

Screening del tumore del colon-retto

Data di inserimento 29/11/2021

Anno 2015

Domanda di ricerca Lo screening per la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore colon-retto è appropriato*?
*La misura dell'appropriatezza comprende l'efficacia, il rapporto rischi/benefici, la selezione della popolazione target e la scelta dell'intervallo di screening.

- **Efficacia dello screening con la ricerca di sangue occulto nelle feci nel ridurre la mortalità da tumore del colon-retto nella popolazione generale.** I risultati di una meta-analisi di studi clinici randomizzati (RCT) mostra l'efficacia nella riduzione della mortalità da tumore del colon-retto (RR 0,84; IC95 0,78-0,90) di un programma di screening con ricerca del sangue occulto nelle feci con test al guaiaco (gFOBT) in una popolazione a rischio medio di neoplasia. Non si evidenzia invece una significativa riduzione dell'incidenza di tumore. L'efficacia, in termini di riduzione della mortalità, aumenta (RR 0,75; IC95% 0,66-0,84) aggiustando per la partecipazione al test di screening (pari in media al 25%) (Livello di evidenza: I). I risultati di RCT e studi di popolazione evidenziano l'efficacia in termini di riduzione della mortalità da tumore del colon-retto di programmi di screening con ricerca del sangue occulto nelle feci tramite test fecale immuno-chimico (FIT), con una riduzione media della mortalità del 32% a 8 anni. Due studi caso-controllo condotti in Giappone hanno mostrato riduzioni significative della mortalità da tumore del colon-retto comprese tra il 52 e l'83% in base all'anno di esecuzione del test FIT più recente (Livello di evidenza: II-IV).

Una riduzione significativa nell'incidenza di tumori avanzati (OR: 0,54; IC95% 0,30-0,99) è stata osservata in uno studio caso-controllo quando il test FIT sia stato effettuato entro i tre anni precedenti la diagnosi di neoplasia (Livello di evidenza: IV).

- **Caratteristiche e superiorità del FIT rispetto al gFOBT.** Le evidenze derivanti da RCT che confrontano direttamente FIT e gFOBT mostrano una sensibilità significativamente superiore del FIT, con differenze non significative, invece, in termini di specificità (Livello di evidenza: II).

Inoltre, multiple evidenze derivanti da studi di popolazione e da meta-analisi mostrano un più alto tasso di rilevazione del FIT rispetto al gFOBT per le neoplasie avanzate sia in analisi intention-to-treat che per-protocol (Livello di evidenza: I). Inoltre, RCT mostrano come i programmi di screening con FIT siano associati a una maggiore partecipazione rispetto al gFOBT, presumibilmente per la più facile gestione e raccolta dei campioni fecali.

- **Efficacia dello screening con sigmoidoscopia (FS) nella riduzione di mortalità e incidenza di tumore del colon-retto.** I risultati di una meta-analisi di RCT mostrano l'efficacia della FS nel ridurre mortalità e incidenza del tumore del colon-retto in una popolazione a rischio medio. Combinando i risultati di cinque RCT, si evidenzia una riduzione significativa del 28% (RR 0,72; IC95 0,65-0,80) nella mortalità da tumore del colon-retto nella popolazione invitata a screening; limitando l'analisi ai soli soggetti che hanno effettuato il test, il beneficio sale al 50% (RR 0,50; IC95 0,35-0,64) (Livello di evidenza: I).

In termini di incidenza del tumore del colon-retto, combinando i risultati di quattro RCT, si evidenzia una riduzione significativa del 18% (RR 0,82; IC95 0,73-0,91) nella popolazione invitata a screening; limitando l'analisi ai soli soggetti che hanno effettuato il test, il beneficio sale al 32% (RR 0,68; IC95 0,47-0,89) L'effetto protettivo si mantiene per oltre 20 anni. (Livello di evidenza: I).

- **Possibile ruolo della colonscopia come esame di screening.** Sono disponibili a riguardo solo studi osservazionali che evidenziano l'efficacia della colonscopia di screening nel ridurre mortalità e incidenza del tumore del colon-retto, con riduzioni comprese tra 29-65% per la mortalità e 48-67% per l'incidenza. La stratificazione per sede della neoplasia suggerisce che la colonscopia potrebbe non avere pari efficacia nel caso di lesioni prossimali (Livello di evidenza: III-IV).

- **Età e intervallo di screening.**

- o **Screening con test di ricerca del sangue occulto nelle feci.** Dati derivanti dallo studio Nottingham con 11 anni di follow-up hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità da tumore del colon-retto in conseguenza dello screening nei partecipanti con 60 anni o più, mentre questo effetto non è rilevabile per i partecipanti più giovani (Livello di evidenza: II). Lo studio clinico Minnesota è l'unico che compara in modo diretto la differenza tra un periodismo annuale e uno biennale del test. Entrambi gli intervalli risultano efficaci in termini di riduzione della mortalità da tumore del colon-retto, con benefici superiori, anche se non statisticamente significativi, nel caso di ripetizione annuale (livello di evidenza: II). Uno studio di popolazione sullo screening ripetuto con FIT a 1, 2 o 3 anni di intervallo, ha mostrato simile efficacia diagnostica per neoplasie avanzate in tutti e tre i gruppi.

- o **Screening con FS.** Studi clinici condotti in USA, UK e Italia dimostrano l'assenza di differenze significative in termini di outcome nelle tre fasce di età 55-59, 60-64 e 65-74 anni (Livello di evidenza: I). Inoltre, la riduzione di incidenza e mortalità da tumore del colon-retto si mantiene significativa oltre i 10 anni dall'esame, per cui si raccomanda un intervallo di screening di almeno 10 anni (Livello di evidenza: I). In particolare, in uno studio in cui la FS era ripetuta ogni 5 anni, non sono stati evidenziati risultati differenti in termini di efficacia rispetto a un unico esame nel corso della vita, a parità di follow-up.

- **Effetti negativi dello screening con ricerca del sangue occulto nelle feci.** Gli RCT raccolti nella revisione dimostrano come FIT e FOBT siano test sicuri senza effetti avversi diretti. Gli eventuali eventi avversi si verificano nelle colonscopie di controllo originate da test positivi. FIT e FOBT possono portare a risultati falsamente positivi con conseguente ansia ed esami invasivi di controllo. Il valore predittivo positivo (VPP) per l'identificazione di tumori è stimato essere del 10% in caso di FOBT e 10% per FIT, e rispettivamente del 45% e 53% per l'identificazione di adenomi avanzati. In accordo a una revisione di 19 studi diagnostici, la sensibilità del test di ricerca del sangue occulto nelle feci per l'identificazione di tutti i tumori del colon-retto (adenomi e carcinomi) è compresa tra il 25 e il 79%, con conseguente possibilità di risultati falsi negativi. La sensibilità risulta maggiore in caso di FIT e di carcinoma del colon-retto.

- Una revisione sistematica di tre RCT ha evidenziato l'insorgenza di ansia nel caso di risultati falsi positivi, con picco prima dell'esecuzione della colonscopia di controllo e persistenza a 1 mese dalla positività. Inoltre, tra i soggetti che accettano di partecipare allo screening il 16% si dichiara molto preoccupato dai possibili esiti del test.

- **Effetti negativi dello screening con FS.** Il tasso di peritoniti reattive, coliti, reazioni allergiche al lattice, sanguinamenti auto-limitanti e reazioni vagali moderate (nausea, vertigini, sincope, dolore addominale) sono comprese tra 0,2 e 0,6%. Il tasso di ospedalizzazioni entro 30 giorni dall'esame per emorragia severa con necessità di trasfusione o per perforazione viscerale è compreso tra 0 e 0,03%.

RCT con follow-up prolungati riportano un rischio di tumore distale del colon-retto dopo una FS negativa di 0,07% dopo un follow-up medio di 11,5 anni. L'incidenza di lesioni distali nella popolazione sottoposta a screening rimane più bassa rispetto al gruppo di controllo per l'intero follow-up (HR: 0,41; IC95: 0,32-0,54).

Nel complesso, la FS risulta essere un esame accettabile. In uno studio, condotto nel programma di screening UK, i soggetti intervistati riportano assenza di dolore o dolore di lieve entità il giorno dopo il test e solo il 3% lamenta dolore severo. Inoltre, a 3 mesi dall'esame, il 98% dei soggetti intervistati si dichiara soddisfatto di aver effettuato lo screening e il 97% lo consiglierebbe ad un amico. Risultati analoghi sono stati riscontrati in altri due vasti trial (PLCO e SCORE).

- **Effetti avversi da screening con colonscopia.** Il tasso di complicanze severe (morte, eventi cardio-polmonari, perforazione viscerale) è compreso tra lo 0,06 e lo 0,5%, considerando i dati riportati da tre programmi di screening nazionali e un ampio studio clinico che coinvolge 6 regioni spagnole. Le complicanze risultano essere più frequenti nel caso di concomitante polipectomia (OR 4,9; IC95% 4,6-5,2), mentre il tasso di complicanze minori si attesta intorno a 1,9 per 1000.

Il tasso di falsi negativi per adenomi superiori ai 10 millimetri in 5 RCT è compreso tra 0 e 12%. Dati derivanti dal programma di screening polacco, con un follow-up medio di 52,1 mesi, evidenziano un rischio di tumore intervallo tra una colonscopia di screening e la successiva di 0,09%.

Studi e report mostrano come la maggior parte dei pazienti dichiarino un disagio almeno moderato per la preparazione all'esame, riportata come la parte peggiore del test. Analizzando i risultati a 30 giorni dall'esame (colonscopia, FS o FIT), la proporzione di pazienti che lamentava reazioni avverse serie (OR 5,17, IC95% 3,70-7,24) o dolore (OR 1,86; IC95% 1,47-2,34) risulta superiore per la colonscopia rispetto alla FS. I più comuni effetti avversi post-procedura risultano distensione addominale e dolore.

Caveat	Si tratta di una revisione effettuata per l'aggiornamento del Codice Europeo Contro il Cancro pubblicata nel 2014. Si ritiene che i programmi di screening forniscano continue e concrete evidenze del bilancio rischi-benefici.
Contesto	Nell'Unione Europea, il tumore del colon-retto risulta essere la terza neoplasia in termini di incidenza e la seconda per mortalità da tumore. Uomini e donne hanno il medesimo rischio di sviluppare un cancro del colon-retto, e circa una persona su 20 sviluppa questo tumore nel corso della propria vita. L'80% dei tumori sono diagnosticati in soggetti con più di 60 anni. Circa il 50% dei soggetti con diagnosi di tumore del colon-retto moriranno a causa della malattia; il rischio di morire è più basso nel caso di lesioni diagnosticate in corso di esami di screening. Come riporta il Secondo Report sull'Implementazione della Raccomandazione del Consiglio d'Europa sullo Screening del Cancro "Cancer Screening in the European Union (2017)", screening organizzati di popolazione per il tumore del colon-retto sono attivi in 19 dei 28 stati membri dell'Unione Europea, la maggior parte dei quali propone la ricerca del sangue occulto nelle feci come test primario di screening (dati aggiornati al 2013). In generale, la partecipazione è in media superiore in programmi di screening con invito a FIT o FOBT rispetto a quelli con invito a esami endoscopici. In media, la partecipazione a screening con FIT è del 49,5% (tutte le età ed entrambi i sessi), con valori compresi nei diversi paesi tra 22,8% e 71,3%.
In evidenza	La revisione sistematica pone le seguenti raccomandazioni per lo screening del tumore del colon-retto: <ul style="list-style-type: none"> • Si raccomanda di iniziare lo screening per donne e uomini, iniziando nella fascia di età 50-60 anni. • Il periodismo raccomandato è di 2 anni se lo screening è effettuato con il test di ricerca del sangue occulto nelle feci (sia FIT sia FOBT). • Il periodismo può essere superiore (10 anni o più) se lo screening è effettuato con FS o colonscopia. • La maggior parte dei programmi continua a invitare allo screening fino ai 70-75 anni.
Implicazioni per la pratica	I dati sul rapporto rischio beneficio sono ben descritti e ne derivano raccomandazioni chiare per la pratica clinica.
Giudizio di qualità revisione	Alto
Riferimento bibliografico revisione	Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, Dean PB, de Koning HJ, Dillner L, Herrero R, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Minozzi S, Paci E, Regula J, Törnberg S, Segnan N. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening . Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39 Suppl 1:S139-52. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.021. PMID: 26596722.
Altri riferimenti	https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/12-modi/screening Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening.
Parole chiave	- screening - prevenzione - patologie oncologiche -
Aree di intervento	- screening -
Setting	- sanitario - comunitario -
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della mortalità da tumore del colon-retto • Riduzione della mortalità da tutte le cause • Riduzione dell'incidenza di tumore del colon-retto • Tasso di riduzione della mortalità da tumore del colon-retto per fascia di età e per intervallo di screening • Sensibilità e specificità del test diagnostico • Tasso cumulativo di falsi positivi con ricerca del sangue occulto nelle feci • Valore Predittivo Positivo dei test di ricerca del sangue occulto nelle feci • Tasso cumulativo di falsi negativi con ricerca del sangue occulto nelle feci • Tasso di complicanze moderate e severe con sigmoidoscopia • Tasso cumulativo di falsi negativi con sigmoidoscopia • Tasso di cancri intervallo con diversi test di screening • Tasso di complicanze moderate e severe con colonoscopia • Accettabilità del test di screening
Sintesi e traduzione	Sintesi e traduzione a cura di Elisa Camussi e Francesca Di Stefano SSD Epidemiologia e screening (CPO Piemonte) - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino