

## IL CANCRO COLORETTALE: Diagnosi Precoce e Prevenzione. Stato dell'arte al 2008

Nei paesi industrializzati il cancro coloretale è al terzo posto per incidenza sia nel maschio che nella femmina ed al secondo fra le cause di morte.

La sopravvivenza del paziente aumenta in modo significativo se la malattia viene diagnosticata in fase iniziale.

È possibile ridurre la mortalità per cancro coloretale attraverso la diagnosi di malattia in fase precoce con la rimozione dei polipi adenomatosi considerati il precursore non obbligato ma più frequente del cancro e che sono comuni nell'adulto sopra i 50 anni.

Nel 2008 negli Stati Uniti sono statisticamente previsti 148.810 nuovi pazienti con cancro coloretale. 49.960 moriranno per questa malattia.

La sopravvivenza dei pazienti a 5 anni dalla diagnosi sarà del 90% se la malattia è localizzata (alla parete del viscere), del 68% in caso di diffusione regionale (interessamento dei linfonodi), solo del 10% se ci sono già metastasi a distanza.

**Test per la diagnosi precoce del cancro coloretale e polipi adenomatosi negli adulti asintomatici di 50 anni ed oltre.**

**Test che riconoscono principalmente il cancro**

• **gRSO** (ricerca del sangue occulto nelle feci con il test al guaiaco) annuale con discreta sensibilità per il cancro oppure;

• **iRSO** (ricerca del sangue occulto nelle feci con il metodo immunologico) annuale con alta sensibilità per il cancro, oppure;

• **fDNA** (ricerca del DNA nelle feci) con alta sensibilità per il cancro, intervallo incerto.

### Test che riconoscono polipi adenomatosi e cancro

• **Rettosigmoidoscopia**

ogni 5 anni oppure

• **Colonscopia**

ogni 10 anni oppure

• **RX CODC (clisma opaco a doppio contrasto)**

ogni 5 anni oppure

• **TAC** del colon ogni 5 anni.

### Esami delle feci per lo screening del cancro coloretale

• **gRSO (test al guaiaco)**

È il test più usato per lo screening del cancro coloretale e l'unico di cui si sia dimostrata statisticamente l'efficacia in lavori randomizzati controllati.

### Vantaggi:

- test a basso costo,
- possibilità di utilizzo su una larga scala di popolazione.

### Inconvenienti:

- occorre una dieta particolare (senza carni rosse, vitamina C; aspirina e FANS per evitare falsi positivi e/o falsi negativi);
- sensibilità e specificità variabile in funzione della tecnica di raccolta del materiale e numero dei campioni;
- variabilità di interpretazione.

• **iRSO (metodica immunologica)**

### Vantaggi:

- più specifico rispetto al test al guaiaco;
- identifica solo la globulina umana (emoglobina);
- non risente di presenza di sostanze alimentari ad azione perossidasi come la carne rossa ed alcuni vegetali e nemmeno della presenza di vitamina C in alte dosi (che blocca la reazione perossidasi dando falsi negativi al test al guaiaco);
- essendo la globina degradata dagli enzimi proteolitici della digestione nel tratto digestivo superiore, l'iRSO è anche più specifico di sanguinamento del tratto inferiore e quindi ancor più specifico per il cancro coloretale.

**Tabella 1:** linee guida per screening e sorveglianza in pazienti a rischio aumentato per cancro coloretale per precedente resezione di polipi a colonscopia.

categoria di rischio	età d'inizio	raccomandazioni	commento
pazienti con storia di piccoli polipi iperplastici	---	colonscopia od altri test per soggetti a medio rischio	ad eccezione di pazienti con sindrome della poliposi iperplastica
pazienti con 1 o 2 piccoli adenomi con displasia lieve	5-10 anni dalla polipectomia index	colonscopia	il timing preciso in base a paziente e medico
pazienti con 3-10 adenomi >1 cm o 1 o più villosi o con displasia severa	3 anni dalla polipectomia index	colonscopia	se al controllo 0-2 piccoli adenomi: 5 anni
pazienti con >10 adenomi x esame	< 3 anni dalla polipectomia index	colonscopia	considera poliposi familiare (FAP)
pazienti con adenoma sessile rimosso piece-meal	2-6 mesi per verificare la completezza della resezione	colonscopia	dopo controllo neg. follow-up a giudizio dell'endoscopista

#### Svantaggi:

- costo maggiore rispetto ai test al guaiaco.

Si raccomanda l'utilizzo del test agli adulti asintomatici oltre i 50 anni, informandoli che il test dovrà essere ripetuto ogni anno e che, in caso di positività, dovranno seguire colonscopia.

#### • **fDNA (Esami delle feci per la ricerca del DNA)**

Questo nuovo test si effettua mediante la ricerca di alterazioni del DNA di cellule esfoliate da cancro o adenoma avanzato.

Le cellule provenienti da queste lesioni passano in continuo nelle feci ed essendo il DNA stabile nelle feci può essere identificato e differenziato dal DNA batterico.

#### Sensibilità e specificità:

La sensibilità varia fra 52 e 91% e la specificità tra 93 e 97%. Attualmente ci sono sufficienti evidenze per includere questo test fra quelli raccomandati per lo screening del cancro nella popolazione asintomatica di oltre 50 anni senza altri fattori di rischio.

Al momento non viene suggerito l'intervallo tra un test negativo ed il successivo.

#### Svantaggi:

- costo elevato

### Test per diagnosi di adenomi e cancro coloretale

#### • **RSCF (rettosigmoidoscopia con fibroscopia)**

È una procedura endoscopica che esplora l'ultima parte del grosso intestino (retto e sigma).

#### Vantaggi:

- Non richiede sedazione farmacologica;
- La preparazione intestinale può essere più limitata di quella della colonscopia;
- La RSCF è associata alla riduzione dal 60 all'80% della mortalità per cancro coloretale.

I polipi scoperti durante l'esame vengono biopsiati e il paziente può eseguire in seguito colonscopia con polipectomia.

L'intervallo appropriato tra le RSCF di screening sarà di 5 anni.

#### Inconvenienti:

Dato che le lesioni neoplastiche del colon dx, non studiate dalla RSCF, costituiscono quasi la metà di quelle di tutto il colon ed il retto, la RSCF dovrà essere affiancata all'esame delle feci per la ricerca del sangue occulto da eseguirsi annualmente.

#### • **CS (colonscopia)**

È una delle procedure mediche più frequentemente eseguita negli USA con circa 14 milioni di esami eseguiti nel 2003.

Consente l'ispezione di tutta la mucosa del colon e del retto, il suo campionamento biptico, la resezione dei polipi identificati per il loro trattamento quasi sempre definitivo.

Fondamentale è l'accuratezza della preparazione che consiste nell'utilizzo di un lavaggio intestinale o di purganti salini.

Si esegue abitualmente una sedo analgesia farmacologica.

La colonscopia con polipectomia riduce l'incidenza di cancro coloretale (dal 20 all'80%).

La riduzione della mortalità per cancro coloretale dopo bonifica endoscopica dei polipi adenomatosi è compresa fra il 76 ed il 90%.

#### Vantaggi:

È l'unica che in una sola procedura consente diagnosi e possibilità di terapia di quasi tutti i polipi riscontrati. Gli altri test di screening, se positivi, necessitano della colonscopia.

#### Inconvenienti:

- Preparazione dietetica e lavaggio dell'intestino;
- sedazione farmacologica;
- necessità di accompagnatore, per il ritorno a casa dopo la procedura.

Occorre informare il paziente che, pur essendo il gold standard per la diagnosi del colon retto, anche la colonscopia è soggetta a falsi negativi che per i polipi oltre i 10 mm di diametro sono tra 6 e 12% e per i cancri avanzati del 5%.



Piccolo (6mm) cancro del colon

## Complicanze

- emorragia e perforazione (1 su 1000) spesso associate alla polipectomia;
- Complicanze cardiopolmonari di solito relate alla sedazione farmacologica, raramente di gravità tale da richiedere ospedalizzazione.

## Indicatori di qualità:

- adeguato training ed esperienza dell'operatore;
- documentazione idonea del risk assesment;
- completezza dell'esame (raggiungimento del cieco con adeguata pulizia dell'intestino),
- abilità di riconoscere e resecare i polipi;
- documentazione dei polipi e della procedura di rimozione,
- prontezza nel riconoscere e trattare gli eventi avversi,
- appropriatezza del follow-up in relazione all'istologia;
- rispetto delle linee guida per quanto riguarda la periodicità dei controlli endoscopici e la ripetizione dello screening.

L'intervallo raccomandato dopo una colonscopia di screening negativa, nell'adulto iniziando dai 50 anni, senza ulteriori fattori di rischio, è di 10 anni.

### • CO (RX clisma opaco a doppio contrasto)

Accettato come test di screening dal 1997, consiste nello studio radiografico della superficie mucosa di retto e colon dopo adeguata preparazione intestinale, di solito di 24 ore, con dieta e lassativi, si esegue mediante clistere di bario ad alta viscosità ed aria introdotta sempre dall'ano ad ottenere distensione sub massimale del viscere.

Questo test consente di solito di studiare l'intero colon quando la colonscopia non sia stata completa o sia controindicata.

La durata dell'esame è di 20-40 minuti.

## Vantaggi:

- Non si utilizza sedazione farmacologica;

**Tabella 2:** linee guida per screening e sorveglianza in pazienti con rischio aumentato per storia personale di cancro coloretale

categoria di rischio	età d'inizio	raccomandazioni	commento
pazienti con cancro del colonretto per clearing perioperatorio	a 3-6 mesi dalla resezione o colonscopia intraoperatoria	colonscopia	CTC se stenosi neoplastica non superabile dall'endoscopia
pazienti dopo resezione a scopo curativo per cancro coloretale	1 anno dopo la resezione	colonscopia	se normale a 3 e poi 5 anni ogni 3-6 mesi per 2-3 anni dopo resezione anteriore del retto basso

- È una procedura con basso rischio di complicanze perforative se comparata alla colonscopia: 1/25000 vs 1/1000.

## Svantaggi:

- non c'è possibilità di biopsia o di polipectomia;
- Il paziente avvertirà da lieve a moderato dolore addominale durante la procedura;
- riduzione sempre maggiore del numero di radiologi con esperienza in questo tipo di esame.

## Sensibilità

- La sensibilità di questo test per la diagnosi di cancro si colloca fra 85 e 97%. La sensibilità per la diagnosi di adenoma oltre il centimetro varia fra 48 e 75%.

Proporre l'RX CO come metodica di screening ogni 5 anni può essere indicato in singoli casi e dopo l'informazione accurata del paziente sulle caratteristiche dell'esame, della preliminare preparazione intestinale, della necessità di successiva colonscopia in caso di dubbi o positività per cancro o per polipi.

### • CTC (TAC del colon, detta anche Colonscopia Virtuale)



Polipo pedunculato del colon

Consiste nella raccolta TC di immagini del colon, elaborate poi da software dedicato, per ricostruire immagine virtuale tridimensionale della superficie mucosa del colonretto.

La preparazione preliminare è analoga a quella per la colonscopia.

L'esame si esegue dopo distensione gassosa sub massimale del viscere mediante sonda transanale.

## Vantaggi:

- Non si usa mezzo di contrasto introdotto in vena, a meno di particolare necessità (ad esempio la ricerca di lesioni a distanza in caso di riscontro di cancro del colonretto);
- L'esame ha una durata di circa 10 minuti;
- In caso di riscontro di polipi, si può eseguire la colonscopia il giorno stesso od il successivo per la loro rimozione senza ulteriore preparazione intestinale;
- Il rischio di perforazione è molto basso (1 caso su 22.000 esami). Altri studi però hanno riportato tassi di perforazione più alti in CTC eseguite su paziente sintomatico: 1/3.400 ed 1/1.700 pazienti.

## Svantaggi:

- Test ancora in valutazione;
- Necessità di buona esperienza da parte dell'operatore;
- Ci sono pareri contrastanti circa il danno che nel lungo periodo, possa essere provocato dalla esposizione ad Rx per motivi di screening;
- Elevato costo.

## Sensibilità

- La sensibilità per la diagnosi di cancro del colonretto è del 96%, comparabile a quella della colonscopia.
- La sensibilità per adenoma di oltre 10 mm è compresa fra 85 e 93% con specificità del 97%.
- La sensibilità per polipi compresi fra 6 e 9 mm è compresa fra 70 ed 86% con specificità del 86 - 93%.

Il riconoscimento di lesioni piatte, non facile anche per la colonscopia, si ottiene con la CTC in percentuali variabili fra il 13, il 65, l'80%. In base ai dati di letteratura ora disponibili, si considera che attualmente la CTC possa essere inclusa tra i test considerati "opzione accettabile" per lo screening del cancro coloretale nel soggetto asintomatico in età uguale o superiore a 50 anni e senza fattori di rischio aggiuntivi. Sembra ragionevole suggerire ripetizione dell'esame ogni 5 anni. Ovviamente nei soggetti in cui la colonscopia è controindicata per severe comorbidità, anche la CTC sarà da evitare.

## Nuove tecnologie

In corso di validazione, mediante studi multicentrici, la validità dello studio del colon mediante video capsula, quest'ultima ridisegnata rispetto a quella in uso per lo studio del piccolo intestino.

Mancano a tutt'oggi i risultati di questi studi. Non c'è quindi "medicina basata sull'evidenza" per quanto riguarda in particolare l'utilizzo della video capsula nella diagnosi precoce del cancro coloretale.

## Conclusioni

Ci sono forti evidenze che supportano la utilità dello screening per diagnosticare e prevenire il cancro coloretale nei soggetti di età uguale o superiore di 50 anni.

Lo screening nei soggetti a rischio intermedio può ridurre la mortalità mediante diagnosi di cancro in stadio precoce e diagnosi e ri-

mozione di adenomi clinicamente significativi.

Non c'è un test di screening perfetto per ottenere entrambi gli scopi. Ciascuno di quelli approvati ha vantaggi e svantaggi, limitazioni e rischi. La preferenza del paziente e la disponibilità delle risorse giocano un ruolo importante nella scelta. Per i pazienti ad alto rischio di cancro coloretale per storia personale di pregressa diagnosi di adenomi o cancro, IBD di durata significativa, familiarità di adenomi o cancro, ci sono apposite, specifiche linee guida per la diagnosi ed il follow-up.

## Popolazioni a rischio

- Pazienti a rischio per precedente resezione (tabella 1);
- Pazienti a rischio per storia personale di cancro coloretale (vedi tabella 2);
- Pazienti a rischio per storia



Grossa polipo sessile del giunto retto-sigma

familiare (vedi tabella 3);

- Pazienti ad alto rischio (vedi tabella 4)

**Dr. Aldo Lomazzi**

Gastroenterologo Specialista CAM

### Bibliografia essenziale:

Levin B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US multi-society task force on colorectal cancer, and the American College of Radiology. **Gastroenterology** 2008;134:1570-1595

**Tabella 3:** linee guida per screening e sorveglianza in pazienti con rischio aumentato per storia familiare

categoria di rischio	età d'inizio	raccomandazioni	commento
Cancro o adenoma insorto in parente di 1° grado prima di 60 anni od in 2 parenti di 1° grado a qualsiasi età	A 40 anni o 10 anni prima dell'età del familiare alla diagnosi	colonscopia	ogni 5 anni
Cancro od adenoma in parente di 1° grado oltre i 60 anni od in 2 familiari di 2° grado	40 anni	Tests di screening raccomandati per gli individui a medio rischio	Agli intervalli raccomandati per i vari tests per gli individui a medio rischio

**Tabella 4:** linee guida per screening e sorveglianza in pazienti ad alto rischio

categoria di rischio	età d'inizio	raccomandazioni	commento
Diagnosi genetica di FAP o sospetta FAP senza evidenza di tests genetici	Da 10 a 12 anni d'età	Rettosigmoidoscopia annuale per individuare l'espressività del gene. Counseling per tests genetici	Se il test genetico è positivo, bisogna considerare la proctocolectomia
Diagnosi clinica o genetica di HNPCC. Individui a rischio aumentato di HNPCC	Da 20 a 25 anni d'età o 10 anni prima del caso più giovane in famiglia	Colonscopia ogni 1 o 2 anni e counseling per il test genetico	Test genetico va offerto ai familiari di 1° grado
IBD, retto colite ulcerosa e colite di Crohn	Il rischio diventa significativo a partire da 8 anni dall'insorgere di pancolite e da 12 a 15 anni di colite sinistra	Colonscopia con biopsie per displasia	Ogni 1-2 anni; i pazienti vanno indirizzati a centri con esperienza di gestione di IBD