

INTRODUZIONE**1. Premessa**

In Italia i programmi di screening per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon retto si stanno estendendo in tutto il territorio nazionale. Questo documento fornisce indicazioni metodologiche e procedurali basate su evidenze scientifiche ai pianificatori regionali e delle aziende sanitarie (Asl), ma anche indicazioni ricavate dalle migliori esperienze effettuate sul campo per gli operatori coinvolti nei programmi di screening.

2. Riferimenti normativi

Negli ultimi dieci anni le istituzioni nazionali e internazionali hanno sostenuto l'attivazione di programmi di screening. Nel dicembre 2003, il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati membri l'attuazione dei programmi di screening per il cancro della mammella, della cervice uterina e del colon retto. Per quanto riguarda l'Italia:

- ❖ i Piani Sanitari 1998-2000 e 2003-2005 hanno posto particolare attenzione alla prevenzione dei tumori
- ❖ la Legge finanziaria 2001 ha previsto come esenti dal ticket le indagini di diagnosi precoce
- ❖ l'Intesa Stato-Regioni, contenente il Piano nazionale della prevenzione 2005-2007, ha individuato tra le aree di intervento anche gli screening raccomandati
- ❖ la Legge 138 del 2004 (art. 2 bis) ha impegnato il Paese a colmare gli squilibri dell'offerta degli screening tra le diverse Regioni e ad attivare lo screening per il cancro del colon retto
- ❖ l'Intesa Stato-Regioni del marzo del 2005 ha vincolato dei fondi per il potenziamento degli screening oncologici
- ❖ il Decreto ministeriale del 18 ottobre 2005 ha ricostituito i gruppi di lavoro sugli screening oncologici, con il compito di approntare le linee guida sugli screening, aggiornando il provvedimento della Conferenza Stato-Regioni dell'8 marzo 2001.

3. Criteri generali di un programma di screening

Lo screening è un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o di laboratorio per individuare una malattia in una fase preclinica o precursori della malattia nella popolazione generale o in un suo sottogruppo. Un programma di screening organizzato è un processo complesso, che agisce su una popolazione asintomatica invitata attivamente a sottoporsi al test. Per attuare un programma di screening è necessario che ne sia stata dimostrata l'efficacia in termini di riduzione dell'incidenza o della mortalità della patologia oggetto dell'intervento.

4. Obiettivi dello screening

Lo screening si propone quindi di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli per la diagnosi precoce di neoplasie o lesioni precancerose.

5. Requisiti di un programma di screening

In quanto intervento organizzato di sanità pubblica, lo screening ha caratteristiche peculiari. Si tratta di un processo, controllato nella qualità, che coinvolge più discipline e professioni. Deve inoltre garantire la massima equità e prevedere un bilancio tra effetti positivi e negativi e una stima dei costi. La realizzazione del programma di screening richiede anche un'adeguata informazione della popolazione, che deve essere coinvolta attivamente e informata sui benefici e i possibili rischi. Deve quindi essere effettuata una valutazione epidemiologica non solo della prestazione sanitaria, ma anche della partecipazione e dell'impatto su incidenza e mortalità. Anche l'attività di diagnosi precoce effettuata al di fuori di programmi organizzati di screening deve essere sottoposta a un controllo di qualità che consenta di valutarne adeguatezza e risultati.

6. Possibili effetti negativi dello screening

Come altri interventi, i programmi di screening possono avere effetti negativi: possono dare risultati falsi negativi, producendo falsa rassicurazione e successivo ritardo diagnostico, o falsi positivi, generando ansia e costi inutili. Altri possibili svantaggi sono un'eventuale sovradiagnosi, che può portare a terapie non giustificate, ma anche danni o fastidio per l'utente nel corso della somministrazione, oppure ansia in attesa dell'esito. Molti di questi non sono eliminabili completamente: per questo vanno chiariti all'utente insieme ai vantaggi. È comunque necessario mettere in atto tutti i controlli di qualità disponibili per ridurli al minimo.

7. Organizzazione dei programmi di screening oncologico

In uno screening si individuano le seguenti fasi fondamentali:

- ❖ informazione e reclutamento della popolazione
- ❖ esecuzione del test
- ❖ esecuzione degli approfondimenti diagnostici
- ❖ esecuzione dei trattamenti
- ❖ gestione dei flussi informativi verso la popolazione e degli operatori
- ❖ registrazione dei dati e valutazione.

Tra i compiti delle Asl ci sono:

- ❖ promuovere i programmi di screening
- ❖ assicurare le risorse necessarie per la loro attuazione
- ❖ assicurare il coinvolgimento dei medici di medicina generale
- ❖ assicurare l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione
- ❖ assicurare la gestione e la valutazione dei programmi
- ❖ programmare l'attività formativa degli operatori.

Le Regioni, a loro volta, devono:

- ❖ pianificare l'attivazione di programmi di screening di alta qualità sul territorio regionale
- ❖ valutare i programmi di screening sulla base delle informazioni epidemiologiche rilevate
- ❖ attuare programmi di formazione degli operatori, secondo i criteri stabiliti in sede nazionale e regionale
- ❖ fare controlli di qualità per le procedure a cui devono attenersi i programmi di screening
- ❖ definire le modalità di controllo (assicurazione di qualità)
- ❖ consultare i rappresentanti dei cittadini.

Prima dell'avvio di un programma va garantita la continuità del finanziamento necessario. Si raccomanda inoltre la realizzazione di sistema di monitoraggio dei costi per fase.

8. Informazione alla popolazione e adesione consapevole

La partecipazione agli screening è l'esercizio di un diritto che richiede piena consapevolezza: gli aspetti comunicativi sono quindi molto rilevanti. L'invito a sottoporsi al test deve quindi comprendere informazioni sui possibili rischi e benefici della partecipazione allo screening. In un programma di screening, la qualità comunicativa deve essere valutata attentamente tanto quanto la qualità tecnica e organizzativa.

9. Ruolo del medico di medicina generale

Il medico di medicina generale (Mmg) rappresenta il punto di riferimento per il cittadino per ottenere consigli sulla propria salute e sui programmi di prevenzione attivati a livello locale. Il Mmg può svolgere un ruolo fondamentale nei programmi di screening, in particolare nella selezione della popolazione da invitare, nell'informazione attiva nei confronti della popolazione, soprattutto quella che non aderisce all'invito, e nel counselling per le persone risultate positive al test.

10. Formazione e aggiornamento del personale

La formazione del personale è necessaria per garantire la qualità dell'intervento di screening e deve avere le seguenti caratteristiche:

- ❖ essere rivolta a tutti gli aspetti della qualità (organizzativa, tecnica e comunicativa)
- ❖ coinvolgere tutte le categorie e le discipline professionali
- ❖ privilegiare metodologie didattiche con modalità "esperienziale"
- ❖ individuare percorsi formativi specifici per i Mmg
- ❖ essere sottoposta a una valutazione di efficacia.

11. Riservatezza dei dati

Nel caso dei programmi organizzati, la legge consente alle Asl di predisporre gli elenchi delle persone da invitare sulla base di dati come età e sesso e di spedire gli inviti al domicilio degli utenti. I Mmg possono intervenire in questa selezione chiedendo ai propri assistiti di rilasciare un'autorizzazione a trattare i propri dati sensibili nel caso di programmi di screening di provata efficacia, oppure comunicando alla Asl i nominativi delle sole persone che possono essere direttamente interessate al programma, in quanto in buone condizioni di salute.

L'Asl può inviare per posta il risultato del test di screening, direttamente all'interessato o a un suo delegato, I partecipanti non possono essere contattati per telefono, mentre l'invio dei risultati per posta elettronica è lecito soltanto in presenza di misure di sicurezza idonee.

In caso di positività, il risultato può essere comunicato al Mmg solo in presenza di un consenso esplicito e certificabile, richiesto dalla maggior parte dei programmi di screening. In alternativa, il Mmg deve chiedere *una tantum* ai propri assistiti il consenso scritto a essere informato dei risultati di eventuali test di screening.

12. Sistema informativo per gli screening

Il sistema informativo (Si) è un complesso di attività indispensabili per valutare i risultati di un programma di screening e comprende produzione, gestione, elaborazione e diffusione delle

informazioni sullo stato di salute della popolazione. Il Si deve consentire la valutazione di processo, di impatto e di costo, nonché il *fail safe* per il rilevamento di errori nella fase di approfondimento o terapia. Si raccomanda che il Si contenga dati individuali ed è auspicabile che il software gestionale sia in grado di automatizzare alcune fasi del programma di screening. È fortemente raccomandata una standardizzazione a livello nazionale mediante la condivisione di tracciati minimi standard prodotti da ogni sistema informativo.

SECONDA SEZIONE | **il documento** in sintesi

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

1. Introduzione

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente fra le donne, per incidenza e mortalità. Mentre la mortalità è in calo a partire dagli anni Novanta, l'incidenza è in lieve ma costante aumento, forse come conseguenza, in parte, del diffondersi della diagnosi precoce.

2. Obiettivi dello screening

L'obiettivo principale dei programmi di screening mammografico è ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici.

3. Evidenze scientifiche

Secondo stime recenti dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Iarc), partecipare allo screening organizzato su invito attivo (mammografia biennale nelle donne di 50-69 anni) riduce del 35% la probabilità di morire per cancro della mammella. È quindi necessario che i programmi di sanità pubblica assicurino almeno gli stessi livelli di qualità (se non superiori), grazie alla formazione degli operatori e allo sviluppo di un adeguato programma di assicurazione di qualità, come raccomandato dalle Linee guida europee (prima edizione).

4. Modalità organizzative di un programma di screening mammografico

Si raccomanda l'impiego della doppia lettura dell'esame mammografico, con eventuale discussione tra i radiologi o il giudizio da parte di un terzo radiologo nei casi discordanti.

I radiologi che operano nel programma di screening devono:

- ✦ essere dedicati all'attività senologica per almeno il 50% del loro tempo
- ✦ leggere almeno 5000 esami di screening ogni anno
- ✦ partecipare a riunioni periodiche multidisciplinari su casi clinici, insieme alle altre figure professionali coinvolte (patologi, chirurghi, oncologi, radioterapisti, personale tecnico e infermieristico)
- ✦ partecipare alla revisione periodica della propria attività.

Per ogni programma di screening va individuata un'unità di riabilitazione, dotata di un servizio di counselling psicologico. Ogni programma dovrebbe avere una o più unità chirurgiche di riferimento (almeno 100 casi di tumore mammario trattati ogni anno) a cui indirizzare i casi selezionati.

4.1. Possibili sviluppi di programmi organizzati di screening dei tumori della mammella

4.1.1. Fasce di età in cui lo screening è raccomandato

Viste le maggiori aspettative di vita delle donne anziane e della crescente disponibilità di trattamenti efficaci, si sta valutando se estendere i programmi di screening mammografico alla fascia di età compresa tra 70 e 74 anni. Inoltre, studi recenti suggeriscono un possibile beneficio dello screening anche per le donne tra i 40 e 49 anni.

La scelta di estendere le fasce di età per lo screening mammografico oltre i 70 anni e al di sotto dei 50 anni dovrebbe essere lasciata alla libera valutazione delle Regioni, in base alle risorse disponibili e a valutazioni di costo-efficacia. Nella fascia di età tra i 45 e i 49 anni, la legge finanziaria del 2001 garantisce l'esenzione dal pagamento. Il possibile inserimento di queste donne all'interno del programma di screening organizzato in atto va invece valutato dalle singole Regioni. In questo caso, come suggerito dalle raccomandazioni europee, bisogna assicurare una corretta informazione su vantaggi e limiti dello screening e controlli di qualità rigorosi. Inoltre, va utilizzata la mammografia con doppia proiezione e doppia lettura, con frequenza di 12-18 mesi.

4.1.2. Frequenza dello screening mammografico

In base a considerazioni di costo-efficacia, l'intervallo più indicato per le donne ultracinquantenni dovrebbe essere biennale. Per progetti pilota rivolti a donne nella fascia di età tra 45 e 49 anni, si dovrebbero adottare intervalli più brevi (12-18 mesi).

4.1.3. Integrazioni al test di screening mammografico

Per quanto riguarda l'impiego dell'ecografia, non ci sono evidenze definitive sull'entità del beneficio in termini di riduzione della mortalità, a fronte del conseguente incremento dei costi. In attesa di dati ulteriori dagli studi attualmente in corso, per ora non si ritiene necessario modificare l'attuale protocollo di screening all'interno dei programmi organizzati.

Nel caso di donne asintomatiche che accedano spontaneamente all'attività diagnostica, sarà facoltà del radiologo modulare la periodicità della mammografia e integrarla con l'esame clinico ed ecografico, a seconda dei casi.

4.2. Modelli alternativi di programmi organizzati per l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella

In Italia sono stati proposti dei modelli alternativi per favorire l'anticipazione diagnostica dei tumori della mammella, basati sulla partecipazione spontanea presso le unità di senologia diagnostica. Le esperienze nazionali ed europee indicano comunque che un programma organizzato di screening consente di raggiungere livelli di copertura più elevati, con costi di esercizio molto più contenuti. Modelli operativi diversi, messi in atto a livello regionale, dovrebbero quindi rispondere alle finalità di sanità pubblica richiamate dalla normativa vigente in materia di screening oncologici e, in particolare:

- ❖ assicurare l'accesso facile e omogeneo a tutta la popolazione femminile interessata
- ❖ raggiungere gli obiettivi di copertura del Piano nazionale della prevenzione 2005-2007
- ❖ valutare il livello di copertura e partecipazione della popolazione bersaglio
- ❖ monitorare la qualità del test e dei trattamenti.

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA**1. Introduzione**

Negli ultimi vent'anni la mortalità per tumore dell'utero (corpo e collo) è diminuita di oltre il 50%, soprattutto per quanto riguarda il tumore della cervice uterina. Ogni anno in Italia si registrano circa 3500 nuovi casi e 1100 decessi per carcinoma della cervice.

2. Obiettivi dello screening

Dato che consente di identificare sia le lesioni tumorali molto precoci sia quelle preneoplastiche, lo screening cervicale può contribuire a ridurre non solo la mortalità per carcinoma, ma anche l'incidenza della neoplasia invasiva.

3. Evidenze scientifiche

L'efficacia dello screening cervicale è stata dimostrata sia dal confronto della riduzione della mortalità per tumore della cervice uterina in aree geografiche in cui sono stati attuati screening di popolazione, sia da studi non randomizzati (caso-controllo).

4. Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori della cervice uterina**4.1. Lo screening cervico-vaginale in Italia: attuazione del programma**

In Italia l'attività organizzata di screening citologico non è distribuita uniformemente sul territorio, ma è concentrata soprattutto al Centro e al Nord. Al di fuori dei programmi organizzati, ci sono molte donne che eseguono il test spontaneamente, spesso con frequenza eccessiva, accanto a una fetta consistente della popolazione femminile che invece non lo ha mai fatto o lo esegue in modo irregolare. È quindi necessario attivare su tutto il territorio nazionale programmi di screening del carcinoma della cervice di alta qualità, in accordo con le European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening.

4.2. Test di screening

L'esame citologico cervico-vaginale, o Pap test, è l'unico test di screening per il carcinoma della cervice uterina e può essere eseguito con striscio convenzionale o con sistemi di preparazione in fase liquida (citologia su strato sottile). La lettura può avvenire anche con sistemi di lettura automatici. L'utilizzo della citologia in fase liquida deve permettere successive indagini molecolari.

4.3. Programma di screening

Si raccomanda di attivare un programma che preveda l'esecuzione di un Pap test ogni 3 anni nella donne di età compresa tra 25 e 64 anni. È auspicabile che almeno l'85% di questa popolazione esegua almeno un Pap test ogni 3 anni. I Pap test effettuati senza seguire queste indicazioni sono sconsigliati, o comunque non devono superare il 10% del totale previsto dai programmi organizzati ed essere adeguatamente motivati.

4.4. Situazione attuale degli screening in corso e loro integrazione in un programma organizzato nel Ssn.

Si raccomanda di procedere a un'analisi delle strutture esistenti a livello locale, in termini di strumentazioni, personale, strutture di primo e secondo livello.

4.5. Bacino d'utenza

Il bacino d'utenza di un programma di screening cervicale dovrebbe comprendere almeno 250 mila abitanti, o comunque deve essere sufficientemente vasto da garantire l'efficienza del programma. In alternativa, vanno identificati centri di riferimento specifici esterni con cui stabilire rapporti di collaborazione, garantendo un adeguato controllo di qualità.

4.6. Valutazione e miglioramento di qualità

La promozione della qualità di un programma di screening deve riguardare la qualità tecnico-professionale, organizzativa e percepita. Questi i punti salienti:

- ❖ i campioni inadeguati a causa del prelievo non devono essere più del 5%
- ❖ almeno una volta all'anno va monitorata l'efficienza di ogni addetto al prelievo, prevedendo un aggiornamento periodico
- ❖ si devono adottare procedure di verifica e miglioramento della qualità nella lettura citologica, con controlli di qualità (Cdq) interni ed esterni
- ❖ il carico annuo di lavoro di un citologo esperto dedicato allo screening non dovrebbe superare i 7500 Pap test
- ❖ ogni laboratorio deve esaminare almeno 15 mila Pap test all'anno, anche attraverso il consorzio tra più laboratori
- ❖ l'intervallo tra l'esecuzione del test e la consegna del referto non dovrebbe superare le 6 settimane.

4.7. Refertazione, classificazione e archiviazione dei preparati citologici e istologici

Si raccomanda di adottare la revisione 2001 del Sistema di refertazione Bethesda (Tbs 2001) per la citologia e la classificazione Oms per l'istologia. Refertazione, registrazione e archiviazione dei preparati devono essere automatizzate. Per l'archiviazione, si consiglia di conservare i referti negativi per 5 anni, quelli non negativi per 20 anni e i preparati istologici per 20 anni.

4.8. Gestione delle donne in base al risultato citologico.

Ogni programma di screening dovrà adottare un protocollo per la gestione delle donne sulla base del risultato citologico. L'invio al secondo livello di screening è raccomandato per le alterazioni citologiche con accettabile valore predittivo positivo per istologia Cin2 o più severa. Si raccomanda l'invio in colposcopia in caso di citologia Hsil (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) o più grave e di citologia Asc-H.

Per le donne con citologia Asc-Us si raccomanda una delle seguenti opzioni:

- ❖ triage mediante test Hpv
- ❖ invio diretto in colposcopia
- ❖ ripetizione della citologia a sei mesi.

Per le donne con citologia Lsil (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) si raccomanda la

colposcopia, ma si può adottare anche un protocollo basato sul triage mediante test Hpv. L'esame colposcopico deve essere svolto in strutture accreditate da personale addestrato, aggiornato periodicamente e sottoposto al controllo di qualità. Si raccomanda inoltre di adottare l'attuale classificazione colposcopica internazionale. I test Hpv andrebbero eseguiti in laboratori qualificati che effettuino almeno 500 analisi biomolecolari all'anno.

Le informazioni sul risultato del test e sugli interventi consigliati vanno inviati direttamente per iscritto, entro tre mesi dall'esecuzione del test. Le donne che non rispondono all'invio al secondo livello vanno conteggiate e sollecitate.

4.9. Trattamento e follow-up dopo il trattamento.

Garanzia del trattamento.

Gli approfondimenti diagnostici e gli eventuali trattamenti vanno garantiti a tutte le donne. Il programma di screening deve prevedere protocolli di terapia e follow-up delle lesioni, preinvasive e invasive. Bisogna inoltre identificare presidi accreditati per il trattamento con un responsabile della procedura, garantire l'aggiornamento e il controllo di qualità degli operatori, verificare l'aderenza ai protocolli terapeutici e di follow-up.

I trattamenti devono offrire la procedura più conservativa possibile, limitando l'uso dell'isterectomia a casi eccezionali. La maggior parte delle lesioni Cin1 dovrebbe essere gestita tramite follow-up, senza trattamento. Un'elevatissima percentuale di lesioni preneoplastiche della cervice uterina può essere trattata in regime ambulatoriale e non di ricovero, in presidi con caratteristiche del day hospital, dotati di servizi di anestesiologia e sale operatorie di emergenza.

Il trattamento dovrebbe essere preceduto da un'adeguata informazione della paziente. Prima di qualsiasi trattamento ablativo e distruttivo va effettuata una verifica istologica. Al momento sono preferibili i trattamenti escissionali, mentre i casi con anomalie ghiandolari richiedono iter diagnostici e terapeutici specifici.

È necessario valutare la percentuale di donne che non rispondono al trattamento. Deve essere assicurato il follow-up, mediante citologia, associata o meno alla colposcopia e test per l'Hpv. Il protocollo di follow-up deve essere adeguato alla gravità della lesione e alla classe di rischio e consentire il ritorno allo screening di base nel minor tempo possibile.

4.10. Protocolli per il counselling e il supporto psicologico

È necessario predisporre strumenti per il counselling e il supporto psicologico delle donne richiamate alla ripetizione del test, al secondo livello o per la terapia.

4.11. Valutazione e sistema informativo

Le performance dei programmi di screening devono essere valutate tramite un sistema di indicatori, grazie a un sistema informativo adeguato, dotato di liste anagrafiche della popolazione bersaglio e di un sistema di registrazione dei risultati dei Pap test, delle colposcopie, dei referti istologici e delle terapie

Inoltre è necessario rilevare, anche tramite registri tumori o registri di patologia, i casi di carcinoma cervicale invasivo e i decessi nella popolazione bersaglio.

5. Nuove strategie

5.1 Papillomavirus umani (Hpv) e ipotesi di nuove strategie di screening

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo cruciale del Papillomavirus umano nella cancerogenesi cervicale, soprattutto di alcuni tipi "ad alto rischio" (Hr-Hpv). Sono quindi state ipotizzate tre possibili applicazioni del test Hr-Hpv:

- ❖ triage delle donne con citologia anormale di basso grado o *borderline*
- ❖ monitoraggio post trattamento
- ❖ screening primario.

Mentre c'è consenso sull'utilizzo di questi test nel triage e nel monitoraggio post trattamento, per l'impiego del test come screening primario bisogna attendere la conclusione degli studi randomizzati in corso e se ne sconsiglia l'uso al di fuori di studi controllati. L'utilizzo di marcatori biologici è ancora in fase sperimentale.

5.2. Vaccini

Recentemente sono stati sviluppati due vaccini contro i due tipi di Hpv a maggior rischio oncogeno (16 e 18). Uno di questi è tetravalente, risulta cioè efficace anche per la prevenzione dell'infezione da parte dei tipi virali 6 e 11. Gli studi pubblicati finora dimostrano che il vaccino è efficace e privo di effetti collaterali, anche se non si conosce la durata della protezione.

In Italia il vaccino sarà messo in commercio entro un anno e sarà indicato per le adolescenti e le donne giovani. Per valutarne l'impatto sull'incidenza del carcinoma cervicale si dovranno però attendere molti anni: dovrà quindi persistere un programma di prevenzione secondaria efficace e capillare, secondo schemi di integrazione delle due azioni preventive.

RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

1. Introduzione ed epidemiologia del cancro coloretale

Queste raccomandazioni sono in linea con l'aggiornamento attualmente in corso delle linee guida sulla prevenzione del cancro coloretale (Ccr), elaborate nell'ambito del Piano nazionale linee guida (Pnlg) dall'Agenzia regionale per i servizi sanitari.

In Italia i tumori del colon retto sono un rilevante problema sanitario e si collocano al terzo posto per incidenza tra gli uomini, al secondo tra le donne. In entrambi i sessi, l'incidenza è aumentata tra la metà degli anni Ottanta e gli anni Novanta, seguita da una lieve riduzione della mortalità. Riguardo alla sopravvivenza, l'Italia è in linea con la media europea: 49% per gli uomini e 51% per le donne.

2. Obiettivi dello screening

Lo screening del tumore coloretale mira a identificare precocemente le forme tumorali invasive, ma anche a individuare e rimuovere possibili precursori.

3. Evidenze scientifiche

3.1. Ricerca del sangue occulto nelle feci (Sof)

La ricerca del sangue occulto fecale (Sof) con test al guaiaco è associata a una riduzione della mortalità per Ccr: questo effetto protettivo, già osservato in numerosi studi caso-controllo, è stato confermato in quattro trial randomizzati. Su 10 mila persone invitate a effettuare un Sof nell'ambito di un programma di screening, ci si attendono 8,5 morti da Ccr in meno nell'arco di 10 anni, se due terzi effettuano almeno un test. Esistono due tipi di test per la ricerca del Sof: quelli al guaiaco e quelli immunochimici.

- ❖ **Sof al guaiaco:** sfrutta l'attività perossidasi dell'emoglobina, compresa quella di origine animale. Per aumentarne la sensibilità, viene svolto su tre campioni fecali. La reidratazione, pur migliorando notevolmente la sensibilità, peggiora la specificità. I risultati dei test al guaiaco possono essere falsati da alcuni alimenti, per cui si consiglia di effettuarli dopo una dieta specifica di almeno tre giorni. Le stime di sensibilità per Ccr negli studi di popolazione variano dal 22 al 60% (specificità 96-99%). Nello studio del Minnesota, la sensibilità per Ccr stimata su un follow-up annuale era del 92%, ma la reidratazione ha comportato una perdita consistente nella specificità del test, con un aumento dei casi di positività e dei falsi positivi.
- ❖ **Sof immunochimici:** sono specifici per l'emoglobina umana e non richiedono alcuna restrizione dietetica, a beneficio dell'accettabilità del test. Se utilizzati su un solo campionamento, presentano un migliore bilancio sensibilità-specificità e un miglior rapporto costo-benefici rispetto al test al guaiaco. Consentono procedure di sviluppo automatizzate, semplificate e rapide: favoriscono quindi la standardizzazione dei risultati e i controlli di qualità. Permettono inoltre di scegliere il cut-off di positività e hanno costi commerciali comparabili a quelli del Sof al guaiaco. In Italia, test immunochimici su un solo campione sono stati adottati in esperienze pilota di screening di popolazione e in programmi di screening attivati in molte Regioni.

Raccomandazione: i test immunochimici hanno un migliore rapporto costo-benefici e dovrebbero essere offerti come test di primo livello, ogni due anni, alla popolazione di entrambi i sessi di età compresa tra 50 e 70 o 74 anni.

3.2. Rettosigmoidoscopia (Rss)

Ci sono diverse evidenze scientifiche a favore dell'impiego della Rss come test di screening, anche se ancora non sono conclusi i trial in corso. La Rss, seguita da colonscopia totale (Ct) in caso si rilevino lesioni distali a rischio, permette di identificare circa il 70% delle lesioni avanzate prevalenti. Si stima inoltre che un'unica Rss effettuata tra i 55 e i 60 anni possa prevenire il 70% dei tumori distali in soggetti di 58-74 anni e il 50% in persone di 75-79 anni. A parità di partecipazione allo screening, una sola Rss tra 55 e 60 anni consente di identificare una quota di Ccr e di adenomi avanzati pari almeno al totale di quelli osservati dopo 5 (per il Ccr) e 8 (per gli adenomi avanzati) round di screening con Sof biennale. Nello studio di confronto italiano che ha utilizzato il Sof immunologico, le stime corrispondenti sono di 2-3 round per il Ccr e 4-5 round per gli adenomi avanzati.

Frequenza: non ci sono ancora dati definitivi sulla durata dell'effetto protettivo di una singola Rss. Al momento, i pianificatori dovrebbero lasciare aperta la possibilità di eseguirla ogni 10 anni, oppure una volta nella vita all'età di circa 60 anni.

Complicanze: sulla base degli studi europei, è accettabile offrire la Rss come test di screening. Le complicanze gravi associate sono relativamente rare: 1 perforazione su 13.377 esami nei trial italiani e su 40.332 esami in quello inglese, in accordo con ampie casistiche cliniche che riportano un rischio variabile tra 1 e 2 perforazioni su 20 mila esami. Poco frequenti anche le complicanze più lievi (2-5 casi su 1000).

Criteri di invio alla colonscopia: visto il maggior rischio per i pazienti legato all'aumento della proporzione di richiami in colonscopia, negli screening di popolazione conviene inviare in colonscopia i pazienti in cui l'Rss abbia riscontrato almeno un polipo maggiore o uguale a 10 mm, oppure uno o più adenomi avanzati inferiore a 10 mm, oppure almeno 3 adenomi.

Raccomandazione: si raccomanda di eseguire una Rss tra 58 e 60 anni. Al termine dei trial in corso, si potrà stimare meglio la durata dell'effetto protettivo e definire l'intervallo ottimale per un'eventuale ripetizione del test.

3.3. Colonscopia totale (Ct)

La colonscopia totale è il test di riferimento nella diagnosi delle lesioni del colon retto. Oltre che nella sorveglianza dei soggetti ad alto rischio, si applica come metodica diagnostica nei soggetti asintomatici (ogni 10 anni), negli accertamenti di secondo livello e come test di screening di primo livello in progetti pilota.

L'efficacia della Ct come test di screening di primo livello nella riduzione di mortalità per Ccr non è ancora stata dimostrata. In base a evidenze indirette, si stima che può ridurre del 76-90% l'incidenza di Ccr. Non è semplice realizzare un programma di screening basato sulla Ct, non solo per la scarsa disponibilità di risorse endoscopiche, ma anche per la ridotta compliance del test e per la non trascurabile frequenza di complicazioni gravi, soprattutto per esami ripetuti.

4. Modalità organizzative di un programma di screening per i tumori del colon retto

4.1. Programma di screening con Sof

Invito e consegna del test: chi rientra nella fascia di età indicata va invitato personalmente con una lettera a ritirare il materiale per effettuare il campionamento fecale, presso distretti, ambulatori medici, farmacie o per posta. Chi non risponde viene richiamato entro sei mesi. L'invito, firmato dal medico di medicina generale, dovrebbe prefissare l'appuntamento. Per minimizzare il numero dei test inadeguati, le istruzioni per effettuare il test devono essere le più chiare possibile.

Riconsegna, trasporto e conservazione dei campioni: va effettuata con contenitori in sedi prescelte, non necessariamente con l'assistenza del personale, oppure presso sportelli di accettazione. I campioni fecali sono stabili a temperatura ambiente per un massimo di 4 giorni, in ambiente refrigerato (4 °C) per almeno 7 giorni. Si raccomanda un trasporto al laboratorio due o tre volte alla settimana, in contenitori refrigerati.

Per i criteri di esclusione e per il controllo di qualità in colonscopia si veda la parte sulla Rss.

Comunicazione dell'esito: in caso di esito negativo, si invia una lettera di risposta, consigliando di ripetere il test dopo due anni. I pazienti positivi devono invece essere contattati e informati della necessità di ulteriori approfondimenti (Ct e, in caso di mancato raggiungimento del cieco, un completamento con Rx colon d.c.). Al paziente va poi inviato un referto con le conclusioni diagnostiche, le eventuali terapie conservative effettuate e il consiglio per ulteriori controlli o terapie.

4.2. Programma di screening con Rss

Invito: le persone vengono invitate con una lettera di invito personale, contenente l'offerta di un appuntamento prefissato da confermare. È previsto anche il coinvolgimento del Mmg. Le persone che non rispondono sono sollecitate dopo 45 giorni. L'adesione può variare notevolmente, e può essere influenzata dal contesto in cui il test viene proposto, così come dalla cultura e dai valori dei soggetti coinvolti.

Preparazione: l'accettabilità delle diverse procedure di preparazione intestinale dipende da molti fattori. Nei programmi di screening con Rss, si raccomanda di usare un clistere singolo autosomministrato, entro due ore dall'esame. Nel caso la preparazione non sia adeguata (questi casi dovrebbero essere circa il 12%) potrebbe essere utile la soluzione di Peg da 2 litri.

Criteri di esclusione, comunemente adottati negli studi in corso e nei programmi di screening di popolazione:

- ❖ familiarità (indicata la colonscopia)
- ❖ precedente diagnosi di Ccr (indicata la colonscopia)
- ❖ anamnesi positiva per adenomi coloretali o malattie infiammatorie croniche (indicata in entrambi i casi la colonscopia)
- ❖ colonscopia o Rss negli ultimi 5 anni, se completa e pulita
- ❖ Sof negli ultimi 2 anni
- ❖ malattia invalidante grave o terminale
- ❖ sintomi psichiatrici gravi, o incapacità di esprimere consenso informato
- ❖ decesso o emigrazione.

L'uso di anticoagulanti e antiaggreganti non costituisce un criterio di esclusione. In caso di cardiopatia, non occorre la profilassi antibiotica nella Rss senza biopsie né polipectomie.

Requisiti dell'ambulatorio endoscopico: si raccomanda di effettuare le sedute di screening in ambienti e sessioni appositamente dedicati. Il personale adeguatamente formato deve essere in grado di svolgere procedure endoscopiche operative, garantire la disinfezione degli ambienti, di strumenti e accessori e la gestione delle complicanze. Il centro di endoscopia digestiva per lo screening deve essere dotato di strumentazione idonea e garantire il rispetto delle norme di sicurezza. Deve effettuare un numero adeguato (almeno 1000) di procedure oggetto dello screening per anno e assicurare una collaborazione multidisciplinare con gli anatomo-patologi e i chirurghi.

Esecuzione: la Rss di screening non dovrebbe prevedere sedazione e, per essere completa, dovrebbe raggiungere il passaggio tra colon discendente e sigma. L'asportazione dei polipi di

diametro inferiore ai 10 mm deve avvenire durante l'esame e i polipi inferiori a 6 mm devono essere asportati preferibilmente con ansa a freddo, i più grandi con ansa diatermica.

Comunicazione dell'esito: il referto istologico deve essere consegnato al paziente da un medico del centro, raccomandandogli di portarlo anche al proprio Mmg. Bisogna garantire la comunicazione dell'esito anche ai pazienti che non si presentino al ritiro. Se l'esito è negativo, viene consegnato un referto di negatività del test, con l'indicazione dell'estensione raggiunta dall'esame. In caso di esito non negativo, saranno seguite le seguenti procedure:

- ❖ preparazione inadeguata, assenza di polipi: assegnazione di un nuovo appuntamento
- ❖ preparazione inadeguata, presenza di polipi: assegnazione di un appuntamento per una colonscopia
- ❖ preparazione insufficiente, impossibilità di eseguire l'esame: assegnazione di un nuovo appuntamento
- ❖ asportazione di polipi: indicazioni per il ritiro del referto: in base dell'esito istologico, al momento del ritiro sarà fissato, se indicato dal protocollo, un appuntamento per la Ct
- ❖ indicazione immediata alla colonscopia: assegnazione di un appuntamento.

Dati registrati per ciascun esame: il referto dovrebbe includere le informazioni anagrafiche, la qualità della pulizia intestinale, la completezza del test, le lesioni individuate, le eventuali complicanze, eventuali indicazioni ad approfondimenti, gli operatori coinvolti.

Indicazioni alla colonscopia: adenoma villosa o tubulo-villosa, adenoma con displasia grave o lesione maligna, almeno 3 adenomi, adenoma di diametro superiore a 9 mm.

4.3 Effettuazione della colonscopia totale

Aspetti tecnici e organizzativi:

- ❖ si raccomanda di fissare un appuntamento al momento dell'indicazione all'esame, nonché sessioni dedicate
- ❖ ottenere il consenso informato dei pazienti
- ❖ i criteri istologici devono essere preventivamente concordati con il laboratorio di riferimento ed essere omogenei e coerenti con i protocolli internazionali
- ❖ l'eventualità della sedazione dovrebbe essere discussa con il paziente, prima di iniziare l'esame
- ❖ ogni programma deve prevedere una modalità standard di registrazione dei dati, che consenta di verificare il raggiungimento dei seguenti standard di qualità:
 - raggiungimento del cieco: 85% dei casi (accettabile), 90% dei casi (desiderabile)
 - in caso di Ct incompleta, vanno indicati i motivi e la sede raggiunta, e va consigliato un secondo approccio diagnostico
 - tempo di uscita dello strumento non inferiore a 6-10 minuti
 - se la preparazione intestinale risulta insufficiente, l'esame va ripetuto, personalizzando eventualmente la preparazione
 - positività per polipi in almeno il 15% tra i pazienti asintomatici
 - registrazione delle complicanze
 - misurazione del grado di soddisfazione dei pazienti

- ❑ definizione dei protocolli in caso di pazienti che necessitano di profilassi antibiotica o che effettuano terapia anticoagulante
- ❑ valutazione di quanti e quali polipi asportare subito (i polipi resecati devono essere recuperati per l'esame istologico in almeno il 95% dei casi)
- ❑ attenzione agli aspetti comunicativi
- ❑ il centro di endoscopia dovrebbe disporre di sale endoscopiche in grado di lavorare contemporaneamente, consentire di effettuare la sedazione cosciente o profonda e disporre, quando necessario, di un anestesista.

5. Follow-up delle neoplasie del colon retto

- ❖ 1 o 2 adenomi di diametro inferiore a 10 mm: controllo endoscopico non prima di 5-10 anni
- ❖ 3 o più adenomi, oppure almeno 1 di dimensioni superiori a 10mm, o con displasia severa o con componente villosa: controllo dopo 3 anni; se a 3 anni il controllo risulta negativo, quello successivo deve essere fatto dopo 5 anni
- ❖ polipo serrato: stesse modalità di controllo del precedente
- ❖ se le polipectomie non sono complete, a causa del numero elevato di polipi o dell'incompleta pulizia del colon, la colonscopia deve essere ripetuta entro un anno
- ❖ in caso di polipectomia incompleta di una singola lesione, l'intervallo va valutato caso per caso
- ❖ polipi iperplastici inferiori a 10 mm di diametro nessun controllo endoscopico
- ❖ polipo iperplastico di dimensioni superiori a 10 mm: controllo endoscopico a 5 anni
- ❖ il carcinoma intramucoso (che non supera cioè la *muscularis mucosae*) è privo di malignità biologica e non richiede ulteriori trattamenti, ma soltanto gli stessi controlli indicati per gli adenomi ad alto rischio. I termini "carcinoma intramucoso" e "carcinoma *in situ*" vanno abbandonati e sostituiti con "displasia ad alto grado"
- ❖ polipi cancerizzati: vanno trattati come gli adenomi, in presenza dei criteri di non invasività
- ❖ per i pazienti operati per Ccr: controllo a 6 mesi in caso di indagini preoperatorie incomplete, poi a 3 anni. Se l'esito è negativo, controllo successivo a 5 anni
- ❖ neoplasie del retto: primo controllo a un anno dall'intervento chirurgico, per il controllo dell'anastomosi.

La durata della sorveglianza endoscopica dipende anche dalle condizioni generali del paziente e dalle sue aspettative di vita. In ogni caso, la decisione di interrompere il follow up deve essere condivisa da medico e paziente.

6. Nuove Strategie

Dna fecale: sono in corso studi promettenti sull'impiego di marcatori molecolari nelle feci, ma ancora preliminari. Sono necessari studi ulteriori per valutare l'eventuale utilizzo di biomarcatori come test di screening primario o di triage dopo test immunochimico (Sof) per l'invio al secondo livello.

Colonscopia virtuale (Cv): anche per questa metodica sono necessari ulteriori studi per valutare sensibilità e specificità della Cv rispetto alla colonscopia tradizionale nonché l'eventuale impatto sui costi individuali e sociali nell'ambito di un programma di screening.