

Epidemiologia e razionale per lo screening

Pierluigi Fracasso, Massimo Crespi

Introduzione

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

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

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

Epidemiologia e fattori di rischio

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

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

Incidenza e mortalità

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sopravvivenza

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

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

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

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

Fattori di rischio

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

Sindromi ereditarie

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

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

Storia personale o familiare di adenoma e cancro coloretale

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

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

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

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

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

Malattie infiammatorie intestinali

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

Alcol e fumo

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

Dieta, obesità, diabete mellito

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

Una metanalisi su un totale di più di due milioni e

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

Altre condizioni a rischio

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

Il razionale per lo screening

Raccomandazioni generali

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

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

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

Screening nella popolazione a rischio generico

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

Sangue occulto fecale (SOF)

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

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

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

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

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

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

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

Sigmoidoscopia

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

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

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

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

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

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

Colonscopia

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

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

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

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

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

Tabella 1.4 Accettazione dei test di screening in aree italiane

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

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

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

Clisma del colon con doppio contrasto

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

DNA fecale

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

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

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

Screening nelle persone ad alto rischio

Rischio familiare generico

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

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

Rischio da poliposi adenomatosa familiare (FAP)

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

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

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

Tabella 1.5 AssR: Linee guida per il CCR

Soggetti a rischio aumentato

Familiarità semplice

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

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

oppure

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

Familiarità complessa

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

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

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

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

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

Pazienti trattati per polipi adenomatosi o per cancro

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

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

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

Criteri di Bethesda

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

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

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

Pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)

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

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

Conclusioni

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

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

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

Bibliografia

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

33. Lee KJ, Inoue M, Otani T et al (2007) Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: A prospective cohort study in Japan. *Cancer Detection and Prevention* 31:3-11
34. Crespi M, Lisi D (2002) Is colorectal cancer screening by fecal occult blood feasible? *Annals of Oncology* 13:47-50
35. Benson VS, Patnick J, Davies AK et al (2008) Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 122:1357-1367
36. Zorzi M, Barca A, Falcini F et al. (2007) Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. *Epidemiol Prev* 31: 49-60
37. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr et al (1992) A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 326:653-657
38. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE et al (1992) Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 84:1572-1575
39. Muller AD, Sonnenberg A (1995) Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 155:1741-1748
40. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS et al (1998) Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 9:455-462
41. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ et al (1996) Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 111:1178-1181
42. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 329:1977-1981
43. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R et al (2001) Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 48: 812-815
44. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al (2000) Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 343:162-168
45. Lieberman DA, Weiss DG (2001) One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 345:555-560
46. Gatto NM, Frucht H, Sudarajan V et al (2003) Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population based study. *J Ntl Cancer Inst* 95:230-6
47. Schoenfeld P, Cash B, Flooe A et al (2005) Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 352:2061-8
48. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al (2000) Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 343:169-174
49. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al (2000) Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 118:829-834
50. Levin TR, Zhao W, Conell C et al (2006) Complication of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 145:880-6
51. Crespi M, Lisi D (2007) Compliance to different screening modalities for colorectal cancer in Italy. *Dig Liver Dis* 39 S215
52. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al (2006) Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101:343-50
53. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS et al (2006) Colonoscopy with dawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 355:2533-41
54. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al (1993) Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 328:901-906
55. Singh H, Turner D, Xue L et al. (2006) Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 295:2366-73
56. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ et al (1996) Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 111:1178-1181
57. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG et al (2000) A comparison of colonoscopy and double contrast barium enema for the surveillance after polypectomy. National Polyp Study Group. *N Engl J Med* 342:1766-72
58. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 386:623-7
59. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D (1993) Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 260:816-9
60. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al (2004) Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 351:2704-14
61. Capurso L, Crespi M, Pacini F et al (2002) Linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Roma
62. Bertario L, Arrigoni A, Aste H et al (1997) Recommendation for clinical management of familial adenomatous polyposis. *Tumori*, 83:800-803
63. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al (1999) New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 116:1453-1456
64. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al (1997) A national cancer institute workshop on hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89:1758-1762

65. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al (2000) Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 118:829-834
66. Bertario L, Aste H, Arrigoni A et al (1996) Clinical aspects and management of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). *Tumori* 82 (2):117-121
67. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJJ et al (1993) Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 105:418-424