

L'Assessore

Prot. n. ASS/SAS/05/ 38126

Bologna, 14/11/2005

Ai Direttori Generali

Ai Direttori Sanitari

Ai Responsabili dei programmi
di screening dei tumori del colon-retto**delle Aziende Sanitarie
della Regione Emilia-Romagna**

Oggetto: **trasmissione del protocollo di intervento di screening nei familiari di I grado di persone affette da carcinoma del colon-retto.**

Con la circolare regionale n. 11 del 19/7/2004 e la comunicazione successiva del 13 settembre 2004 prot. n. 32538, la Regione Emilia-Romagna ha promosso la realizzazione del programma di screening dei tumori del colon-retto su tutto il territorio regionale, indicandone le modalità di svolgimento.

L'intervento è concretamente partito, contemporaneamente in tutte le Aziende sanitarie della Regione, il 21/3/2005.

Lo screening è inserito in un più complessivo programma di prevenzione dei tumori del colon-retto, articolato in tre interventi:

1. lo screening di popolazione, attivamente offerto a tutte le persone, maschi e femmine, di età compresa fra i 50 ed i 69 anni, mediante test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) con metodo immunologico su un unico prelievo, con invito ad eseguire il test ogni 2 anni, garantendo gli eventuali successivi approfondimenti;

2. l'offerta attiva e sistematica ai familiari di primo grado di persone riscontrate affette da tumore maligno intestinale di una colonscopia o, in alternativa, in caso di rifiuto, del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci con metodo immunologico;
3. la proposta di colonscopia alle persone di età compresa tra 70 e 74 anni, attraverso l'intervento dei Medici di Medicina Generale, prioritariamente nei confronti di chi mai l'ha eseguita, in considerazione dell'alta incidenza di lesioni anche in questa fascia di età. Si ricorda che a seguito della legge finanziaria n. 388 del 23/12/2000 tale accertamento è gratuito per le persone nell'età considerata.

Con la presente nota, si trasmette il protocollo in oggetto riguardante la seconda linea di intervento, concordato e condiviso da un gruppo di lavoro formato da esperti della Direzione Sanità e Politiche Sociali e da professionisti delle Aziende sanitarie, specificando che si chiede di renderlo operativo su tutto il territorio regionale a partire dall'inizio del 2006, con la gradualità in esso stabilita.

A cura dei Servizi regionali competenti si provvederà alla raccolta dei dati riferiti a questa attività, unitamente alla rilevazione dell'andamento e della qualità dell'intervento di screening, coi tempi e con le modalità che verranno successivamente comunicate.

Cordiali saluti.


Giovanni Bissoni

Allegato:1

PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DEL COLON-RETTO:

offerta attiva e sistematica ai familiari di primo grado di persone riscontrate affette da tumore maligno intestinale di una colonscopia o, in alternativa, in caso di rifiuto, del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci con metodo immunologico biennale:
protocollo di intervento

Introduzione

E' noto dalla letteratura che lo screening con la ricerca del sangue occulto nelle feci riduce la mortalità per cancro coloretale del 15-20% (1). Per tale ragione, nel marzo 2005 è partito lo screening per questi tumori in tutta la Regione Emilia-Romagna. L'intervento riguarda circa un milione di individui residenti in Regione e compresi nella fascia di età 50-69 anni e si prevede che nel primo anno verranno distribuiti circa 250.000 test. I soggetti che risulteranno positivi alla ricerca del sangue occulto saranno invitati ad eseguire una colonscopia.

In fase di organizzazione si è ipotizzata una compliance del 50%, un tasso di positività del test del 5% e un'adesione al secondo livello diagnostico colonscopico dei FOBT positivi dell'85-90%. Queste proiezioni sono state fatte basandosi su analoghe precedenti esperienze svolte in altre regioni.

Dai primi mesi di attività (dal 21 marzo al 31 Agosto 2005) l'adesione allo screening appare su livelli più bassi di quelli ipotizzati (32%, ma con trend in crescita), il tasso di soggetti FOBT positivi è pari al 5,8% e l'adesione al II livello diagnostico colonscopico è pari all'80-90%.

Per quanto riguarda i carcinomi infiltranti identificati allo screening, in base ai dati di altre esperienze, si può stimare un tasso di identificazione del 3,8 per mille test effettuati. Pertanto dovremmo attenderci di diagnosticare circa 800-1.000 casi di cancro fra il marzo 2005 ed il febbraio 2006. Ovviamente i numeri saranno più alti se l'adesione allo screening sarà maggiore del 50% atteso.

E' noto che i familiari di primo grado dei pazienti affetti da carcinomi coloretali hanno un rischio di andare incontro allo sviluppo dello stesso tumore che è circa tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale (3, 4). E' stato perciò suggerito da vari ricercatori di estendere la sorveglianza endoscopica a tutti i familiari di I grado dei pazienti affetti che siano entrati nella fascia di età che li espone al rischio di questi tumori.

Scopo dell'intervento

Questo progetto si inserisce nel più ampio programma di diagnosi precoce dei tumori del colon-retto rivolto, con modalità diversificate, alla popolazione di età compresa fra i 50 e i 74 anni. L'intervento sui familiari si propone di offrire una sorveglianza endoscopica a quelle persone che presentano un aumentato rischio di cancro coloretale in quanto familiari di I grado di pazienti a cui viene diagnosticato un carcinoma del colon-retto in età inferiore ai 70 anni.

Progressione dell'intervento

1) L'intervento avrà una evoluzione nel tempo: inizialmente prenderà l'avvio dai casi identificati allo screening. Attendendoci di identificare circa 1.000 persone/anno portatrici di tumore coloretale attraverso lo screening e assumendo una media di 2 familiari di I grado per ogni caso incidente (genitori, fratelli, sorelle e figli) in età a rischio, le persone da contattare sarebbero circa 2.000. Stimando poi un'adesione all'invito ad eseguire la colonscopia del 50%, occorre prevedere un'offerta di circa 1.000 endoscopie nell'intera regione, cioè dalle 30 per l'Azienda più piccola, alle 200 per quella di Bologna (vedi *Allegato A*). Vanno esclusi i familiari residenti fuori regione. I familiari residenti fuori dall'Azienda del caso indice verranno contattati dall'Azienda di residenza opportunamente informata dal Centro Screening del caso indice. Lo screening si limiterà ai pazienti residenti in Aziende dell'Emilia-Romagna. Parallelamente a quanto sopra delineato occorre raggiungere anche i familiari di casi diagnosticati in età giovanile, ossia sotto i 50 anni: si tratta, in effetti, di pochi casi che però comportano un elevato rischio familiare. A livello regionale la proporzione di tali casi è del 5,6% su tutti i tumori coloretali, pari a circa 170 casi/anno.

2) Come logica estensione dell'intervento occorre, a partire dal secondo round di screening (anno 2007), allargare la sorveglianza endoscopica ai familiari a rischio, residenti in Emilia-Romagna, di tutti i nuovi casi diagnosticati sotto i 70 anni, indipendentemente dall'essere stati identificati nello screening o nell'attività clinica routinaria. Quest'ultimo progetto è senz'altro molto ambizioso (si tratta infatti di porre sotto sorveglianza endoscopica i familiari di circa 1.300 casi incidenti per anno).

3) E' possibile ipotizzare in seguito un'ulteriore estensione dell'intervento ai familiari delle persone portatrici di polipi ad alto rischio, in quanto queste, seppure in misura minore rispetto ai familiari di persone con tumore, hanno una probabilità di ammalare superiore a quella della popolazione generale. L'organizzazione di questo sottoprogetto è subordinato alla realizzazione degli altri due interventi.

4) Una volta portato a regime il programma, se le risorse lo permetteranno, si potrà estendere la sorveglianza ai parenti dei casi prevalenti.

Articolazione dell'intervento

Alla diagnosi di cancro coloretale segue solitamente l'intervento chirurgico e, se necessario, la chemioterapia. Il momento migliore per esporre al paziente le problematiche dell'intervento sui familiari a rischio è circa 20-30 giorni dall'intervento, quando il paziente si è già ripreso e non ha ancora iniziato la eventuale chemioterapia. Si illustrerà brevemente al paziente l'esistenza di un certo rischio di andare incontro allo stesso tipo di tumore da parte dei familiari, specie quelli di primo grado. Si chiederà quindi al paziente se è d'accordo a che vengano contattati i parenti e venga loro offerta la possibilità di una sorveglianza endoscopica per la diagnosi precoce e la prevenzione dei tumori coloretali (vedi scheda 1). Se il paziente si dichiarerà favorevole, si procederà a raccogliere un albero genealogico limitato ai parenti di primo grado. Si registrerà su una scheda il nome, il cognome, la data di nascita, la residenza ed il numero telefonico di tutti i parenti di primo grado viventi. Inoltre, sarebbe estremamente utile registrare anche i dati anagrafici e le cause di morte dei parenti di primo grado deceduti (vedi scheda 2). Se da questa breve anamnesi dovesse configurarsi un fondato sospetto di cancro coloretale ereditario (5, 6) (tumori insorti prima dei 50 anni, specie nel colon destro; tumori con istotipo raro quali Carcinoma midollare o indifferenziato, Carcinoma completamente mucinoso, Carcinoma con infiltrato "Crohn-like", Carcinoma sigillocellulare; tumori multipli colon-colon o colon-endometrio; tumori in padre/madre e figlio/figlia), il caso (e la famiglia) verrà invitato a contattare uno dei centri di riferimento per tale tipo di patologia (Modena, Policlinico; Reggio Emilia, Ospedale S.Maria Nuova). Si stima che tali condizioni si verifichino nel 2% dei tumori diagnosticati.

Ottenuto il consenso del caso indice e la lista dei familiari di primo grado, il passo successivo sarà quello di contattare per telefono quei familiari che entrano nella fascia di rischio (quelli compresi dai 50 ai 74 anni compiuti; per i casi incidenti di età inferiore ai 60 anni si contatteranno i familiari in età di almeno 10 anni inferiore a quella del caso indice) ed invitarli a sottoporsi ad esame colonscopico. Si propone di estendere l'età fino ai 74 anni compiuti (pur uscendo dal range del rischio familiare) in quanto il III braccio dell'intervento di diagnosi precoce dei tumori coloretali tende a coprire il gruppo di persone comprese d'età 70- 74 anni che non abbiano eseguito accertamenti sul colon negli ultimi 10 anni. L'indagine potrà essere preceduta da un colloquio con personale formato per rispondere ad eventuali dubbi e fornire tutte le informazioni relative agli approfondimenti proposti ed alle loro finalità. Se il familiare accetterà di sottoporsi alla colonscopia occorrerà programmarla in tempi ragionevoli (entro 3

mesi). I risultati dell'endoscopia saranno registrati su un'apposita scheda dei familiari a rischio (vedi scheda 3)

2). E' fondamentale creare uno stretto collegamento con i MMG che devono essere informati sulle modalità e sugli obiettivi di tutto l'intervento.

Per i pazienti che desiderano aderire alla sorveglianza ma non accettano di sottoporsi a colonscopia, possono essere prese in considerazione altre opzioni; fra queste, la ricerca del sangue occulto nelle feci, la sigmoidoscopia (che richiede una minore preparazione), il clisma opaco e la TAC spirale (colonscopia virtuale) (7, 8).

Infine, dovrà esser predisposto un apposito database dei parenti di I grado che non hanno ancora raggiunto l'età prevista per lo screening (45-50 anni, o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel caso indice) per poterli ricontattare in un secondo momento.

Criteria di inclusione ed esclusione dei familiari a rischio nell'intervento di Sorveglianza

Criteria di inclusione:

- familiarità di I grado di pazienti affetti da carcinoma del colon-retto inizialmente identificati attraverso lo screening regionale e di pazienti con tumore coloretale insorto prima dei 50 anni;
- età inferiore ai 75 anni;
- piena consapevolezza degli obiettivi e della fattibilità della sorveglianza;
- se il tumore nel caso indice è insorto prima dei 60 anni, la sorveglianza sarà proposta ad un'età inferiore di 10 anni a quella del caso indice.

Criteria di esclusione:

- età superiore ai 75;
- precedente diagnosi di tumore del colon-retto;
- patologie gravi o invalidanti che possono controindicare una colonscopia o possono aggravarsi a causa della preparazione per la colonscopia;
- aver eseguito una colonscopia con esito negativo nei cinque anni precedenti o essere già in follow-up per polipi.

Follow-up:

Dopo l'esecuzione dell'endoscopia, per il familiare a rischio si potrà verificare una delle seguenti possibilità:

- 1) Colonscopia negativa. In tal caso il paziente verrà ricontattato per eseguire un nuovo accertamento endoscopico dopo 5 anni;
- 2) Presenza di polipi adenomatosi o iperplastici. Il paziente verrà informato dall'endoscopista, sul follow-up endoscopico da seguire negli anni a venire (9, 10);
- 3) Presenza di carcinoma coloretale. Al paziente – d'accordo con il curante – verrà prospettata la necessità di un intervento chirurgico per il quale sarà attivato l'appropriato percorso assistenziale.

Bibliografia

1. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 328;1365-1371, 1993.
2. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98;371-379, 1990.
3. Johns LE, Richard Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 96;2992-3003, 2001.
4. Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C, et al. Family history and environmental risk factors for colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13;658-661, 2004.
5. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med* 137;603-612, 2002.
6. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 51;21-27, 2002.
7. McFarland EG. CT colonography: progress toward colorectal evaluation without catharsis. *Gastroenterology* 127;1623-1632, 2004.
8. Van Gelder RE, Yung Nio C, Florie J, et al. Computed Tomographic Colonography compared with Colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 127;41-48, 2004.
9. Anwar S, White J, Hall C, et al. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol* 34;4-11, 1999.
10. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 53;568-572, 2004.

SCHEDA SCREENING DEI FAMILIARI A RISCHIO (1)

Caso indice

Caso Indice _____ nato il _____ a _____

Telefono _____ Residenza _____

Riscontro FOBT positivo (data) _____

Medico curante _____

I endoscopia eseguita presso _____ il _____ operato Si No

Tipo di tumore _____ stadio _____ Data diagnosi (istologica) _____

Intervento eseguito a _____ Ospedale _____ Reparto _____

I contatto telefonico con proposta di estendere lo screening ai familiari a rischio;

data _____

Consenso del paziente ad informare i familiari Si No

Coinvolgimento del medico di base Si No

Eventuale II contatto, data _____

Consenso del paziente ad informare i familiari Si No

SCHEDA SCREENING DEI FAMILIARI A RISCHIO (2)

Elenco familiari

Caso Indice _____ nato il _____ a _____

Diagnosi di K coloretale il _____ presso _____

Familiari a rischio

1) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Residenza _____ Telefono _____

Patologie pregresse _____

2) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Residenza _____ Telefono _____

Patologie pregresse _____

3) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Residenza _____ Telefono _____

Patologie pregresse _____

4) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Residenza _____ Telefono _____

Patologie pregresse _____

Familiari deceduti

1) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Patologie rilevanti e causa di morte _____

2) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Patologie rilevanti e causa di morte _____

3) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Patologie rilevanti e causa di morte _____

4) Nome _____ grado di parentela col probando _____ anno di nascita _____

Patologie rilevanti e causa di morte _____

SCHEDA SCREENING DEI FAMILIARI A RISCHIO (3)
Accertamento familiare

Caso Indice _____ nato il _____ a _____
Diagnosi di carcinoma coloretale il ___ presso _____

Familiare _____ grado di parentela col probando _____
Residenza _____ Telefono _____
Anno di nascita _____ luogo di nascita _____ professione _____
Patologie concomitanti _____

Descrizione del quadro endoscopico (il _____, presso _____)

Esame istologico (il _____, presso _____)

Note

Allegato A

Stima delle colonscopie da effettuare sui familiari dei casi incidenti (per AUSL)

Per le stime sono stati utilizzati i seguenti dati:

- Per i casi 50-69 anni screen detected si assume un'adesione allo screening del 50% e un detection rate per Ca del colon-retto pari a 3,8 x mille aderenti nel 2006 e 2,0 a partire dal 2007.
- Casi incidenti in regione in persone con età inferiore a 50 anni: 170 l'anno
- Casi incidenti in regione in persone con età inferiore a 70 anni: 1.300 l'anno (in assenza di screening)
- Si assume che non vi siano differenze tra le Aziende USL della regione nei tassi di incidenza.
- Si stima che i familiari identificati e in età a rischio siano 2 per ogni caso
- Si presentano due stime realistiche ma orientate sui livelli massimi:
 1. la prima assume che i familiari eligibili e aderenti alla proposta di colonscopia siano il 50% di quelli identificati, quindi 1 per ogni caso indice
 2. la seconda assume che aderiscano alla colonscopia 80% dei familiari eligibili, quindi 1,6 per ogni caso indice

Per l'anno 2006 i casi considerati sono tutti quelli screen detected nell'anno più quelli identificati in persone con età inferiore ai 50 anni.

Per l'anno 2007 si aggiungeranno anche i familiari dei casi incidenti in persone con età inferiore a 70 anni non screen detected.

Stima colonscopie da effettuare sui familiari dei casi incidenti di tumore del colon-retto

AUSL	Anno 2006		Anno 2007	
	Stima 1 1 familiare	Stima 2 1,6 familiari	Stima 1 1 familiare	Stima 2 1,6 familiari
Piacenza	78	124	84	135
Parma	113	181	123	197
Reggio Emilia	123	197	134,0	214
Modena	176	282	192	307
Bologna	237	379	257	411
Imola	34	54	37	59
Ferrara	107	172	117	187
Ravenna	104	166	113	181
Forlì	50	80	55	87
Cesena	53	84	57	92
Rimini	77	124	84	134
REGIONE	1.152	1.843	1.253	2.004