

Il ruolo nello screening

Cesare Hassan, Perry Pickhardt, Sergio Morini

Introduzione

L'elevata incidenza e mortalità del cancro coloretta-
le (CCR), associate all'efficacia della polipectomia
endoscopica nel ridurre del 70-90% l'incidenza del
CCR e ad una maggiore sopravvivenza a 5 anni per
una diagnosi precoce di CCR, costituiscono il
razionale per una strategia di screening nella popo-
lazione generale [1, 2].

Rispetto alla medicina diagnostica, lo screening
pone dei problemi etici, organizzativi e di costi. La
prevenzione implica un intervento attivo del siste-
ma sanitario su persone asintomatiche laddove,
nella pratica clinica, è il paziente che, in seguito a
dei sintomi, ricerca l'attenzione delle strutture sani-
tarie. Per tale ragione, il rapporto tra benefici attesi
dall'intervento sanitario ed i rischi connessi al test
diagnostico dovrà essere molto più alto nella medi-
cina preventiva rispetto a quello nella medicina dia-
gnostica, in quanto è presumibile che la persona
malata sia disposta a rischiare, a parità di beneficio,
molto di più rispetto alla persona sana. Tale obietti-
vo è reso più difficile dalla dimostrazione che la
prevalenza di malattia nelle persone apparentemen-
te sane è nettamente inferiore rispetto a quella nelle
persone malate, minimizzando il beneficio atteso
dall'intervento sanitario. È facilmente prevedibile,
inoltre, che le eventuali complicanze dello scree-
ning ricadranno non solo su persone asintomatiche,
ma anche su soggetti non affetti dalla malattia
screenata. In tale ambito acquista particolare im-

portanza la relazione tra alcuni fattori di rischio
facilmente valutabili come l'età, il sesso ed un'e-
ventuale familiarità per patologia neoplastica del
colon ed il rischio di neoplasia coloretta-
le. Per esempio, si consiglia di cominciare lo screening del
CCR solo dopo i 50 anni, anticipandolo a 40 anni
nel caso di familiarità positiva.

La problematica organizzativa di uno screening
è similmente legata al passaggio da una medicina su
"malati" ad una su soggetti sani. Possiamo, per
esempio, aspettarci che non più del 5-10% della
popolazione superiore ai 50 anni richieda in un
qualche momento un esame del tratto digestivo in-
feriore per sintomi o segni specifici. Al contrario, la
percentuale di popolazione da sottoporre ad un test
preventivo è dell'ordine dell'80-90%, dovendo e-
scludere solo coloro che hanno importanti comorbi-
dità o età superiore agli 80 anni. Questo comporta
necessariamente una sostanziale pressione sull'at-
tuale macchina organizzativa, che è stata da sempre
tarata per le esigenze di una medicina clinica e non
preventiva. A questo proposito è stato ampiamente
dimostrato che il numero di centri endoscopici ne-
gli Stati Uniti è insufficiente a coprire la domanda
attesa negli anni immediatamente successivi all'in-
troduzione di un'eventuale campagna di screening,
richiedendo una notevole implementazione delle
strutture oggi esistenti [3].

Il passaggio da una medicina diagnostica ad una
di prevenzione pone inoltre problemi di costi. Benché
il costo medio di una qualsiasi procedura diagnostica
del colon sia in genere nettamente inferiore rispetto a

quello di una chirurgia per CCR, il risparmio legato alla prevenzione del CCR è in genere nettamente inferiore rispetto al costo complessivo di una campagna di screening, obbligando i vari sistemi sanitari ad investire una maggiore quantità di risorse. Tale necessità di risorse economiche e finanziarie entra in competizione con altre strategie diagnostiche o di prevenzione per lo stesso od altri apparati. È dunque chiaro che un qualsiasi programma di screening dovrà dimostrare di essere un investimento vantaggioso in termini di salute “prodotta”. Al fine di permettere una comparazione dei vari interventi sanitari, è stato arbitrariamente deciso che un costo superiore ai \$ 100.000-150.000 per anno di vita guadagnato rende una qualsiasi strategia inefficiente in un’ottica di costo-efficacia [4]. Inoltre, è largamente atteso che a parità di beneficio di due o più tecniche verrà scelta quella che appare economicamente meno gravosa. In tale ambito, si deve evidenziare come il rapporto complessivo tra costi ed efficacia in una qualsiasi strategia non dipende solo dal costo del test in questione, come la colonscopia o la colonscopia virtuale (CV), ma anche dai costi associati a tutti i singoli momenti decisionali implicati in quella strategia, ad esempio la soglia dimensionale delle lesioni polipoidi per inviare i pazienti alla colonscopia dopo CV.

Ruolo della colonscopia virtuale nello screening del cancro coloretale

La CV rappresenta oggi la strategia non invasiva potenzialmente più efficace nello screening del CCR. Benché non siano ancora disponibili studi che dimostrino la capacità della CV nel prevenire l’incidenza del CCR o la mortalità ad esso associata, la comparazione tra l’accuratezza della CV e quella della colonscopia per polipi clinicamente rilevanti rileva come la prima sia sostanzialmente superiore a quella delle altre tecniche non invasive. Assumendo, per esempio, una sensibilità della CV dell’80-90% per polipi ≥ 10 mm, tale tecnica apparirà nettamente più accurata del test del sangue occulto fecale che mostra un valore del 10-20% [5]. Similmente, la sensibilità della rettosigmoidoscopia flessibile, completata da colonscopia in tutti i casi in cui un adenoma è identificato nel retto-sigma, ha mostrato una variabilità tra il 30 ed il 70%, a causa di una diversa associazione tra neoplasia del colon sinistro e quella del colon destro tra maschi e femmine [6]. Da segnalare, inoltre, che la superiorità della CV rispetto agli altri test non invasivi è anche implicita nel razionale intrinseco delle varie tecniche. La CV, infatti, invia alla colonscopia i pazienti

che hanno evidenza di una lesione morfologica nel colon, mentre il test del sangue occulto fecale “scommette” su un’associazione tra sanguinamento della lesione e presenza della lesione stessa, e la rettosigmoidoscopia su una mal definita capacità delle lesioni neoplastiche del colon sinistro di predire la presenza di neoplasia del colon destro.

Un altro punto a favore della CV è rappresentato dalla sua alta sensibilità per cancro [7]. Nessuno screening ha come obiettivo l’annullamento della mortalità o incidenza di una malattia. Per questo, anche un numero relativamente alto di falsi negativi è sopportabile in un qualsiasi processo di prevenzione. Tuttavia, non tutti i falsi negativi hanno la stessa rilevanza clinica. Nel caso del CCR, per esempio, un falso negativo per un polipo benigno, per quanto biologicamente aggressivo (“avanzato”), implica per il paziente un rischio non superiore al 10% di avere un cancro del colon nei successivi 10 anni. Inoltre, tale lesione potrebbe essere identificata in una fase ancora benigna nel successivo esame di screening a 5 o 10 anni. Dal lato opposto, un falso negativo per cancro del colon assume un’enorme rilevanza a causa della veloce progressione di uno stadio precoce, associato ad una sopravvivenza del 70-95%, in uno stadio tardivo che ha una prognosi infausta nella maggior parte dei casi. L’elevata accuratezza della CV per carcinomi del colon, nettamente superiore rispetto a quella del test della ricerca di sangue occulto e della rettosigmoidoscopia, comporta il sostanziale vantaggio di minimizzare il pesante impatto dei falsi negativi per cancro sulla campagna di screening. Tale vantaggio è particolarmente importante nei soggetti più anziani (70-80 anni), in cui il beneficio atteso dall’identificazione precoce di un cancro è presumibilmente superiore a quello di una prevenzione della sequenza adenoma-carcinoma nei successivi 10 anni.

Tale superiorità della CV sugli altri test di screening non invasivi è indirettamente confermata dai modelli di simulazione computerizzata [8]. Tali modelli hanno sempre avuto un ruolo preminente nel valutare l’efficacia dello screening del CCR per la loro capacità di proiettare l’individuazione di end-point intermedi, come i polipi adenomatosi, sull’incidenza e mortalità del CCR. Da tali modelli appare univocamente la capacità della CV di prevenire il 60-80% dei cancri, contro il 30-50% della rettoscopia, laddove il test del sangue occulto si associa solo ad un down-staging di cancri già presenti, ma non alla loro prevenzione.

Di notevole interesse appare il confronto tra CV e colonscopia. La colonscopia, infatti, è un esame molto accurato per l’identificazione di polipi e car-

cinomi, ed il suo uso è stato associato a sostanziali riduzioni del rischio di CCR. Il rischio di complianze della colonscopia, benché presente, appare principalmente correlato con la parte operativa, cioè la rimozione dei polipi, da cui comunque il soggetto può aspettarsi un beneficio. Per tale ragione, la classe medica, ed in particolare i gastroenterologi, ritiene la colonscopia un esame altamente efficace per la prevenzione del CCR. Tale consapevolezza è stata ulteriormente rafforzata dal confronto diretto tra colonscopia e rettosigmoidoscopia, e da studi di fattibilità di tale screening in ospedali militari americani [6].

Tuttavia, a distanza di più di 10 anni dalla validazione della colonscopia come metodica di prevenzione, l'impressione generale è di una bassa compliance da parte della popolazione. Sondaggi telefonici condotti negli Stati Uniti indicano che non più del 5-10% della popolazione si è sottoposto ad una colonscopia nei 5 anni precedenti [9]. Similmente, in Italia uno studio multicentrico randomizzato su screening con sangue occulto fecale o colonscopia, coordinato dal prof. Crespi (dati non pubblicati), è stato prematuramente chiuso per la bassa compliance dei pazienti randomizzati a colonscopia (5-15%). Tali livelli di compliance appaiono assolutamente inaccettabili se comparati con quelli della mammografia e del dosaggio del PSA (Prostate Specific Antigen, Antigene Prostatico Specifico,) per la ricerca del cancro della prostata, nettamente superiori al 70%. La discrepanza è tanto più grave se pensiamo alla modesta efficacia di questi programmi di screening rispetto a quelli del colon. Purtroppo, è innegabile che livelli eccessivamente bassi di compliance pregiudicano severamente la validità di una strategia di screening. Se per esempio ammettiamo che l'efficacia della colonscopia nel prevenire l'incidenza del CCR è del 70%, una compliance del 10% significherebbe una prevenzione di un solo 7%. È chiaro, dunque, che ad un test non invasivo si richiede non tanto di raggiungere la sensibilità della colonscopia per questa o quella lesione, quanto di migliorare la compliance complessiva dello screening del CCR.

Potenzialmente, la CV è un esame adatto a migliorare la compliance di un programma di screening. A differenza della colonscopia, la CV non è percepita dai medici referenti e dalla popolazione come un esame invasivo o doloroso e comporta una drammatica riduzione del rischio di complianze, che è di particolare importanza quando si propone un test medico ad una persona asintomatica. Potrebbe, in un prossimo futuro, giovare della diffusione di una tecnica senza preparazione che, riducendo il

fastidio derivante dall'uso di farmaci lassativi, può migliorare sensibilmente la percezione dell'opinione pubblica per lo screening del CCR. Purtroppo, non esistono ancora studi che abbiano comparato la compliance attesa con un programma di CV rispetto ad uno di colonscopia; tuttavia, il progressivo aumento del numero di esami per anno negli Stati Uniti e l'evidenza della saturazione delle liste d'attesa in molti centri europei rafforza l'idea che la CV sia ben accettata dalla popolazione. Similmente alla colonscopia, la fattibilità di effettuare uno screening con CV su larga scala è stata dimostrata in due recenti articoli sul "New England Journal of Medicine" che hanno tra l'altro evidenziato una sensibilità per lesioni clinicamente rilevanti sovrapponibile a quella della colonscopia [10, 11].

Screening con colonscopia virtuale e polipi

Accanto alla considerevole importanza che la compliance gioca nella prevenzione del CCR, un programma di screening con CV deve affrontare numerose problematiche. È indubbio, infatti, che la prevenzione del CCR è legata principalmente all'identificazione di polipi del colon. È dunque naturale esigere dalla CV un'adeguata sensibilità per tali lesioni. Dal lato opposto, è anche vero che la prevalenza di polipi nella popolazione sfiora il 40%. Pur ammettendo una specificità del 100% per i polipi del colon, inviare il 40% dei pazienti sottoposti a CV ad una successiva colonscopia appare eccessivamente gravoso, andando a ridurre pesantemente la non invasività della strategia di prevenzione. Se poi aggiungiamo l'evidenza che la specificità è tanto più bassa quanto più piccolo è il polipo target della CV, si rischierebbe di avere un numero esagerato di falsi positivi che dovrebbero inutilmente sottoporsi ad un esame invasivo.

Si pone dunque il problema se tutti i polipi debbano essere indistintamente il target di uno screening con CV. In realtà, l'evidenza che una prevalenza di polipi adenomatosi del 30% a 60 anni si proietta su un rischio di cancro a 10 anni dell'1,4% suggerisce che solo una piccola percentuale di polipi cancerizza in tale lasso di tempo. Non sorprende che, in tempi ben antecedenti all'introduzione della CV, fosse stata già largamente accettata una classificazione dei polipi in due categorie: "avanzati" e "non avanzati". Tale differenziazione poggia sull'evidenza che alcune caratteristiche morfologiche e istologiche dei polipi adenomatosi sono predittive di una più probabile cancerizzazione del polipo stesso. La più importante evidenza in tale contesto nasce da uno studio radio-

logico pre-endoscopico, che ha seguito con periodici esami radiologici una coorte di pazienti con evidenza, ad un clisma opaco, di un polipo ≥ 10 mm [12]. I pazienti nei quali tali polipi aumentavano di dimensioni venivano poi inviati a resezione endoscopica o chirurgica della lesione. Con questa metodologia, Stryker ha dimostrato che il rischio cumulativo di CCR di pazienti con polipi ≥ 10 mm a 20 anni è del 24%, risultato nettamente superiore al 3% atteso nella popolazione generale secondo i dati del sistema di registri americani (SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results program). Successivamente, Vogelstein ha dimostrato l'associazione tra dimensioni superiori a 10 mm e l'accumulo delle mutazioni genetiche implicate nella cancerogenesi coloretale [13]. Per tali evidenze, tutti i polipi adenomatosi di dimensione uguale o superiore a 10 mm sono definiti "avanzati", indipendentemente dal grado di displasia o di componente villosa. Tale definizione, che si basa puramente sulla dimensione della lesione, appare di particolare rilevanza in quanto dimostra che ben prima dell'avvento della CV i gastroenterologi avevano accettato una soglia dimensionale per classificare l'aggressività biologica di una lesione precancerosa.

Benché i polipi ≥ 10 mm costituiscano la maggior parte di tutti i polipi "avanzati", una dimensione inferiore a tale soglia non esclude la possibilità di un comportamento aggressivo del polipo. Infatti, la presenza di un grado di displasia moderato-severo (displasia di alto grado) o di una componente villosa superiore al 25% della superficie del polipo è sufficiente per definire un polipo < 10 mm "avanzato". In epoca pre-colonscopia è stato dimostrato, infatti, che la resezione incompleta di polipi sessili del retto con displasia di alto grado comportava un rischio di successivo cancro 5 volte superiore rispetto ai polipi con displasia di basso grado [14]. È stato ampiamente dimostrato, inoltre, che nei residui adenomatosi di carcinomi escissi chirurgicamente displasia di alto grado ed architettura villosa sono pressoché sempre presenti. Da segnalare, infine, che pazienti con polipi "avanzati" hanno un rischio di neoplasia coloretale al follow-up aumentato rispetto a quello di soggetti con polipi "non avanzati" [14]. Identificare dunque tali soggetti non è solo importante per ridurre il rischio di cancro legato al polipo biologicamente aggressivo, ma anche per pianificare un più intensivo regime di follow-up.

Dal lato opposto, non abbiamo a disposizione studi endoscopici sulla storia naturale dei polipi "non avanzati" a causa della difficoltà d'identificarli con prelievo biotico e delle problematiche etiche correlate con la non asportazione di tali le-

sioni. In tale ambito, acquistano particolare importanza due studi endoscopici che hanno seguito per 3 e 2 anni 253 e 194 polipi inferiori rispettivamente a 5 e 10 mm, indipendentemente dall'istologia iniziale [15, 16]. Tali studi non hanno mostrato l'insorgenza di alcun carcinoma nei polipi ≤ 5 mm, mentre un 1% di cancerizzazione è stato dimostrato per i polipi di 6-9 mm.

Polipi ≤ 5 mm

Se tali studi dimostrano in modo inequivocabile la maggiore aggressività biologica dei polipi "avanzati" rispetto a quelli "non avanzati", essi non risolvono, tuttavia, una problematica centrale nello screening con CV. A differenza dell'endoscopia, infatti, la CV non può classificare i polipi in funzione dell'istologia, bensì in funzione della dimensione. Il problema chiave, dunque, è la possibilità di predire con ragionevole certezza una diagnosi istologica con la semplice misurazione del polipo. Al fine di esplicitare le implicazioni cliniche dell'assunzione di una soglia a 6 o 9 mm per la selezione dei pazienti da inviare a colonscopia, abbiamo condotto una semplice simulazione [17]. A partire da una popolazione studiata sia con CV che con colonscopia, abbiamo calcolato la prevalenza relativa di polipi "avanzati" in tre classi di dimensioni: 1) polipi ≤ 5 mm; 2) polipi di 6-9 mm; 3) polipi ≥ 10 mm (Fig. 13.1). Tale prevalenza dipende non solo dal rapporto tra adenomi "avanzati" e adenomi "non avanzati", ma anche dal rapporto tra polipi adenomatosi e polipi non adenomatosi (per esempio iperplastici). Nella popolazione oggetto dello studio, la prevalenza di adenomi "avanzati" nei polipi < 6 mm è sembrata dello 0,09%, nei polipi di 6-9 mm dello 0,5%, mentre nei polipi ≥ 10 mm è risultata del 3,9%. In definitiva, solo il 2% delle neoplasie avanzate si localizza in polipi piccoli (≤ 5 mm), e solo il 13% in polipi < 10 mm. Da notare, tuttavia, che tali prevalenze si riferiscono ad una realtà endoscopica, non radiologica. Per convertire questi dati alla realtà radiologica, bisogna ricordare che l'immagine alla CV di un polipo non è meramente riconducibile al polipo reale, bensì ne costituisce un'approssimazione che dipenderà in ultima analisi dalla sensibilità e specificità della metodica per quella lesione. Se, per esempio, il numero di polipi < 6 mm da asportare in sede endoscopica per identificare una lesione "avanzata" è di 346, il numero di pazienti con evidenza di una lesione delle stesse dimensioni alla CV, da inviare alla colonscopia per trovare un adenoma avanzato, è di 562, cioè quasi il doppio. Da segnalare, in tale contesto, che si defini-

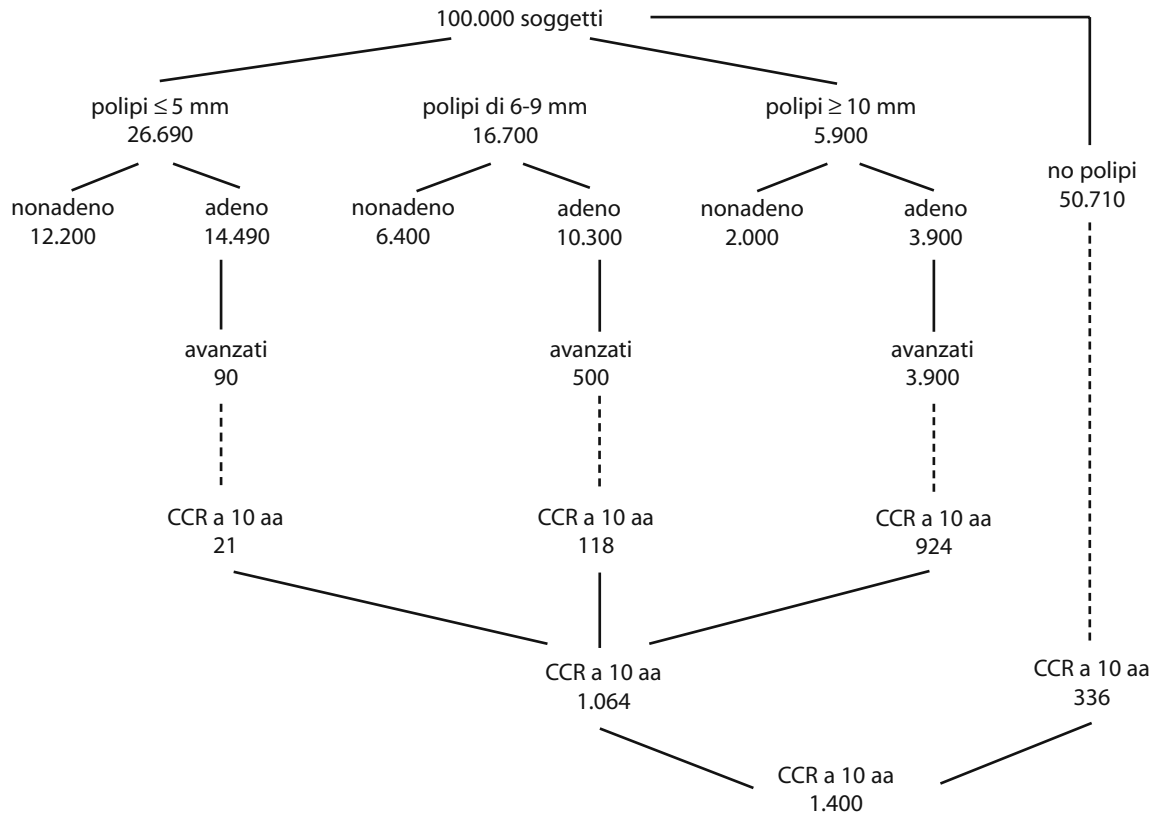


Fig. 13.1. Proiezione della prevalenza relativa di polipi nella popolazione generale sul rischio di cancro coloretale a 10 anni (adattato da [17])

sce in genere efficiente un uso della colonscopia che conduce all'identificazione di un polipo "avanzato" ogni 10-20 pazienti.

Al fine di convertire ulteriormente queste evidenze in un messaggio clinico, abbiamo proiettato tali prevalenze relative sul rischio atteso di CCR a 10 anni. Se, infatti, è presumibile che la maggior parte di cancri provenga dagli adenomi "avanzati", l'importanza delle varie classi di polipi può essere misurata in funzione della loro partecipazione a tale rischio. Con questa metodologia abbiamo potuto stimare che il rischio di cancro a 10 anni legato ad

un polipo < 6 mm, identificato alla CV, è solo dello 0,08% (Tabella 13.1). Tale rischio è da considerarsi marginale per due ordini di considerazioni: primo, esso costituisce meno del 10% del rischio iniziale pre-screening (1,4%); secondo, esso non costituisce il rischio residuo assoluto di CCR per quel paziente, bensì solo un aggiuntivo a quello di base, dovuto all'incapacità di una qualsiasi tecnica di screening di comprimere l'incidenza di CCR oltre il 70-80%. Se ammettiamo, per esempio, che il rischio di CCR a 10 anni si riduce del 69,4%, (da 1,4% a 0,43%) dopo una CV negativa, l'identificazione di un polipo < 6 mm alla CV comporterà una minima riduzione di tale efficacia al 69,36% (da 1,4% a 0,52%). In altri termini, al fine di prevenire un caso di cancro del colon bisognerebbe eseguire più di 2.300 colonscopie dopo identificazione di un polipo < 6 mm alla CV, mentre se ne dovrebbero eseguire solo 297 e 10,7 dopo diagnosi di una lesione di rispettivamente 6-9 mm o ≥ 10 mm. L'inefficienza di una colonscopia post-CV per un polipo < 6 mm è rafforzata da analisi di costo-effi-

Tabella 13.1 Prevalenza di adenomi e di adenomi "avanzati" secondo la dimensione dei polipi [17]

Categoria dei polipi	≤ 5 mm	di 6-9 mm	≥ 10 mm
Adenomi "avanzati"	0,08%	0,5%	3,9%
Adenomi "non avanzati"	14,4%	9,8%	-
Polipi non adenomatosi	12,2%	6,4%	2,0%
Totale	26,7%	16,7%	5,9%

caia. Per esempio, se inviare a polipectomia un paziente con un polipo > 10 mm alla CV determina un risparmio di \$ 150 per ogni soggetto screenato, laddove inviare un paziente con un polipo di 6-9 mm richiede un investimento di \$ 59.000 per anno di vita salvato (dunque inferiore al limite ammesso di \$ 100.000 per anno di vita salvato), inviare un paziente con un polipo < 6 mm richiede una spesa superiore ai \$ 400.000 per anno di vita salvato.

Tale analisi decisionale non dev'essere considerata come un giudizio teorico sull'aggressività biologica dei polipi piccoli, quanto una valutazione dell'impatto di una soglia di 6 mm sulla fattibilità di uno screening con CV. In altri termini, questi dati mostrano che la CV non è una strategia di screening adatta all'identificazione di polipi "avanzati" < 6 mm; piuttosto è tremendamente efficace e costo-efficace nella diagnosi di quelli ≥ 6 mm che ne costituiscono la stragrande maggioranza. È chiaro che, se in teoria avessimo una tecnica largamente accettata dalla popolazione che fosse capace d'identificare e rimuovere tutti i polipi "avanzati", indipendentemente dalle loro dimensioni, questa metodica dovrebbe avere un'ovvia priorità. In assenza di tale tecnica, tuttavia, si deve necessariamente convenire che l'identificazione e l'asportazione di lesioni > 6 mm, specialmente se ≥ 10 mm, sono assolutamente prioritarie rispetto a quelle di polipi < 6 mm. La validità di queste argomentazioni è supportata dall'evidenza che gli stessi gastroenterologi hanno adottato una soglia di 6 mm per l'invio alla colonscopia di pazienti sottoposti a screening con la capsula endoscopica del colon (tecnica in via di sperimentazione) [18]. Potrebbe essere utile, in un prossimo futuro, identificare dei fattori predittivi di neoplasia avanzata in polipi < 10 mm. Se, per esempio, si dimostrasse che l'età, la familiarità o il sesso fossero associati ad una maggiore prevalenza, si potrebbe "personalizzare" la soglia od anche sconsigliare in prima istanza una tecnica che non è efficiente nell'identificare tale lesioni.

Polipi di 6-9 mm

Più controversa è la gestione dei polipi di 6-9 mm identificati alla CV. Se da un lato c'è un generale accordo che tali lesioni non possono essere ignorate per il rischio d'istologia avanzata o anche di cancro, dal lato opposto non ce n'è uno complessivo su come trattarli. Le principali ipotesi sono due: 1) polipectomia immediata; 2) follow-up con CV a 2-3 anni. Nella prima, il numero di polipi da rimuovere per identificare un caso di neoplasia avanzata è di 71, circa 3 volte più alto rispetto a quel-

lo della colonscopia di screening. Inoltre, è stato stimato che la prevalenza di cancro sia solo dello 0,2%. Poiché la crescita del polipo sembra un carattere costante della progressione maligna dello stesso (è raro identificare un cancro inferiore ai 2-3 cm), è stato proposto di ripetere una nuova CV dopo 2-3 anni e di sottoporre a colonscopia solo quella piccola percentuale di pazienti (probabilmente < 1%) in cui si è verificata un'effettiva crescita del polipo.

Un primo modello decisionale del gruppo di Hur ha mostrato che è preferibile la polipectomia immediata, in quanto il follow-up di un polipo di 6-9 mm determinerebbe, secondo la sua simulazione, un rischio aggiuntivo di morte correlata al cancro coloretale dello 0,07% in 3 anni [19]. In tale modello, tuttavia, è stata assunta una velocità di progressione da polipo "non avanzato" ad "avanzato" nettamente superiore a quella solitamente utilizzata. Di particolare importanza appare, in questo contesto, una prima esperienza del gruppo di Pickhardt, in cui una nuova CV dopo 2 anni, dalla diagnosi di 128 polipi di 6-9 mm, ha dimostrato un'effettiva crescita solo del 10% [20]. La percentuale relativamente alta di neoplasia avanzata (6%) lascia supporre che tale protocollo possa essere efficace ed efficiente nella selezione dei pazienti per una successiva polipectomia endoscopica. Da segnalare, inoltre, che l'adozione di una soglia per la polipectomia a 10 mm con follow-up per le lesioni di 6-9 mm permetterebbe di minimizzare la percentuale di colonscopie successive alla CV a meno del 10%.

Polipi ≥ 10 mm

Non c'è alcun dubbio, invece, sull'importanza dominante dei polipi ≥ 10 mm nello screening del CCR. Per tale ragione, è doveroso che le varie opzioni si confrontino e tentino di perfezionarsi in relazione a tali lesioni. Nel caso della colonscopia, per esempio, è stato di recente sollevato il problema della qualità dell'esame. È stato dimostrato, infatti, che un tempo d'uscita superiore ai 6 minuti è associato a una più alta sensibilità per lesioni avanzate, laddove accuratezze inferiori al 30% sono state riportate quando tale condizione non veniva soddisfatta [21]. Allo stesso modo, nel Regno Unito, è stata dimostrata l'incapacità degli endoscopisti di arrivare al cieco nel 30-40% dei casi, sollevando dubbi di fattibilità di uno screening endoscopico sul territorio [22].

Un altro problema della colonscopia è la preparazione. Nel National Polyp Study [2], uno studio di coorte sul follow-up post-polipectomia, circa il 14%

dei pazienti ha eseguito due o più esami per una preparazione inadeguata. Ad 1 anno, in nessuno dei 500 pazienti sottoposti a follow up colonscopico è stato identificato un cancro [2]. Al contrario, in studi analoghi di chemio-prevenzione è stato costantemente riportato un tasso di cancri mancati al primo esame dello 0,3-0,4%, suggerendo che la preparazione e l'alta qualità della colonscopia nell'ambito di studi altamente qualificati non è facilmente ripetibile in altri contesti [23]. La realtà della CV sembra tutto sommato analoga, tenendo anche conto del fatto che è stata introdotta da molto meno tempo dell'endoscopia e dunque è presumibile che la curva di apprendimento sia in media molto più breve. Le sensibilità eccessivamente basse per lesioni > 10 mm, riportate in alcuni studi multicentrici [24] con i quali contrastano i soddisfacenti risultati della CV in numerose altre pubblicazioni [10, 11], pone il problema della qualità nello screening del CCR con CV. Riuscire ad identificare i fattori che si associano a risultati inadeguati, siano essi dovuti all'apparecchiatura oppure al radiologo, è di assoluta importanza per una diffusione sul territorio di tale procedura. In tale ambito, l'utilizzo dei sistemi di ausilio alla diagnosi (CAD, Computer-Aided Detection) può giocare un ruolo importante grazie alla sua capacità di aumentare in maniera sensibile l'accuratezza di lettori inesperti e ridurre la variabilità inter-osservatore [25].

Un ulteriore vantaggio della CV rispetto alla colonscopia potrebbe essere rappresentato dalla possibilità di effettuare l'esame con preparazione intestinale ridotta, o addirittura assente, marcando le feci con idonei mezzi di contrasto atti a permettere la differenziazione tra residui fecali e vere lesioni del colon [26]. Tale esame sarebbe la migliore alternativa per i soggetti che non riescono a sopportare la preparazione per l'esame endoscopico.

Fattibilità ed organizzazione di uno screening con CV

La CV, in definitiva, risponde in maniera soddisfacente ai requisiti necessari per lo screening del CCR e si pone come la seconda tecnica più accurata dopo la colonscopia. Questo, tuttavia, non implica che ci siano risorse e strutture adeguate per uno screening di massa. A differenza dell'endoscopia, che è per sua natura dedita solo all'apparato gastrointestinale, le apparecchiature TC sono utilizzate virtualmente per qualsiasi organo e, dunque, sono sottoposte ad una notevole pressione multispecialistica.

Un programma di prevenzione può essere generalmente organizzato in due fasi: una prima, in cui si

convocano tutti i soggetti non screenati per l'esame iniziale, ed una seconda, in cui si richiamano ogni 5 o 10 anni i soggetti screenati per un nuovo test.

L'evidenza che la massima parte della popolazione, specie quella europea, non sia mai stata sottoposta ad una prevenzione adeguata del CCR fa sì che la domanda attesa nella prima fase sia notevole. È stato stimato, negli Stati Uniti, che la capacità endoscopica attuale non soddisfa la domanda di una prima fase d'implementazione dello screening con la colonscopia. Al fine di valutare la situazione con la CV, abbiamo condotto due simulazioni simili per gli Stati Uniti e per l'Europa [27, 28].

È stato stimato che nella fase iniziale ("start-up") circa 37 milioni di americani devono essere screenati con CV in 10 anni, simulando una compliance progressivamente crescente dal 40 al 60%.

Assumendo un numero di TC multistrato progressivamente crescente da 7.000 a 11.000, in questo stesso periodo negli Stati Uniti, il numero di esami da eseguire in ognuno di questi centri per soddisfare la sopracitata richiesta è dell'ordine di 2 CV/die. Tale numero rimane poi costante nella fase di mantenimento (ripetizione della CV ogni 5 anni) [28].

Simulando una compliance lievemente inferiore, il numero di cittadini da sottoporre a screening, in Europa, appare di circa 29 milioni. Ipotizzando una disponibilità di circa 3.500 TC, il numero di esami da eseguire ogni giorno durante la fase iniziale sarebbe di 6-7 CV/die, mentre durante la fase di mantenimento (CV ripetuta ogni 10 anni) di 4-5 CV/die [28].

Da tali dati emerge una sostanziale differenza tra Stati Uniti ed Europa. Grazie ad un maggior numero di apparecchiature – pressoché il doppio – gli Stati Uniti possono implementare fin da subito una politica di screening con CV rivolta alla popolazione generale, mentre in Europa tale politica implicherebbe investimenti massicci per non determinare un'insostenibile pressione sui centri esistenti.

Tenendo presente, comunque, che una qualsiasi politica di prevenzione implicherebbe uno sforzo immane per qualunque specialità, sia essa endoscopica che radiologica, è stato proposto di razionalizzare l'accesso alle varie metodiche. L'evidenza, infatti, secondo cui il rischio di CCR e di neoplasia avanzata nella popolazione può essere facilmente stratificato a seconda di età, sesso e storia familiare per patologia neoplastica coloretale ha portato alla proposta di classificare i pazienti, in base all'entità di tale rischio, in due categorie, inviando a colonscopia quelli a più alta probabilità di lesioni avanzate ed a CV quelli con minore probabilità.

Nello specifico, Lin ha dimostrato che, restringendo l'accesso alla CV solo ai soggetti di sesso

femminile di età inferiore ai 60 anni oppure ai maschi di età inferiore ai 55 anni senza storia familiare, il numero di esami sarebbe ridotto di circa il 60%, preservando un'alta sensibilità per le neoplasie avanzate (circa il 91%) [29].

Un altro problema organizzativo di notevole importanza per i soggetti da sottoporre a screening è quello di coordinare i centri di radiologia con quelli di endoscopia. Se, infatti, tali soggetti devono perdere due giorni di lavoro per lo screening con CV (uno per la preparazione e uno per l'esame), sarebbe auspicabile non doverne perdere altri per eseguire l'eventuale colonscopia di completamento. Questo è particolarmente vero se il paziente ha eseguito una preparazione compatibile con entrambi gli esami, anche per evitare il fastidio – non lieve – di una doppia preparazione.

Un ulteriore utilizzo dello screening con CV potrebbe essere quello di aggiungerlo al cosiddetto “whole-body CT screening”. È stato, infatti, autorevolmente dimostrato che un esame TC di torace, addome e pelvi è sostanzialmente inefficace nel ridurre la mortalità per cancro in generale, aggiungendo solo 6 giorni all'aspettativa di vita di un uomo di 55 anni [30]. Tale scarso risultato è stato correlato con l'incapacità del down-staging dei cancri extracolici di migliorare sensibilmente la prognosi di tali malattie. Come già più volte detto, la prevenzione del CCR offre l'opportunità non tanto della diagnosi precoce di un cancro già sviluppato, quanto di prevenire la maggior parte dei CCR, incrementando sensibilmente l'aspettativa di vita di questi soggetti.

Basandoci su questo razionale, abbiamo simulato l'efficacia dell'aggiunta di una CV ad uno studio whole-body CT, dimostrando che tale aggiunta risulta in un aumento di più del 100% della semplice efficacia dell'esame whole-body CT. Poiché possiamo presumere che la maggior parte dei pazienti che si sottopongono a whole-body CT non si sia mai sottoposta ad un esame di screening del colon con colonscopia o CV e che tali pazienti siano particolarmente motivati – in quanto suddetti esami si eseguono principalmente per escludere la presenza di una neoplasia – l'aggiunta della CV potrebbe costituire un'opportunità insostituibile per un'adeguata prevenzione del CCR in questi soggetti.

Rischi associati ad uno screening con CV

I test di screening, rivolgendosi ad una popolazione apparentemente sana, dovrebbero in teoria essere assolutamente sicuri. Dal lato opposto, è anche vero che, come nessuno screening può annullare

l'incidenza o mortalità di una malattia, nessun test può definirsi completamente scevro di complicanze. Minimizzare il rischio di complicanze, più che eliminarlo, è dunque l'obiettivo perseguibile non solo nella prevenzione del CCR, ma anche del cancro di altri organi, come mammella, prostata o polmone.

Il più semplice accorgimento al fine di minimizzare tale rischio è, ovviamente, quello di non sottoporre a screening persone che da tali procedure non ne trarrebbero alcun vantaggio. È il caso, per esempio, dei soggetti che hanno importanti comorbidità, fattori di rischio per eventuali polipectomie endoscopiche o resezioni chirurgiche, oppure persone di età superiore agli 80 anni.

Nel caso dello screening del CCR, è indubbio che la CV appare come un test altamente sicuro. A differenza della colonscopia, in cui è stato accertato un tasso di mortalità per complicanze dello 0,006%, non è mai stato riportato alcun caso di mortalità dopo CV. Similmente, il rischio di perforazione legato alla semplice procedura diagnostica è circa 100 volte superiore con la colonscopia (0,06%) [32] che con la CV (0,0005%) [33] (vedi Capitolo 6). L'ulteriore vantaggio della CV è quello di poter selezionare i pazienti per polipectomia. L'asportazione dei polipi all'endoscopia, infatti, determina un rischio di sanguinamento e perforazione rispettivamente dello 0,48% e dello 0,11% [32]. L'adozione di una soglia a 6 mm determina una riduzione del 50-70% di tale rischio di complicanze rispetto ad un programma di screening con colonscopia [34].

Tuttavia si potrebbe obiettare che la CV è una tecnica di screening potenzialmente pericolosa per il rischio di cancro indotto da radiazioni ionizzanti (vedi Capitolo 5). Pur ricordando che le stime di tale rischio sono puramente teoriche, perché non dimostrabili clinicamente per l'esiguità del rischio stesso, abbiamo recentemente dimostrato, con un modello di simulazione, che il numero di decessi potenzialmente riferibile all'effetto cancerogeno da radiazioni ionizzanti è nettamente inferiore al rischio di mortalità da colonscopia in una strategia endoscopica. Inoltre, la mortalità associata a tali rischi, sia radiologici che endoscopici, è virtualmente insignificante rispetto alla corposa entità dell'abbattimento di mortalità da CCR [31].

Costi e costo-efficacia dello screening con CV

In assenza di un programma di screening, la società è comunque chiamata a spendere una notevole quantità di risorse economiche e finanziarie per il

trattamento dei casi di CCR incidenti ogni anno, e per il follow-up di quelli prevalenti. Prevenzioni efficaci del CCR, evitando costosi trattamenti chirurgici e chemioterapici, permettono una considerevole riduzione di tale spesa, consentendo un importante risparmio di risorse. È da notare come tale punto comporti un netto vantaggio dei programmi di prevenzione del CCR rispetto a quelli del cancro della mammella o della prostata, nei quali il downstaging di lesioni già cancerizzate è paradossalmente associato ad una maggiore anziché ad una minore spesa per trattamenti chirurgici ed oncologici.

Dal lato opposto, tale risparmio è ovviamente compensato dai costi legati all'utilizzo di tecnologie avanzate e sofisticate, come la CV o la video-endoscopia, che, per quanto abbiano un costo generalmente accettabile – al massimo \$ 1.000 per esame – vengono offerte ad ampie parti della popolazione generale, determinando una spesa rilevante. È tuttavia interessante notare come il rapporto tra risparmio generato dalla prevenzione del CCR e spesa per esami di screening differisca fortemente tra Stati Uniti ed Europa. Per esempio, in una recente simulazione italiana, è stato dimostrato come una strategia di screening con CV determini un risparmio di costi non solo per l'alta prevenzione di CCR generata, ma specialmente per il basso costo della CV in Italia [35]. Negli Stati Uniti, al contrario, il prezzo di una qualsiasi procedura diagnostica od operativa, sia essa endoscopica, radiologica o chirurgica, è circa 10 volte più alto. Per tale ragione, quegli stessi programmi di screening che da noi generano un risparmio, negli Stati Uniti determinano un incremento di spesa rispetto ad una politica di nessuno screening. Tuttavia, come già detto, un incremento di spesa è accettabile finché il costo per anno di vita salvato è inferiore a \$ 100.000.

Almeno quattro modelli di simulazione hanno valutato il rapporto costo-efficacia della CV rispetto a nessuno screening [36-39]. Come mostrato nella Tabella 13.2, in tutti i casi tale rapporto oscillava

Tabella 13.2 Rapporto costo-efficacia (ICER, \$) della colonoscopia virtuale rispetto a nessuno screening

Autore	ICER, \$
Sonnenberg A	11.484
Vijan S	8.150
Ladabaum U	26.600
Hassan C	12.025

tra \$ 8.000 e \$ 13.000. Tale evidenza è importante in quanto mostra che in assoluto lo screening con CV è un investimento vantaggioso per la società. Il che significa che per coloro che non sono potenzialmente complianti con altre tecniche di screening, la CV è comunque una strategia migliore rispetto a nessuno screening.

Più complesso è il rapporto relativo tra CV e colonoscopia. I risultati fin qui emersi sono controversi, dal momento che alcuni modelli mostrano un lieve vantaggio per la colonoscopia ed altri per la CV. Tutti i modelli sono comunque concordi nell'indicare la precipua importanza di tre fattori in questa relazione: la sensibilità della CV per polipi > 6-10 mm, il costo relativo della CV rispetto alla colonoscopia e la compliance della popolazione alle differenti opzioni.

È chiaro, in conclusione, che un test non invasivo non sarà mai una risorsa vantaggiosa per la società se andrà a sottrarre alla colonoscopia soggetti che potenzialmente si sottoporrebbero a questo esame. Infatti, per quanto una metodica non invasiva risulti accurata, non avrà mai la stessa sensibilità della colonoscopia, determinando inoltre un'inutile duplicazione dell'esame. Al contrario, una tecnica non invasiva sarà tanto più vantaggiosa quanto più sarà in grado di convincere soggetti che non vogliono sottoporsi alla colonoscopia ad utilizzare un test non invasivo, per poi inviare solo quelli positivi ad una colonoscopia operativa e non più diagnostica.

Bibliografia

- Boyle P, Ferlay J (2005) Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 16:481-8
- 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* 329:1977-81
- Seeff LC, Manninen DL, Dong FB et al (2004) Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States? *Gastroenterology* 127:1661-9
- Tengs TO, Wallace A (2000) One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 38:583-637
- Towler B, Irwig L, Glasziou P et al (1998) A systema-

- tic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 317:559-565
6. Schoenfeld P, Cash B, Flood A et al (2005) Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 352:2061-8
 7. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL (2005) Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 142:635-650
 8. Pignone M, Saha S, Hoerger T et al (2002) Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137:96-104
 9. Hur C, Gazelle GS, Zalis ME et al (2004) An analysis of the potential impact of computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) on colonoscopy demand. *Gastroenterology* 127:1312-21
 10. 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
 11. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ et al (2007) CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 357:1403-12
 12. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al (1987) Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 93:1009-1013
 13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525-32
 14. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J (1992) Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 326:658-662
 15. Hoff G, Foerster A, Vatn MH et al (1986) Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 21:853-862
 16. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN et al (1996) Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 39:449-56
 17. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A et al (2008) Small and diminutive polyps detected at screening CT colonography: a decision analysis for referral to colonoscopy. *AJR* 190:136-44
 18. Hassan C, Zullo A, Winn S et al (2008) Cost-effectiveness of capsule endoscopy for colorectal cancer screening. *Endoscopy* PMID 18302080
 19. Hur C, Chung DC, Schoen RE et al (2007) The management of small polyps found by virtual colonoscopy: results of a decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:237-44
 20. Pickhardt PJ, Kim BK, Cash BD et al (2008) The natural history of small polyps at CT colonography. Presented at the Annual meeting for the Society of Gastrointestinal Radiologists, Rancho Mirage, Ca, Feb 17-22
 21. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS et al (2006) Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 355:2533-41
 22. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C et al (2004) A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 53:277-83
 23. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al (2006) Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 355:873-84
 24. 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* 291:1713-19
 25. Mang T, Peloschek P, Plank C et al (2007) Effect of computer-aided detection as a second reader in multi-detector-row CT colonography. *Eur Radiol* 17:2598-607
 26. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C et al Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004 127:1300-11
 27. Hassan C, Laghi A, Pickhardt PJ et al (2007) Projected impact of colorectal cancer screening with CT colonography on current radiological capacity in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 27:366-74
 28. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A et al (2008) Is there sufficient MDCT capacity to provide colorectal cancer screening with CT colonography for the US population? *AJR Am J Roentgenol* 190:1044-9
 29. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB et al (2006) Risk stratification for colon neoplasia: screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography. *Gastroenterology* 131:1011-9
 30. Beinfeld MT, Wittenberg E, Gazelle GS (2005) Cost-effectiveness of whole-body CT screening. *Radiology* 234:415-22
 31. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A et al (2008) CT colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 168:696-705
 32. Levin TR, Zhao W, Conell C et al (2006) Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 145:880-6
 33. Pickhardt PJ (2006) Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 239:313-6
 34. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A et al (2007) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer* 109:2213-21
 35. Hassan C, Zullo A, Laghi A et al (2007) Colon cancer prevention in Italy: cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Dig Liver Dis* 39:242-50
 36. Ladabaum U, Song K (2005) Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. *Gastroenterology* 129:1151-62

37. Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P (1999) Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 94:2268-2274
38. Vijan S, Hwang I, Inadomi J et al (2007) The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 102:380-90
39. Heitman SJ, Manns BJ, Hilsden RJ et al (2005) Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *CMAJ* 173:877-81