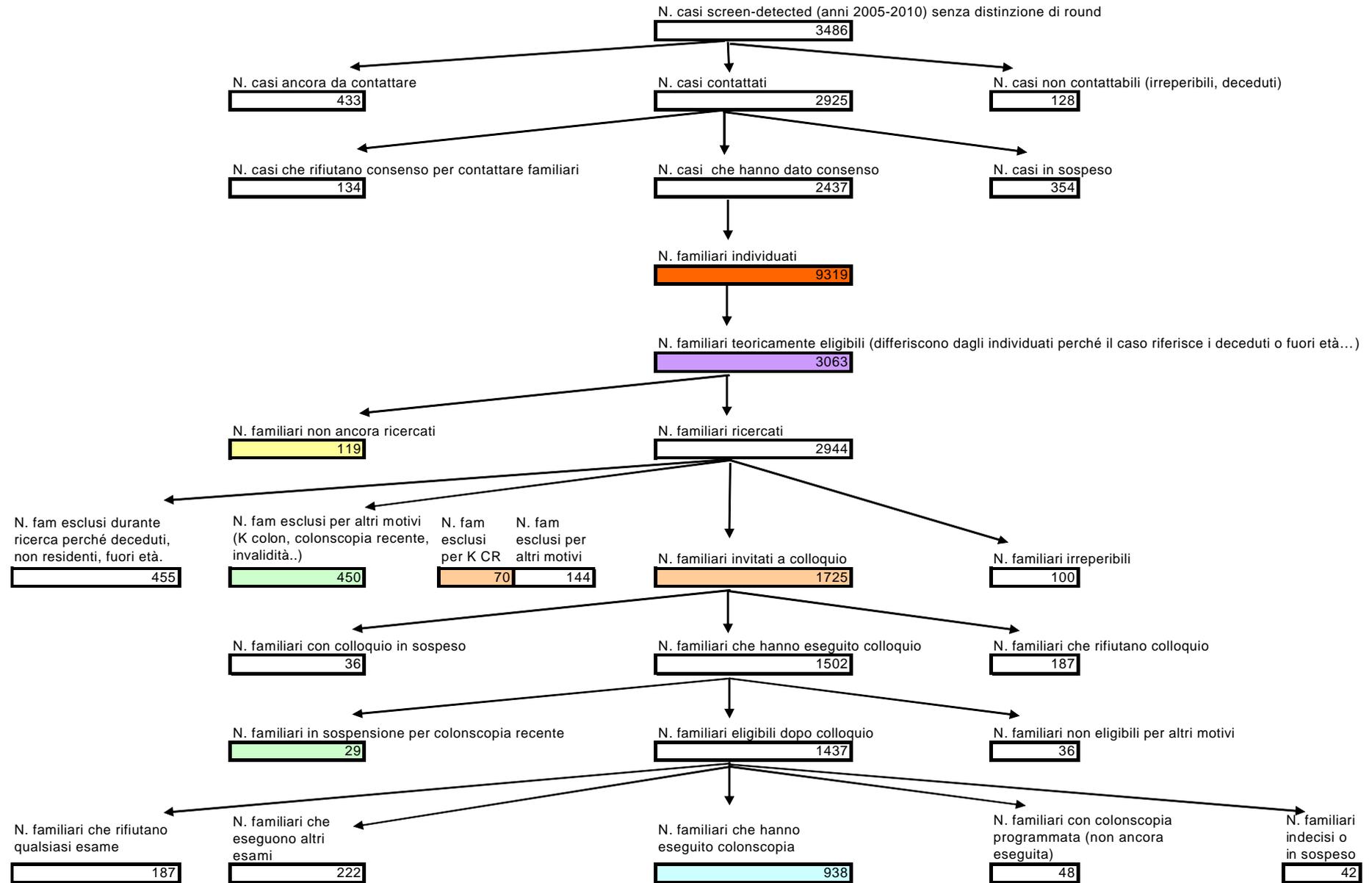


Tabella 1. Numero e prevalenza % di test del sangue occulto fecale negative tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a sorveglianza colonscopica.

Sesso ed età	Totale FPG	Mesi dall'ultimo test del sangue occulto fecale negativo				
		<12	12-23	24-35	•36	Totale
Maschi						
40-49	26	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
50-59	128	31 (24.2)	34 (26.6)	8 (6.3)	0 (0.0)	73 (57.0)
60-69	152	42 (27.6)	50 (32.9)	10 (6.6)	4 (2.6)	106 (69.7)
•70	27	9 (33.3)	5 (18.5)	7 (25.9)	2 (7.4)	23 (85.2)
Totale	333	83 (24.9)	89 (26.7)	25 (7.5)	6 (1.8)	203 (61.0)
Femmine						
40-49	34	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
50-59	121	46 (38.0)	24 (19.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	73 (60.3)
60-69	192	65 (33.9)	57 (29.7)	15 (7.8)	6 (3.1)	143 (74.5)
•70	25	7 (28.8)	3 (12.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	20 (80.0)
Totale	372	119 (32.0)	85 (22.8)	23 (6.2)	11 (3.0)	238 (64.0)
Total						
40-49	60	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
50-59	249	77 (30.9)	58 (23.3)	11 (4.4)	0 (0.0)	146 (58.6)
60-69	344	107 (31.1)	107 (31.1)	25 (7.3)	10 (2.9)	249 (72.4)
•70	52	16 (30.8)	8 (15.4)	12 (23.1)	7 (13.5)	43 (82.7)
Totale	705	202 (28.7)	174 (24.7)	48 (6.8)	17 (2.4)	441 (62.6)

FPG: familiari di primo grado.

Tabella 2. Numero e prevalenza % di adenoma e cancro colo-rettali tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a colonscopia di sorveglianza colonscopica.

Sesso ed età	Totale FPG	CCR	Adenoma avanzato	Adenoma non avanzato
Maschi				
40-49	42	0 (0.0)	4 (9.5)	8 (19.0)
50-59	165	2 (1.2)	21 (12.7)	37 (22.4)
60-69	218	5 (2.3)	42 (19.3)	54 (24.8)
•70	42	2 (4.8)	3 (7.1)	14 (33.3)
Totale	467	9 (1.9)	70 (15.0)	113 (24.2)
Femmine				
40-49	56	0 (0.0)	2 (3.6)	6 (10.7)
50-59	138	0 (0.0)	8 (5.8)	23 (16.7)
60-69	228	2 (0.9)	16 (7.0)	35 (15.4)
•70	37	0 (0.0)	4 (10.8)	9 (24.3)
Totale	459	2 (0.4)	30 (6.5)	73 (15.9)
Totale				
40-49	98	0 (0.0)	6 (6.1)	14 (14.3)
50-59	303	2 (0.7)	29 (9.6)	60 (19.8)
60-69	446	7 (1.6)	58 (13.0)	89 (20.0)
•70	79	2 (2.5)	7 (8.9)	23 (29.1)
Totale*	926	11 (1.2)	100 (10.8)	186 (20.1)

FPG: familiari di primmo grado; CCR: cancro colo-rettale.

* 12 dei 938 pazienti indicati in Figura 1 sono stati esclusi perché avevano <40 anni d'età.

Tabella 3. Rapporto tra la prevalenza di adenoma e cancro colo-rettali diagnosticata tra i familiari di primo grado di pazienti con cancro colo-rettale sottoposti a colonscopia e quella attesa sulla base di diversi dati di riferimento

Riferimento		Età	CCR	Adenoma avanzato	Adenoma non avanzato
Fonte	Pazienti				
Regione Emilia-Romagna*	With positive FOBT (s1)	50-74	0.19 (0.10-0.35)	0.35 (0.28-0.42)	1.46 (1.25-1.70)
Regione Emilia-Romagna†	With positive FOBT (s2+)	50-74	0.42 (0.21-0.75)	0.48 (0.39-0.59)	0.99 (0.85-1.16)
Trial SCORE3‡	General population	55-64	0.91 (0.19-2.66)	1.48 (1.04-2.05)	1.41 (1.09-1.79)
Studio Ferrara§	FPG di patient con CCR	•40	1.19 (0.59-2.12)	1.75 (1.43-2.13)	1.62 (1.40-1.87)

CCR: cancro coloretale; FOBT: faecal occult blood test (test per il sangue occulto fecale); s1: primo screen; s2+: secondo screen e successivi. FPG: familiari di primo grado.

I tassi di prevalenza sono aggiustati per età (gruppi di 5 anni) e sesso. Tra parentesi: intervalli di confidenza al 95%.

* 2005-2009 (dati non pubblicati).

† 2007-2009 (dati non pubblicati).

‡ Trial di screening randomizzato italiano (braccio colonscopia), 2002-2004.

§ Studio ospedaliero di sorveglianza colonoscopica dei FPG, 2000-2005.

Tabella 4. Prevalenza complete di cancro coloretale alla data 01.01.2005 e distribuzione dell'incidenza 2005-2010 per modalità di diagnosi.

Modalità di diagnosi	Età (anni)		
	<50	50-69	Totale
Prevalente alla data 01.01.2005*	862	8421	9283
Incidente 2005-2010			
Diagnosticato nello screening FOBT†	0	3790	3790
Diagnosticato nell'assistenza ordinaria†	1124	5873	6997
Diagnosticato tra i FPG dei pazienti con CCR	0	9	9
Totale	1124	9672	10796

CCR: cancro coloretale; FOBT: faecal occult blood test (test per il sangue occulto fecale); FPG: familiari di primo grado.

* Anno d'inizio dello screening FOBT. La prevalenza completa di CCR è stata stimata usando dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori.

† I numeri dei cancri incidenti per gli anni 2005-2008 sono stati basati su dati originali. I numeri per gli anni 2009-2010 (non ancora disponibili) sono stati stimati usando i tassi osservati nel 2008.