

# Risultati

Andrea Laghi, Franco Iafrate, Carlo De Cecco

## Introduzione

L'utilizzo in ambito clinico e la diffusione della colonscopia virtuale (CV) non può prescindere da un'adeguata conoscenza delle prestazioni della metodica. E altrettanto importante è anche saper interpretare i risultati, alla luce dei diversi fattori coinvolti nel processo che li hanno determinati, e cioè:

- le differenti tecnologie hardware e software, ovvero sia le apparecchiature TC (singolo o multi-strato) impiegate;
- i diversi metodi di preparazione intestinale del paziente (utilizzo di lassativi, tecniche di marcatura delle feci, preparazioni ridotte);
- la qualità degli esami;
- la numerosità e la tipologia della popolazione di pazienti studiata (con alta prevalenza di malattia, o gruppi di soggetti valutati per screening e, tra questi, quelli a rischio medio o più alto della media);
- i programmi di analisi delle immagini utilizzati per la lettura (lettura primaria 2D o 3D);
- il numero di lettori;
- l'uso di sistemi di ausilio alla diagnosi (Computed Assisted Diagnosis, CAD);
- l'esperienza degli operatori.

Quest'ultimo punto è risultato uno dei fattori determinanti da porre in relazione con l'accuratezza della metodica. È stato, infatti, dimostrato come la maggior parte degli errori diagnostici siano da riferirsi a problemi di percezione dell'osservatore [1] e

come un lettore esperto offra prestazioni significativamente migliori di uno inesperto, anche se sottoposto a un addestramento preliminare [2, 3]. Ed è anche, ormai, chiaro che esiste una ripida curva di apprendimento, come evidente sin da esperienze preliminari, nelle quali si è riscontrato un netto incremento della sensibilità per i polipi, considerando rispettivamente solo i primi casi studiati oppure gli ultimi [4].

Nell'analisi delle prestazioni diagnostiche della CV, per evitare di prendere in esame una miriade di studi, condotti perlopiù in singole istituzioni e spesso su un numero estremamente limitato di pazienti, e con risultati talvolta discordanti [5-22], abbiamo deciso di considerare quattro categorie di pubblicazioni:

1. le *meta-analisi*, che, meglio di ogni singolo lavoro, rispecchiano i valori medi di accuratezza della CV;
2. i *grandi trial clinici*, che, seppur inclusi in qualcuna delle stesse meta-analisi, meritano una valutazione a parte, in considerazione del notevole impatto che hanno avuto e hanno tuttora, sia mediatico sia tra i clinici;
3. i *nuovi trial multicentrici*, appena conclusi e con la disponibilità dei soli dati preliminari, che sono stati progettati per rispondere ai problemi evidenziati nei precedenti studi;
4. infine, riporteremo i risultati delle prime esperienze nell'utilizzo della CV quale metodica di screening del cancro coloretale (CCR).

## Le meta-analisi

Una valutazione obiettiva dell'accuratezza della CV non può prescindere dal ricorso alle meta-analisi, che offrono la sintesi più realistica riguardo alle prestazioni della metodica. E ciò in quanto l'eterogeneità dei soggetti studiati, le differenti tecniche d'esame, la diversa esperienza dei lettori umani e i differenti approcci nella visualizzazione delle immagini di CV hanno determinato una grande variabilità di risultati clinici.

Attualmente quattro sono le meta-analisi pubblicate in letteratura nel corso di questi ultimi anni [23-26], di complessità progressivamente crescente in relazione all'aumento dei dati disponibili e idonei per una corretta valutazione (vedi Tabelle 11.1 e 11.2). Molti studi, infatti, non si sono potuti includere nelle meta-analisi a causa dell'incompleta documentazione fornita circa l'inclusione dei pazienti e la disponibilità di adeguati standard di riferimento.

Nella prima meta-analisi, del 2003 [23], sono stati considerati 14 lavori pubblicati tra il 1994 e il 2002, per un totale di 1.324 pazienti e 1.411 polipi. La sensibilità per paziente è risultata dell'88% (<sup>95%</sup>CI, 0,84-0,93) per i polipi  $\geq 10$  mm, dell'84% (<sup>95%</sup>CI, 0,80-0,89) per i polipi tra 6 e 9 mm, e del

65% (<sup>95%</sup>CI, 0,57-0,73) per i polipi  $\leq 5$  mm; la specificità, indipendentemente dalle dimensioni delle lesioni, è risultata del 95% (<sup>95%</sup>CI, 0,94-0,97).

In una seconda meta-analisi [24], pubblicata nel 2005, sono stati inclusi 24 studi dai 1.398 reperi e valutati, comprendenti 4.181 pazienti con una prevalenza di malattia variabile tra il 14,7 e il 72,2%. La meta-analisi di 2.610 pazienti ha dimostrato, per i polipi  $\geq 10$  mm, una sensibilità per paziente del 92,5% (<sup>95%</sup>CI, 0,73-0,98) e una specificità del 97,4% (<sup>95%</sup>CI, 0,95-0,98); per i polipi tra 6 e 9 mm, una sensibilità del 86,4% (<sup>95%</sup>CI; 0,75-0,93) e una specificità dell'86,1% (<sup>95%</sup>CI, 0,75-0,92). I polipi più piccoli ( $\leq 5$  mm) non sono stati presi in considerazione a causa della estrema eterogeneità dei dati pubblicati. Gli autori hanno anche calcolato la sensibilità per il CCR che è del 95,9% (<sup>95%</sup>CI, 0,91-0,98).

In una terza meta-analisi [25], sempre del 2005, sono stati selezionati 33 studi su 454 pubblicazioni censite da Pubmed, in base a stringenti criteri scientifici. L'analisi, effettuata su 6.393 pazienti, ha evidenziato una sensibilità e specificità totale per paziente rispettivamente del 70% (<sup>95%</sup>CI, 0,53-0,87) e dell'86% (<sup>95%</sup>CI, 0,84-0,88), indipendentemente dalla dimensione dei polipi. La stratificazione dei dati in base alla dimensione dei polipi mostra una

**Tabella 11.1** Meta-analisi: sensibilità per paziente

	Sosna [23] 2003	Halligan [24] 2005	Mulhall [25] 2005	Rosman [26] 2007
Cancro	–	96%	–	–
Tutti i polipi	–	–	70%	–
$\geq 10$ mm	88%	93%	85%	82%
6-9 mm	84%	86%	70%	63%
$\leq 5$ mm	65%	–	48%	56%

**Tabella 11.2** Meta-analisi: specificità per paziente

	Sosna [23] 2003	Halligan [24] 2005	Mulhall [25] 2005	Rosman [26] 2007
Tutti i polipi	95%	–	86%	ND
$\geq 10$ mm	–	97%	97%	ND
6-9 mm	–	86%	93%	ND
$\leq 5$ mm	–	–	92%	ND

ND = non disponibile

sensibilità dell'85% ( $^{95\%}$ CI, 0,79-0,91) nell'identificazione di polipi  $\geq 10$  mm; del 70% ( $^{95\%}$ CI, 0,55-0,84) per polipi con diametro compreso tra 6-9 mm e del 48% ( $^{95\%}$ CI, 0,25-0,75) per polipi di dimensione  $\leq 5$  mm. Per contro, la specificità della CV è alta indipendentemente dalle dimensioni delle lesioni variando dal 97% ( $^{95\%}$ CI, 0,96-0,97) per polipi di dimensioni  $\geq 10$  mm al 93% ( $^{95\%}$ CI, 0,91-0,95) e 92% ( $^{95\%}$ CI, 0,89-0,96) rispettivamente per polipi di dimensioni comprese tra 6 e 9 mm e per le lesioni  $\leq 5$  mm.

Infine, nel più recente lavoro del 2007 [26] nel quale sono state incluse 30 pubblicazioni tra il gennaio 1996 e il novembre 2005, gli autori hanno effettuato un'analisi statistica più accurata, utilizzando le curve sROC (summary Receiver Operating Characteristic) (vedi l'Appendice per approfondimenti circa il metodo statistico utilizzato e per la comprensione dei dati) piuttosto che la semplice sensibilità e specificità, al fine di ridurre ulteriori possibili bias di valutazione indotti dalla estrema disomogeneità dei dati [27, 28]. In questa meta-analisi la sensibilità nella diagnosi di pazienti con lesioni  $\geq 10$  mm è dell'82% ( $^{95\%}$ CI, 0,76-0,88), del 63% ( $^{95\%}$ CI, 0,52-0,75) per pazienti con polipi di diametro compreso tra 6-9 mm e del 56% ( $^{95\%}$ CI, 0,42-0,70) per pazienti con polipi di dimensione  $\leq 5$  mm.

L'analisi sROC ha dimostrato i seguenti risultati: per tutti i polipi, indipendentemente dalle dimensioni, un'area omogenea sottesa alla curva (AUC) di  $0,830 \pm 0,042$ , una AUC esatta di  $0,822 \pm 0,059$  e un indice  $Q^*$  di  $0,762 \pm 0,038$ ; per i polipi  $> 10$  mm una AUC omogenea di  $0,928 \pm 0,036$ , una AUC esatta di  $0,898 \pm 0,063$  e un indice  $Q^*$  di  $0,863 \pm 0,043$ ; per i polipi  $> 5$  mm una AUC omogenea di  $0,888 \pm 0,027$ , una AUC esatta di  $0,884 \pm 0,033$  e un indice  $Q^*$  di  $0,819 \pm 0,028$ . Nella stessa meta-analisi si è confermata, comunque, la superiorità della colonscopia per i polipi sia  $> 5$  mm (AUC omogenea =  $0,999 \pm 0,002$ ; AUC esatta =  $0,998 \pm 0,006$ ; indice  $Q^*$  =  $0,987 \pm 0,013$ ) sia  $> 10$  mm (AUC omogenea =  $0,999 \pm 0,001$ ; AUC esatta =  $0,999 \pm 0,001$ ; indice  $Q^*$  =  $0,990 \pm 0,004$ ).

I risultati prodotti dalle meta-analisi avevano indotto la comunità scientifica, radiologica e gastroenterologica, alle seguenti considerazioni:

1. la CV è una metodica altamente sensibile nella identificazione del CCR e dei polipi clinicamente rilevanti ( $\geq 10$  mm); essa offre buoni risultati anche per quanto riguarda la sensibilità per i polipi intermedi (6-9 mm), mentre le piccole lesioni ( $< 5$  mm) non sono adeguatamente rilevabili (per le considerazioni circa l'importanza dei polipi  $< 5$  mm, vedi Capitolo 13);

2. la specificità della metodica è alta per tutti i polipi, indipendentemente dalle dimensioni. Questo dato è importante nel caso in cui la CV venisse utilizzata come test di prevenzione di primo livello, in quanto il tasso di colonscopie negative e quindi inutili sarebbe trascurabile;
3. La CV, anche considerando i peggiori risultati presenti in letteratura, è la metodica di studio del colon più affidabile dopo la colonscopia, nettamente superiore, per sensibilità e specificità per il CCR e per i polipi, al test al sangue occulto nelle feci [29], alla sigmoidoscopia flessibile [30] e al clisma a doppio contrasto (CDC) [26, 31, 32].

La American Gastroenterological Association (AGA) [33], sulla base dei risultati delle meta-analisi, considera ufficialmente la CV come la metodica di studio del colon più indicata per i casi di colonscopia incompleta riconoscendo indirettamente alla stessa una superiorità rispetto alle altre tecniche di studio del colon.

Queste considerazioni piuttosto prudenti sono state recentemente superate dall'acquisizione dei risultati dei recenti trial multicentrici (vedi in seguito) che hanno reso possibile l'inserimento della CV quale metodica di screening per il CCR raccomandata dalle maggiori società scientifiche internazionali.

## I grandi trial clinici

Il reale interesse per la CV, non solo nell'ambito dei gruppi di ricerca ma anche tra gli altri specialisti e tra l'opinione pubblica, ha cominciato a manifestarsi quando la metodica è stata utilizzata in ambito di screening e sono stati pubblicati i dati del cosiddetto *U.S. Navy trial* [34] uno studio condotto negli ospedali della marina militare statunitense. In questo studio sono stati valutati con CV 1233 adulti asintomatici (età media 57,8 anni), dei quali 1201 (97,4%) a rischio medio per CCR e 32 (2,6%) a rischio per CCR più alto della media (per storia familiare, e cioè avendo un parente di primo grado con CCR diagnosticato prima dei 60 anni oppure due parenti di primo grado con CCR diagnosticato a qualunque età), sottoposti lo stesso giorno a colonscopia ottica con tecnica del *segmental unblinding*. Questa prevede che il colonscopista non sia a conoscenza dei risultati della CV nel momento in cui effettua lo studio, ma ne venga informato ogniqualvolta finisca la valutazione di un singolo segmento colico; nel caso in cui la CV avesse identificato una

possibile lesione in quel dato segmento, il colonscopista lo rivaluta. Se non identifica alcuna lesione, il reperto è definito quale falso positivo della CV; se trova, invece, una lesione, non identificata nella precedente esplorazione, allora il reperto è un falso negativo della colonscopia. In questo modo è possibile comparare, seppure artificialmente, la sensibilità delle due tecniche. Nell'analisi dei risultati, essendo lo studio condotto su una popolazione di screening, gli autori focalizzano la loro attenzione sui polipi adenomatosi, dimostrando che la sensibilità della CV è del 93,8% per i polipi  $\geq 10$  mm, del 93,9% per i polipi  $\geq 8$  mm e dell'88,7% per i polipi  $\geq 6$  mm. Di contro, la sensibilità della colonscopia è stata rispettivamente dell'87,5%, del 91,5% e del 92,3% per le tre categorie di polipi. In un caso, un polipo superiore a 10 mm è stato osservato alla CV, ma non identificato al primo passaggio con la colonscopia. La specificità della CV è stata del 96,0% per i polipi  $\geq 10$  mm, del 92,2% per quelli  $\geq 8$  mm e del 79,6% per quelli  $\geq 6$  mm.

Gli eccellenti risultati di questo studio non sono stati, però, confermati da altri trial clinici, multicentrici e non, condotti contemporaneamente o immediatamente dopo la pubblicazione di questi dati (vedi Tabelle 11.3 e 11.4).

Nello studio della Mayo Clinic (Rochester, USA) [35] condotto su 703 soggetti asintomatici a rischio per CCR più alto della media, con prevalenza di malattia (per polipi  $\geq 10$  mm) del 5%, sottoposti a

test al sangue occulto nelle feci (FOBT), sigmoidoscopia flessibile, colonscopia e CV con doppia lettura, la CV ha ottenuto risultati deludenti, con una sensibilità per le lesioni polipoidi  $\geq 10$  mm che è stata variabile tra il 34% e il 73% e per i polipi di dimensioni comprese tra 5 mm e 9 mm tra il 29% e il 57%; la doppia lettura, paradossalmente, non ha apportato alcun beneficio, avendo determinato una sensibilità del 63% per i polipi  $\geq 10$  mm e del 54% per quelli tra 5 e 9 mm. Anche in questo studio, comunque, si è dimostrata un'elevata specificità (variabile tra 86% e 98%) per tutti i polipi analizzati, indipendentemente dalle dimensioni.

Le ragioni dei deludenti risultati in termini di sensibilità della metodica non sono chiare (tecnica di esame, assenza di marcatura delle feci, software per l'analisi delle immagini inadeguati, esperienza degli osservatori), anche se si è per la prima volta evidenziato un dato estremamente importante, ovvero la fatica dei lettori: infatti, in caso di bassa prevalenza di malattia, come nelle popolazioni di screening (il 5% in questo studio), l'osservatore deve analizzare oltre 13.000 immagini prima di trovare un singolo polipo di 10 mm. Se sommiamo questo dato all'altra informazione relativa al fatto che la maggior parte degli errori diagnostici è di percezione, allora comprendiamo come il fattore umano abbia un ruolo determinante. Ciò, quindi, depone ulteriormente a vantaggio della CV, che di per sé è in grado di dimostrare i poli-

**Tabella 11.3** I grandi trial clinici: sensibilità per paziente

	Pickhardt [34] 2003	Johnson [35] 2003	Cotton [37] 2004	Rockey [38] 2005
$\geq 10$ mm	94%*	34-73%	55%	59% (70%*)
$> 6$ mm	89%*	29-57%**	39%	55% (68%*)

\* Dati riferiti ai soli adenomi

\*\* Polipi compresi tra 5 e 9 mm

**Tabella 11.4** I grandi trial clinici: specificità per paziente

	Pickhardt [34] 2003	Johnson [35] 2003	Cotton [37] 2004	Rockey [38] 2005
$\geq 10$ mm	96%*	98%	96%	96%
$> 6$ mm	80%*	86%**	90%	89%

\* Dati riferiti ai soli adenomi

\*\* Polipi compresi tra 5 e 9 mm

pi che non sono susseguentemente identificati dall'osservatore, e apre, comunque, opportunità per un miglioramento diagnostico, in particolare mediante l'utilizzo di software di ausilio alla diagnosi (CAD) [36].

Per una ulteriore valutazione della CV sono stati condotti altri due studi multicentrici, coordinati entrambi da gastroenterologi leader nell'endoscopia digestiva [37, 38].

Nel primo studio [37], effettuato in 9 diversi ospedali, sono stati inclusi 615 soggetti con più di 50 anni che presentavano un'indicazione a uno studio con colonscopia; si trattava, perciò, di pazienti perlopiù sintomatici e non di una popolazione di screening. I risultati riportati sono estremamente negativi per la CV, con una sensibilità del 39% per i polipi superiori a 6 mm e del 55% per quelli di dimensioni superiori a 10 mm, rispetto a un 99% (polipi > 6 mm) e a un 100% (polipi > 10 mm) della colonscopia. La specificità della CV variava tra 90,5% (polipi > 6 mm) e 96% (polipi > 10 mm). Si trattava, però, di uno studio con una serie di gravi limitazioni, come puntualizzato successivamente [39]. Innanzitutto, si è fatto uso di una tecnologia obsoleta, con tecniche di acquisizione non a strato sottile e software di vecchia generazione; quindi, si è attuato uno scarso controllo di qualità, come dimostrato dalla mancanza di disponibilità di dati circa la preparazione e la distensione del colon con aria; inoltre, si sono utilizzati osservatori con grado di esperienza variabile, perlopiù estremamente ridotta, dal momento che alcuni avevano letto solo 10 casi prima d'intraprendere lo studio; infine, non è stata fornita alcuna informazione circa l'analisi istologica dei polipi, non separando neppure le prestazioni della CV per gli adenomi rispetto ai polipi non-adenomatosi (per esempio, polipi iperplastici).

Nel secondo studio [38], è stato disegnato un protocollo nel quale i pazienti con test al sangue occulto fecale positivo, ematochezia, anemia sideropenica o una storia familiare di CCR sono stati sottoposti a tre differenti esami, nel seguente ordine: CDC seguito dopo 7-14 giorni dalla CV e dalla colonscopia effettuate lo stesso giorno. Dei pazienti reclutati, 614 hanno completato tutti e tre i test e sono stati inclusi nell'analisi. La sensibilità per paziente della CV è stata del 58,7% (<sup>95%</sup>CI, 0,46-0,70) per i polipi ≥ 10 mm, e del 54,8% (<sup>95%</sup>CI, 0,47-0,63) per i polipi ≥ 6 mm. Stratificando i polipi e analizzando solo gli adenomi, la sensibilità per paziente della CV è stata del 69,6% (<sup>95%</sup>CI, 0,56-0,83) per i polipi adenomatosi ≥ 10 mm, e del 67,7% (<sup>95%</sup>CI, 0,58-0,77) per i polipi adenomatosi ≥ 6 mm,

comunque inferiore alla colonscopia (98% per i polipi ≥ 10 mm e 99% per quelli ≥ 6 mm) e superiore rispetto al CDC (48% per i polipi ≥ 10 mm e 35% per quelli ≥ 6 mm). La specificità è stata del 96% per le lesioni ≥ 10 mm. Di questo studio è stata effettuata un'analisi retrospettiva [1] da radiologi esperti della metodica, che ha dimostrato come poco più della metà degli errori fosse stata di percezione e circa un quarto di natura tecnica (distensione colica insufficiente, presenza di residui fluidi) e che le prestazioni della CV possono essere nettamente incrementate, con un'analisi più accurata. Infatti, eliminando a posteriori gli errori sia tecnici sia di percezione, l'ipotetica sensibilità per paziente della CV per tutti i tipi istologici di polipi passerebbe dal 58,7% al 93,4% per i polipi ≥ 10 mm e dal 54,8% all'88,2% per i polipi ≥ 6 mm; considerando solo gli adenomi la sensibilità per paziente passerebbe dal 69,6% al 93,5% per i polipi adenomatosi ≥ 10 mm e dal 67,7% al 94,8% per i polipi adenomatosi ≥ 6 mm.

La pubblicazione dei risultati dei trial clinici ha generato una certa confusione tra i radiologi e i gastroenterologi, che se da una parte disponevano di dati dalle meta-analisi che suggerivano una certa accuratezza della metodica, dall'altra avevano tre studi su popolazioni rilevanti con risultati in assoluta controtendenza. Questa diffusa diffidenza verso la CV è stata il punto di partenza per la pianificazione di nuovi studi multicentrici, condotti in base a precisi criteri tecnico-metodologici, necessari per chiarire in modo più definitivo il ruolo della metodica, in particolare nell'ambito dello screening del CCR.

## I nuovi trial multicentrici

La necessità di chiarire le discrepanze tra i grandi trial clinici pubblicati tra la fine del 2003 e il 2005 ha portato i ricercatori a disegnare quattro importanti studi, dei quali tre multicentrici, condotti sia in Europa sia negli Stati Uniti, che si sono posti come obiettivo la determinazione dell'accuratezza della CV in soggetti asintomatici di screening (a rischio medio e/o più alto della media) oppure in pazienti con sospetto clinico di CCR. I risultati di tali studi sono estremamente interessanti (vedi Tabella 11.5).

Il trial più importante è stato quello condotto negli Stati Uniti e noto come ACRIN 6664 (acronimo di American College of Radiology Imaging Network 6664), i cui risultati, in corso di pubblicazione, sono stati di recente presentati [40]. Lo stu-

Tabella 11.5 I nuovi trial multicentrici

	Polipi					
	≥ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 7 mm	≥ 8 mm	≥ 9 mm	≥ 10 mm
<b>Sensibilità per paziente</b>						
ACRIN [40]	65%	78%	84%	87%	90%	90%
IMPACT [41]	--	84%	86%	88%	90%	91%
<b>Specificità per paziente</b>						
ACRIN [40]	89%	88%	87%	87%	86%	86%
IMPACT [41]	-	90%	89%	87%	85%	85%
<b>Sensibilità per adenoma</b>						
ACRIN [40]	59%	70%	75%	80%	82%	84%
IMPACT [41]	-	54%				80%

dio è stato condotto su 2.600 soggetti in 15 differenti centri di CV del Nord-America, sia universitari sia privati, reclutati per essere valutati con CV e colonscopia tradizionale nello stesso giorno. Si trattava di una popolazione di screening, ovverosia di soggetti asintomatici, di entrambi i sessi, di età superiore a 50 anni, a rischio medio per CCR nel 90% dei casi. L'analisi preliminare sui 2.531 soggetti inclusi ha evidenziato una sostanziale sovrapposibilità delle performance diagnostiche della CV rispetto alla colonscopia convenzionale. La sensibilità della CV nella diagnosi di pazienti con polipi ≥ 10 mm è stata del 90%, la specificità dell'86%. La stratificazione in base alle dimensioni dei polipi ha mostrato una sensibilità nella diagnosi di pazienti con lesioni ≥ 9 mm del 90%; dell'88 e dell'84% per pazienti con lesioni ≥ 8 mm e ≥ 7 mm rispettivamente; del 78 e del 65% per pazienti con lesioni ≥ 6 mm e ≥ 5 mm rispettivamente. La sensibilità per adenoma è risultata essere 84% per polipi ≥ 10 mm; 82% per polipi ≥ 9 mm; 80% per polipi ≥ 8 mm; 75% per polipi ≥ 7 mm; 70% per polipi ≥ 6 mm e 59% per polipi ≥ 5 mm.

L'elevata performance diagnostica di questo trial si è potuta ottenere grazie ad una serie di fattori, il più importante dei quali era rappresentato dall'accurato addestramento dei radiologi coinvolti nella lettura degli esami. Quale requisito, infatti, era richiesta un'esperienza su almeno 500 casi controllati con colonscopia o, alternativamente, la frequenza a un corso di addestramento di un giorno e mezzo; tutti quanti erano comunque sottoposti a un esame preliminare su 50 casi con la necessità di ottenere una sensibilità del 90% per i polipi di dimensioni ≥ 10 mm. È interessante notare come la metà dei lettori non

sia riuscita a superare il primo test e abbia dovuto subire un ulteriore addestramento. Inoltre, per fugare i dubbi circa eventuali limitazioni tecniche e metodologiche, era richiesto agli sperimentatori l'utilizzo di apparecchiature TC spirale multistrato (con un minimo di 16 strati), collimazione e spessore di ricostruzione sottili e una tecnica di scansione a bassa dose di radiazioni. La preparazione intestinale, inoltre, prevedeva in tutti i casi l'uso di tecniche di marcatura delle feci e la distensione del colon era effettuata con CO<sub>2</sub>, al fine di migliorare la compliance dei pazienti. Nello studio, l'analisi delle immagini è stata effettuata con entrambi gli approcci, 2D e 3D, senza che fosse dimostrata una differenza statisticamente significativa in termini di sensibilità con alcuno dei due metodi. L'unica differenza riscontrata si è avuta nel tempo di lettura, significativamente più lungo con l'approccio primario 3D rispetto al 2D.

Gli ottimi risultati del trial ACRIN 6664 sono stati confermati dallo studio IMPACT, anch'esso in corso di pubblicazione [41], condotto in Italia, e nel quale sono stati inclusi 934 soggetti, maschi e femmine, a rischio per CCR più alto della media, ovverosia soggetti di età superiore a 40 anni con almeno un familiare di I grado che abbia sviluppato un tumore del colon o un adenoma "a rischio" prima dei 60 anni; pazienti già sottoposti a polipectomia endoscopica e quindi inseriti nell'ambito di un programma di sorveglianza post-polipectomia; soggetti risultati positivi alla ricerca del sangue occulto fecale nell'ambito dei programmi di prevenzione regionali. In termini numerici, si è dimostrata una sostanziale sovrapposibilità di risultati rispetto al trial multicentrico statunitense con una sensibilità del 90% nella

diagnosi di pazienti con lesioni  $\geq 10$  mm e  $\geq 9$  mm; dell'88% per pazienti con lesioni  $\geq 8$  mm; dell'86% e dell'84% per pazienti con lesioni  $\geq 7$  mm e  $\geq 6$  mm rispettivamente. La specificità è risultata dell'85% per polipi  $\geq 10$  mm; 85% per polipi  $\geq 9$  mm; 87% per polipi  $\geq 8$  mm; 89% per polipi  $\geq 7$  mm e del 90% per polipi  $\geq 6$  mm.

Eccellenti risultati si sono avuti anche nel Munich Colorectal Cancer Prevention Trial [42], uno studio monocentrico condotto dall'Università di Monaco di Baviera, nel quale sono stati valutati 300 soggetti asintomatici con CV, utilizzando un protocollo di studio a bassa dose, a confronto con la colonscopia tradizionale. La sensibilità della CV per i polipi adenomatosi  $\geq 10$  mm è stata del 96%, per i polipi tra 6 e 9 mm del 92% e per i polipi  $\leq 5$  mm del 78,9%. La specificità è stata rispettivamente del 100%, 96,7% e 89,5%. La sensibilità per paziente è risultata, invece, essere del 100% per i polipi adenomatosi  $\geq 10$  mm, 98% per i polipi compresi tra 6 e 9 mm e dell'80% per i polipi  $\leq 5$  mm. La sensibilità della colonscopia tradizionale è stata del 96% per i polipi adenomatosi  $\geq 10$  mm, del 95% per i polipi compresi tra 6 e 9 mm e dell'89,5% per i polipi  $\leq 5$  mm.

Infine, sono ancora attesi i risultati dello studio inglese SIGGAR [43]. Si tratta di un trial a doppio braccio randomizzato (CV *versus* colonscopia oppure CV *versus* CDC), nel quale sono stati inclusi 5.025 pazienti con sospetto clinico di CCR. I dati definitivi dovrebbero essere resi noti nel giugno 2008.

È sulla base anche dei risultati di questi trial multicentrici che l'American Cancer Society, congiuntamente alla US Society Task Force on Colorectal Cancer e all'American College of Radiology, nelle nuove Linee guida per lo screening del CCR pubblicate nel marzo 2008 [44], ha per la prima volta inserito la CV tra le opzioni ufficialmente disponibili per lo screening (Capitolo 13).

## I primi dati sullo screening del cancro coloretale

Nonostante fossero ancora in corso gli studi multicentrici per l'effettiva valutazione della metodica, sono state avviate due campagne di screening autonome che hanno previsto l'uso della CV come test di primo livello. Nella prima sperimentazione [45], condotta in Australia occidentale, mediante lettera

sono stati invitati a sottoporsi alla CV 2.000 soggetti rispettivamente nella fascia di età compresa tra 50 e 54 anni e tra 65 e 69 anni; nella seconda, condotta nell'Università del Wisconsin [46], 1.110 soggetti di età superiore a 50 anni sono stati invitati alla CV dal proprio medico curante. Gli obiettivi principali dello studio australiano erano la valutazione del tasso di adesione, dell'accettabilità e della sicurezza dell'esame di CV. Il tasso di adesione è stato del 28,4% e la maggioranza dei pazienti ha preferito la CV alla colonscopia tradizionale (62%). Il tasso d'invito alla colonscopia convenzionale è stato relativamente alto (14%) con un tasso di falsi positivi del 5,7%; ciò in quanto la soglia dimensionale delle lesioni, selezionata per l'invio, era relativamente bassa (un polipo  $> 5$  mm, polipi multipli  $> 2$  mm). Di conseguenza, il valore predittivo positivo (VPP) è risultato del 73%.

Nel programma statunitense l'approccio adottato ha seguito le raccomandazioni del Working Group sulla CV. Pazienti con lesioni  $\geq 10$  mm o con masse tumorali sono stati inviati a una colonscopia convenzionale. Ai soggetti con lesioni di diametro compreso tra 6 e 9 mm è stata data la possibilità di scegliere tra un atteggiamento conservativo (sorveglianza con CV) e la procedura endoscopica. Se il soggetto opta per la sorveglianza, la CV è ripetuta dopo 1 o 2 anni a seconda delle dimensioni delle lesioni. Sessantacinque dei 71 pazienti con polipi di dimensioni  $\geq 6$  mm identificati alla CV sono stati confermati alla colonscopia convenzionale per un VPP del 91,5%. Recentemente lo stesso gruppo ha pubblicato i risultati comparativi della campagna di screening strutturata in due bracci paralleli, senza randomizzazione dei pazienti nei due gruppi, utilizzando come test di primo livello la colonscopia tradizionale oppure la CV [47]. Il braccio CV ha arruolato complessivamente 3.120 soggetti asintomatici di età media 57 anni (SD =  $\pm 7,2$ ), il braccio della colonscopia tradizionale ha arruolato nello stesso periodo 3.163 soggetti nella stessa fascia di età (58,1  $\pm 7,8$  anni). I ratei di detezione di neoplasia avanzata ottenuti con le due strategie sono risultati perfettamente sovrapponibili, 3,2% per la CV e 3,4% per la colonscopia convenzionale. Il numero di complicanze è risultato considerevolmente più basso nel gruppo della CV: 7 perforazioni con la colonscopia tradizionale rispetto alla completa assenza di complicanze alla CV.

## Bibliografia

1. Doshi T, Rusinak D, Halvorsen RA et al (2007) CT colonography: false-negative interpretations. *Radiology* 244:165-173
2. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology CT Colonography Study Group Investigators (2007) Effect of directed training on reader performance for CT colonography: multicenter study. *Radiology* 242:152-161
3. Johnson CD, Toledano AY, Herman BA et al (2003) Computerized tomographic colonography: performance evaluation in a retrospective multicenter setting. *Gastroenterology* 125:311-319
4. Spinzi G, Belloni G, Martegani A et al (2001) Computer tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 96:394-400
5. Hara AK, Johnson CD, Reed JE et al (1997) Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 205:59-65
6. Johnson CD, Hara AK, Reed JE (1997) Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a new method for detecting colorectal neoplasms. *Endoscopy* 29:454-461
7. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd et al (1999) A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 341:1496-1503
8. Rex DK, Vining D, Kopecky KK (1999) An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography. *Gastrointest Endosc* 50:309-313
9. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ et al (2000) Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 216:704-711
10. Miao YM, Amin Z, Healy J et al (2000) A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 47:832-837
11. Mendelson RM, Foster NM, Edwards JT et al (2000) Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy: a developing technology. *Med J Aust* 173:472-475
12. Pescatore P, Glucker T, Delarive J et al (2000) Diagnostic accuracy and inter-observer agreement of CT colonography (virtual colonoscopy). *Gut* 47:126-130
13. Yee J, Akerkar GA, Hung RK et al (2001) Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 219:685-692
14. Laghi A, Iannaccone R, Carbone I et al (2002) Detection of colorectal lesions with virtual computed tomographic colonography. *Am J Surg* 183:124-131
15. Laghi A, Iannaccone R, Carbone I et al (2002) Computed tomographic colonography (Virtual colonoscopy): blinded prospective comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal neoplasia. *Endoscopy* 34:441-446
16. Ginnerup Pedersen B, Christiansen TE, Bjerregaard NC et al (2003) Colonoscopy and multidetector-array computed-tomographic colonography: detection rates and feasibility. *Endoscopy* 35:736-742
17. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C et al (2003) Performance of lower dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy in the detection of colorectal lesions. *Radiology* 229:775-781
18. Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ et al (2003) Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology* 125:304-310
19. Cohnen M, Vogt C, Beck A et al (2004) Feasibility of MDCT colonography in ultra-low-dose technique in the detection of colorectal lesions: comparison with high-resolution video colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 183:1355-1359
20. Hoppe H, Netzer P, Spreng A et al (2004) Prospective comparison of contrast enhanced CT colonography and conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms in a single institutional study using second-look colonoscopy with discrepant results. *Am J Gastroenterol* 99:1924-1935
21. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C et al (2004) Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 127:1300-1311
22. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J et al (2004) Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 127:41-48
23. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB et al (2003) CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 181:1593-1598
24. Halligan S, Altman DG, Taylor SA et al (2005) CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 237:893-904
25. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL (2005) Meta-analysis: computed tomographic colonography *Ann Intern Med* 142:635-650
26. Rosman AS, Korsten MA (2007) Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy *Am J Med* 120:203-210
27. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B (1993) Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: meta-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 12:1293-1316
28. Walter SD (2002) Properties of the summary receiver

- operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat Med* 21:1237-1256
29. Moayyedi P, Achkr E. (2006) Does fecal occult blood testing reduce mortality? A reanalysis of sistematic data. *Am J Gastroenterol* 101:380-384
  30. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS (1992) A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 326:653-657
  31. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG et al (2000) A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 342:1766-1772
  32. Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ et al (2004) Comparison of the relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:314-321
  33. AGA Clinical Practice and Economics Committee (2006) Position of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute on computed tomographic colonography. *Gastroenterology* 131:1627-1628
  34. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al (2003) Computed Tomographic Virtual Colonoscopy to Screen for Colorectal Neoplasia in Asymptomatic Adults. *N Engl J Med* 349:2191-2200
  35. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA et al (2003) Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 125:311-319
  36. Summers RM, Yao J, Pickhardt PJ et al (2005) Computed tomographic virtual colonoscopy computer-aided polyp detection in a screening population. *Gastroenterology* 129:1832-1844
  37. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC et al (2004) Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 291:1713-1719
  38. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D et al (2005) Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 365:305-311
  39. Ferrucci J, Barish M, Choi R et al (2004) Virtual colonoscopy. *JAMA* 292:431-432
  40. Johnson CD (2008) Results of the ACRIN Colonography Trial. *Radiology* (P):100
  41. Regge D (2008) Accuracy of CT-colonography in subjects at increased risk of colorectal carcinoma: a multicenter study on 1,000 patients. *Radiology* (P):337
  42. Graser A, Stieber P, Nagel D et al (2008) Prospective comparison of colonoscopy, CT colonography, and stool tests in an average risk population: results from the Munich colorectal cancer prevention trial. European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Marzo 7-11, 319 (abstract)
  43. Halligan S, Lilford RJ, Wardle J et al (2007) Design of a multicentre randomized trial to evaluate CT colonography versus colonoscopy or barium enema for diagnosis of colonic cancer in older symptomatic patients: The SIGGAR study. *Trials* 27:8:32
  44. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al (2008) 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. *CA Cancer J Clin*, Mar 5 [Epub ahead of print]
  45. Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L et al (2004) Colorectal Neoplasia Screening with CTC Colonography in average-risk asymptomatic subjects: Community based study. *Radiology* 230:459-464
  46. Pickhardt PJ, Taylor AJ, Kim DH et al (2006) Screening for colorectal neoplasia with CT Colonography: Initial Experience from The 1st Year of Coverage by Third-Party Payers. *Radiology* 241:417-425
  47. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ et al (2007) CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia *N Engl J Med* 357:1403-1412

## Appendice

### Curva sROC (*summary Receiver Operating Characteristic*)

Curva che rappresenta le performance di un test diagnostico, raccomandata per la valutazione di dati provenienti da meta-analisi. Indica la relazione tra il tasso di veri positivi e il tasso di falsi positivi del test a varie soglie.

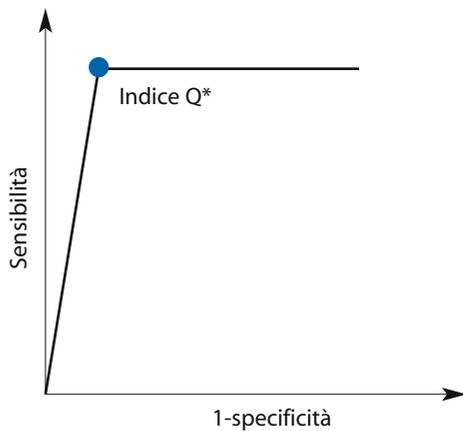
### Area Under the Curve (AUC) omogenea/esatta

Area che si calcola integrando la funzione sROC e

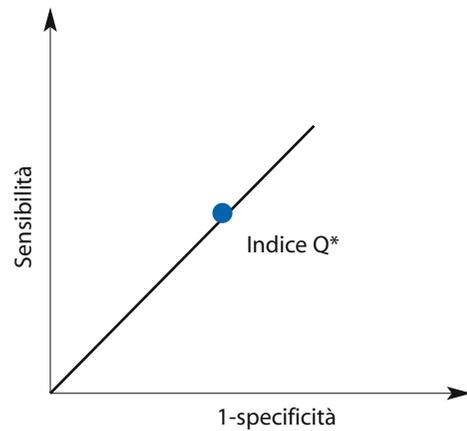
rappresenta l'area sottesa alla curva. Un test perfetto ha una  $AUC = 1$ . L'AUC omogenea è un'approssimazione dell'AUC esatta, più facile da calcolare.

### Indice $Q^*$

Punto più alto della curva sROC nel quale la sensibilità e la specificità sono uguali. Un indice  $Q^*$  prossimo a 1 indica un test con alta capacità di discriminazione; valori prossimi a 0,5 indicano un test con scarsa capacità di discriminazione.



Test con buona capacità di discriminazione



Test con scarsa capacità di discriminazione