

**Università degli Studi di Firenze**

**Dipartimento di Patologia e Oncologia Sperimentali**

**Scuola di Dottorato di Ricerca in Oncologia Sperimentale e Clinica**

**XXIII Ciclo**

**(MED/04 – MED/36)**

**Tesi di Dottorato di Ricerca**

**LA COLONGRAFIA TC NEL CANCRO COLORETTALE**

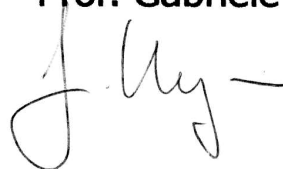
**Candidato: Dr. Lapo Sali**



**Coordinatore del Dottorato:  
Prof. Persio Dello Sbarba**



**Tutor:  
Prof. Gabriele Mugnai**



20 Dicembre 2010

# **SOMMARIO**

## **1. INTRODUZIONE**

- 1.1** IL CARCINOMA COLORETTALE Pag. 3
- 1.2** SCREENING PER IL CARCINOMA COLORETTALE Pag. 7
- 1.3** LA COLONGRAFIA TC (CTC) Pag. 14

## **2. ATTIVITA DI RICERCA PUBBLICATA**

- 2.1** COLONGRAFIA-TC MULTIDETETTORE IN SOGGETTI CON SANGUE OCCULTO FECALE POSITIVO E COLONSCOPIA INCOMPLETA Pag. 27
- 2.2** VALUTAZIONE DELLA COLONGRAFIA TC COME TEST DI SECONDO LIVELLO IN SOGGETTI CON SANGUE OCCULTO FECALE POSITIVO. ESPERIENZA PRELIMINARE. Pag. 44

## **3. ATTIVITA DI RICERCA IN CORSO**

- 3.1** PROGETTO SAVE Pag. 62
- 3.2** PROGETTO REFUSERS Pag. 88

## **4. CONCLUSIONI** Pag. 98

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1 IL CARCINOMA COLORETTALE**

Il carcinoma coloretale è una delle più frequenti neoplasie maligne del mondo occidentale: in Europa e in USA è la terza neoplasia più frequente e rappresenta la seconda causa di morte per cancro [1,2]. La mortalità è maggiore nella razza nera rispetto a quella bianca [3].

In entrambi i sessi l'incidenza del carcinoma coloretale inizia ad aumentare intorno ai 40 anni, in modo brusco intorno ai 50 anni. Il 92% dei carcinomi colorettali è diagnosticato in pazienti con età superiore ai 50 anni e il 12,5% negli ultraottantacinquenni [4].

Da uno studio italiano condotto a partire dal 1984, per un tempo di 21 anni, emerge nella popolazione l'aumento di incidenza del carcinoma coloretale, con la stessa frequenza nel colon e nel retto, soprattutto per le forme early (stadio I) e per le forme con solo coinvolgimento linfonodale (stadio III). Questo andamento sembra imputabile all'invecchiamento della popolazione, ai moderni stili di vita (diminuita attività fisica, dieta inappropriata ed altri fattori di rischio), ma anche al miglioramento delle tecniche di diagnosi e di screening sul territorio. Anche se la mortalità subisce minori fluttuazioni, restando pressoché stabile, soprattutto per le forme di

carcinoma coloretale avanzate (stadio IV), la sopravvivenza migliora proprio in virtù di un maggior numero di diagnosi in stadio early, dell'evoluzione delle tecniche d'intervento e supporto post-operatorio e delle moderne terapie, dimostratesi valide anche per gli stadi III e IV [5]. La sopravvivenza a cinque anni è del 90% se la malattia è diagnosticata in stadio localizzato (es. confinata alla parete dell'intestino), ma solo del 68% per il coinvolgimento regionale (es. coinvolgimento dei linfonodi) e del 10% se ci sono metastasi a distanza [6].

Alla base della carcinogenesi del carcinoma coloretale vi sono alterazioni molecolari del DNA fra cui: mutazioni dei protooncogeni k-ras e p-53; disregolazione del metabolismo dell'acido arachidonico, con aumentata attività della COX-2 e quindi maggior produzione di citochine pro-infiammatorie e TNFs. Tutti questi meccanismi sono alla base della trasformazione della normale mucosa colica in carcinoma (sequenza adenoma-carcinoma) [7]. Diversi studi dimostrano la presenza di sostanze cancerogene per la mucosa intestinale negli alimenti e mettono in risalto i principali fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma coloretale:

età (90% dei casi oltre i 50 anni);

pregressi CRC o polipi adenomatosi;

familiarità (parenti di I grado con pregressi CRC);

malattie infiammatorie croniche intestinali;

sindromi ereditarie (FAP e HNPCC);

fattori dietetici (dieta povera di fibre e con alto contenuto di grassi, obesità)

[8,9].

Il rischio di sviluppare un carcinoma coloretale cresce in modo significativo in presenza di polipi adenomatosi, che sono relativamente comuni nei soggetti con oltre 50 anni, residenti nei centri urbani, interessando un quarto della popolazione in questa fascia d'età [10,11]. Studi migratori dimostrano l'aumento di incidenza di polipi nei soggetti che si trasferiscono da zone a basso rischio verso zone ad alto rischio, suggerendo l'importanza di fattori esogeni per la loro genesi [12].

Secondo in National Polyp Study su 3371 adenomi rimossi endoscopicamente il 38% aveva dimensioni inferiori ai 5 mm, il 36% comprese fra 6 e 10 mm e il 26% uguali o maggiori ai 10 mm [13]. Le dimensioni correlano con l'istologia della lesione, essendo per la maggior parte i polipi villosi maggiori ai 20 mm, i tubulari minori ai 10 mm e i tubulo-villosi compresi fra 10 e 20 mm [14].

È ormai ampiamente accettato che i polipi adenomatosi rappresentino la lesione precancerosa responsabile della maggior parte dei carcinomi coloretali; vi sono diverse dimostrazioni indirette a sostegno della sequenza adenoma-carcinoma: il carcinoma coloretale e i polipi adenomatosi hanno la stessa distribuzione anatomica; i tumori raramente si presentano in assenza di polipi; l'età media di insorgenza dei polipi adenomatosi precede di molti anni quella del cancro e la maggior parte di questi tumori insorge su grossi polipi situati più frequentemente nella porzione sinistra del colon; infine l'identificazione e la rimozione dei polipi adenomatosi riduce significativamente l'incidenza del tumore [15].

La sequenza adenoma-carcinoma consiste nella progressione dalla normale mucosa verso il piccolo adenoma tubulare ad un adenoma più grande e con aspetto istologico avanzato (componente villosa, alto grado di displasia o entrambi) fino allo sviluppo del cancro [16]. Le alterazioni molecolari alla base di questo processo consistono nella mutazione del gene APC, sul cromosoma 5q, che inattiva il gene, favorendo la proliferazione epiteliale e lo sviluppo di un adenoma e nella mutazione di k-ras e della p53. Non è chiaro se le alterazioni molecolari siano sequenziali o avvengano contemporaneamente [17].

Alcuni studi riportano gradi di degenerazione maligna che vanno dallo 1,1% per polipi di dimensioni inferiori a 5 mm, al 4,6% se le dimensioni sono comprese fra i 5 e 9 mm e al 20,6% per polipi di dimensioni maggiori o uguali al centimetro [13]; altri autori invece dichiarano che solo l'1% di polipi di dimensioni inferiori al centimetro hanno potenzialità degenerative a differenza di quelli superiori ai 10 mm che tendono alla trasformazione neoplastica in oltre il 10% dei casi [14]. Inoltre il rischio di insorgenza della neoplasia correla col numero di lesioni precancerose ed è maggiore quando i polipi sono più di tre e quando presentano componente villosa e displasia di alto grado. Pertanto è stato definito adenoma avanzato ogni polipo adenomatoso di dimensioni maggiori a 10 mm, di tipo villosa o con displasia di alto grado. Questa lesione rappresenta il target dello screening per il cancro coloretale.

## **1.2 SCREENING PER IL CARCINOMA COLORETTALE**

Lo screening è un insieme di metodiche che possono essere utilizzate per la diagnosi precoce di una malattia che presenta un'elevata frequenza associata ad un'alta morbilità e mortalità; i test di screening devono essere sufficientemente accurati nell'identificare la malattia allo stadio iniziale,

accettabili per i pazienti e applicabili nella pratica clinica. Inoltre deve esistere un trattamento efficace per la malattia diagnosticata in fase precoce con un miglioramento della prognosi rispetto alle terapie che seguono le metodiche diagnostiche tradizionali. Inoltre un test di screening deve presentare un'alta sensibilità e una bassa invasività ed avere un basso costo in modo da poter essere eseguito in tutti i soggetti appartenenti a categorie a rischio [18,19]. Lo screening per il carcinoma coloretale è oggi raccomandato da molteplici organizzazioni mediche per tutti gli individui a partire dai 50 anni. Sono disponibili diversi test per lo screening del carcinoma coloretale: la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), la rettosigmoidoscopia, la colonscopia e il clisma a doppio contrasto [20].

Il test del sangue occulto fecale al guaiaco svela il sangue grazie alla attività pseudoperossidasi dell'eme o dell'emoglobina. Prima di eseguire il test il paziente dovrebbe evitare di assumere aspirina o altri FANS, carne rossa, vitamina C, pesce ed alcuni vegetali, perché potrebbero influire con l'esito del test generando falsi positivi o falsi negativi [21]. In particolare questo test ha dimostrato di poter ridurre la mortalità per il carcinoma coloretale in studi randomizzati. Alcuni studi in Gran Bretagna e in Danimarca [22, 23] hanno valutato l'efficacia del FOBT nella diminuzione della mortalità da carcinoma coloretale; riportando tassi di riduzione della



mortalità rispettivamente del 15% e del 18% con test svolti ogni due anni. In uno studio svolto in Minnesota [24] i tassi cumulativi di mortalità per carcinoma coloretale, dopo diciotto anni di follow-up, sono risultati del 33% più bassi tra i soggetti assegnati allo screening. In questo studio si è registrata dopo diciotto anni una diminuzione di incidenza del tumore rispettivamente del 20% e del 17% nei due gruppi sottoposti a FOBT annualmente ed ogni due anni rispetto ai controlli. Un recente studio italiano multicentrico (Grazzini et al.) della durata di due anni ha cercato di stabilire per il test fecale immunochimico (FIT: svela la presenza di globine umane con un singolo campione) un numero di campioni e una soglia di positività tali da migliorarne le capacità di screening. Da questo emerge che l'accuratezza del FIT è superiore a quella del FOBT per le forme avanzate di neoplasia e che i pazienti hanno maggiore capacità e disponibilità alla partecipazione allo screening (un campione fecale vs due o tre per il FOBT). La sensibilità aumenta però in virtù di una diminuita specificità, portando alla conclusione che la sensibilità del singolo esame è inferiore a quella del programma di screening e che si dovrebbero adottare diverse strategie a seconda del contesto di base, della epidemiologia del carcinoma coloretale, della compliance dei pazienti e delle risorse disponibili [25].

L'AGA (American Gastroenterological Association), insieme ad autorevoli associazioni (US Multi-Society Task Force, American College of Radiology et al.), ha pubblicato recentemente le linee guida per lo screening per la diagnosi precoce del carcinoma coloretale e dell'adenoma per uomini e donne a medio rischio con più di 50 anni d'età.

Le tecniche di screening sono state suddivise in due categorie: esami per la diagnosi dei polipi adenomatosi e del carcinoma coloretale ed esami per la diagnosi precoce del carcinoma coloretale. I primi sono esami strumentali: rettosigmoidoscopia flessibile (FSIG, con inserzione di 40 cm o fino alla flessura splenica), tomografia computerizzata del colon (CTC), clisma a doppio contrasto (DCBE) - da effettuare una volta ogni 5 anni – e colonscopia endoscopica, da effettuare una volta ogni 10 anni. Tutti questi esami richiedono la completa preparazione intestinale. I secondi sono rappresentati dagli esami del sangue occulto nelle feci, test al guaiaco (gFOBT) e test immunochimico (FIT) da effettuare annualmente, e dall'esame del DNA fecale (sDNA) per il quale non è stato individuato un certo intervallo di tempo. Inoltre, le linee guida pongono l'attenzione sulle caratteristiche di ciascun tipo di esame.

La rettosigmoidoscopia flessibile è una procedura endoscopica che esamina il lume della metà distale del colon; non ha bisogno di sedazione e può essere

eseguita ambulatorialmente. I soggetti che risultano positivi a questo esame dovrebbero sottoporsi ad una colonscopia.

La colonscopia endoscopica valuta il colon nella sua interezza; in molti centri viene effettuata in sedazione; il paziente perde un giorno di lavoro ed ha bisogno di un accompagnatore; è gravata dal rischio di perforazione ed emorragia, soprattutto in caso di polipectomia.

Il clisma a doppio contrasto valuta il colon nella sua interezza, sfruttando il contrasto fra aria e bario ad alta densità durante l'acquisizione dei radiogrammi; non richiede sedazione; se all'esame si rilevano polipi di dimensioni maggiori o uguali a 6 mm il paziente dovrebbe sottoporsi ad una colonscopia; il rischio correlato alla procedura è molto basso (rari casi di perforazione).

La tomografia computerizzata del colon è una tecnica minimamente invasiva per la valutazione di tutto il colon e del retto; se all'esame si rilevano polipi di dimensioni maggiori o uguali a 6 mm, il paziente dovrebbe sottoporsi ad una colonscopia; il rischio correlato alla procedura è molto basso (rari casi di perforazione).

Il test al guaiaco è un esame comune; richiede almeno due o tre campioni fecali raccolti a casa dal paziente; un singolo campione raccolto durante l'esplorazione rettale non è affidabile e non dovrebbe essere usato.

Il test immunochimico, quando risulta positivo, è associato ad un aumentato rischio per il carcinoma coloretale o ad una fase di neoplasia avanzata, pertanto dovrebbe essere eseguita una successiva colonscopia; quando negativo deve essere ripetuto l'anno successivo, infatti eseguito solo una volta non è affidabile.

Il test del DNA fecale è un esame che richiede un adeguato campione e la conservazione di quest'ultimo con particolari agenti conservanti per il trasporto al laboratorio; è un esame molto costoso; se il risultato è positivo il paziente dovrebbe sottoporsi ad una colonscopia.

Sono state pubblicate anche le linee guida per lo screening e la sorveglianza per la diagnosi precoce dell'adenoma e del carcinoma coloretale in individui con rischio aumentato o ad alto rischio. Nella categoria con rischio aumentato rientrano i pazienti con storia di polipi ad una precedente colonscopia; i pazienti con carcinoma coloretale; i pazienti con storia familiare positiva. Del primo gruppo fanno parte i pazienti con un piccolo polipo iperplastico, che dovranno sottoporsi ad una colonscopia o ad altri screening secondo le raccomandazioni per i soggetti a medio rischio; i

pazienti con uno o due piccoli adenomi tubulari con basso grado di displasia, che, a distanza di cinque o dieci anni dalla polipectomia, dovranno sottoporsi ad una colonscopia; i pazienti con più adenomi (da tre a dieci) o con un adenoma di dimensioni maggiori o uguali ad 1 cm o con un adenoma villosa o con alto grado di displasia, che dovranno sottoporsi ad una colonscopia dopo tre anni dalla polipectomia; i pazienti con più di dieci adenomi, che dovranno sottoporsi ad una colonscopia dopo 2-6 mesi dalla rimozione radicale.

Anche al secondo gruppo è raccomandato di sottoporsi ad una colonscopia di controllo: dopo 3-6 mesi dalla resezione del carcinoma colorettaale tramite endoscopia e dopo un anno dalla resezione radicale chirurgica.

Infine del terzo gruppo fanno parte i pazienti con storia di carcinoma colorettaale o polipo adenomatoso in un familiare di primo grado prima dei 60 anni o con due familiari di primo grado affetti a qualsiasi età, che dovranno sottoporsi a colonscopia ogni 5 anni a partire dai 40 anni o dieci anni prima rispetto all'età di esordio nel familiare; i pazienti con storia di carcinoma colorettaale o polipo adenomatoso in un parente di primo grado oltre i 60 anni o in due parenti di secondo grado, che dovranno effettuare lo screening come i soggetti a medio rischio a partire dai 40 anni d'età.

Nella categoria ad alto rischio rientrano i pazienti con diagnosi genetica di FAP (poliposi adenomatosa familiare) o con sospetto di FAP senza evidenze genetiche, che dovranno sottoporsi annualmente ad una rettosigmoidoscopia dall'età di 10 anni; i pazienti con diagnosi genetica o clinica di HNPCC (carcinoma coloretale ereditario non poliposico o Sindrome di Lynch) o con rischio individuale aumentato per HNPCC, che dovranno sottoporsi ad una colonscopia ogni uno o due anni dall'età di 20 o 25 anni, o dieci anni prima rispetto all'età di esordio in un familiare; i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, che dovranno sottoporsi ad una colonscopia, con biopsia per displasia, otto anni dopo l'esordio della pancolite o dopo dodici o quindici anni dal coinvolgimento del colon sinistro [26].

Negli ultimi dieci anni si è assistito ad un largo uso degli esami fecali gFOBT e FIT e della colonscopia, mentre c'è stata una riduzione della rettosigmoidoscopia e del clisma a doppio contrasto [27]. Questo è imputabile soprattutto alla diversa compliance dei pazienti riguardo alle varie opzioni di screening [28].

### **1.3 LA COLONGRAFIA-TC (CTC)**

La colongrafia TC è una tecnica di recente sviluppo nell'ambito della radiologia gastrointestinale. Essa consente l'esplorazione virtuale della superficie interna dei colon in modo analogo all'endoscopia tradizionale, attraverso l'elaborazione con opportuni software dei dati acquisiti con tomografia computerizzata.

David Vining della Wake Forest University illustrò per la prima volta la procedura in una conferenza nell'ambito di un congresso di gastroenterologia nel 1994. Già un anno prima l'aveva presentata in un seminario alla Stanford University, mentre nel 1992 la stessa tecnica era stata proposta per lo studio delle vie aeree [29]. Nel 2001 Ferrucci inizia a prendere in considerazione questa nuova tecnica per lo screening del cancro coloretale [30].

L'esame consiste nell'acquisizione TC a strato sottile del colon dopo adeguata preparazione intestinale e distensione, mediante insufflazione aerea, e nella successiva analisi delle immagini su una Workstation dedicata.

La preparazione intestinale è fondamentale per la qualità dell'esame. In effetti uno dei principali problemi della colongrafia TC sta nella bassa specificità dovuta spesso all'impossibilità di discriminare fra residui liquidi o fecali e lesioni coliche, clinicamente significative (polipi adenomatosi o neoplasie). Il problema della pulizia intestinale è invece meno preoccupante nella coloscopia a fibre ottiche, dove c'è la possibilità con l'endoscopio di

aspirare i residui fluidi. Tutti i ricercatori sono oggi concordi nel ritenere che un'adeguata pulizia intestinale è un elemento fondamentale per permettere una corretta interpretazione dei dati ottenuti dalla colongrafia TC; ci sono divergenze, invece, su quale tipo di preparazione assicuri migliori risultati. Queste affermazioni sono condivise anche in un recente studio di Von Uitert et al, che valuta la qualità delle scansioni TC in rapporto alla distensione e alla superficie intestinale oscurata da residui fluidi in un campione di 120 pazienti, suddivisi in quattro gruppi e sottoposti a colongrafia TC in quattro diversi istituti [31].

## PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Esistono essenzialmente due diverse strategie: una preparazione standard, analoga a quella utilizzata per la coloscopia tradizionale, ed una basata sulla marcatura dei residui fecali (fecal tagging). La prima prevede una dieta priva di fibre nei tre giorni che precedono l'esame. Parallelamente alla dieta il paziente deve assumere anche un lassativo osmotico, quale il polietilenglicole (PEG), disciolto in 4 L di acqua nelle 24 ore che precedono l'esame. Una delle principali limitazioni di questa preparazione risiede proprio nella difficoltà dei pazienti ad assumere 4 L di soluzione. Si può effettuare in alternativa anche la preparazione con Fosfo-soda di cui esistono diversi kit in commercio. Questo tipo di preparazione può, in acuto, determinare un



innalzamento dei livelli ematici di sodio, è quindi controindicato nei pazienti con insufficienza renale ed insufficienza cardiaca congestizia [32]. Un recente studio [33] che ha per oggetto preferenze e percezione dei pazienti sottoposti alle principali tecniche di screening per il carcinoma coloretale, identifica la colongrafia TC come la possibilità più gradita rispetto alla coloscopia e al clisma a doppio contrasto ed indica come suo principale discomfort proprio la preparazione intestinale.

Le tecniche di fecal tagging prevedono l'assunzione, nei giorni che precedono l'esame, di mezzi di contrasto baritati o iodati per via orale che, incorporandosi nei residui liquidi o solidi (feci), ne consentirebbero la marcatura. Recenti studi hanno valutato l'uso del tagging fecale. Uno mostra il 100% di sensibilità e specificità per polipi colorettali di dimensioni maggiori o uguali a 10 mm [34]; l'altro dimostra, con un campione di 1200 pazienti sottoposti a colongrafia TC e tagging fecale e fluido prima di svolgere la coloscopia, che CTC e coloscopia convenzionale hanno la stessa capacità di rilevare polipi di dimensioni maggiori o uguali a 10 mm [35]. Un esempio di questo tipo di preparazione prevede l'assunzione da 2 a 7 dosi di mezzo di contrasto diluito in un periodo di 24 o 48 ore prima della colongrafia TC senza effettuare nessuna preparazione intestinale catartica. I soggetti assumono oralmente solfato di bario all'1,2% in dosi da 225 ml e una miscela di acido

diatrizoico di metilglucamina e acido diatrizoico di sodio (Gastrografin; Bracco Diagnostics, Princeton, NY). Il Gastrografin è utilizzato come ultima dose nel gruppo di pazienti che ricevono 5 dosi in 24 ore e in quello che ne assume 7 in 48 ore; questo mezzo di contrasto si lascia preferire al solfato di bario per marcare i residui fecali nel cieco e nel colon ascendente [36].

## DISTENSIONE DEL COLON

Il paziente, svolta l'adeguata preparazione intestinale, prima dell'avvio dell'acquisizione TC, viene posizionato in decubito laterale per consentire l'introduzione di una sonda rettale. Successivamente il paziente viene posto in decubito supino e insufflato con 2 L di aria ambiente o in alternativa di anidride carbonica. Prima di iniziare ad insufflare si iniettano generalmente 20 mg di Butilbromuro di Joscina (Buscopan, Boheringer, Ing): farmaco ad azione spasmoplegica. Il Buscopan dovrebbe indurre rilassamento nella muscolatura intestinale e consentire all'aria introdotta di distendere il colon. Effettivamente la non completa distensione intestinale può causare artefatti (sovrastima delle dimensioni delle lesioni rilevate). Una parete non adeguatamente distesa può inoltre impedire la completa visualizzazione della superficie interna dell'organo. La somministrazione di un miorilassante come il Buscopan comporta di norma la possibilità di visualizzare una più ampia

superficie dell'organo, rende l'insufflazione più tollerabile al paziente e riduce gli artefatti da peristalsi [36].

L'insufflazione di aria nell'intestino può indurre dolorabilità addominale, che sembra essere ridotta con l'uso di anidride carbonica, che è ben assorbita dall'intestino, rispetto all'uso di aria ambiente [37].

## ACQUISIZIONE DATI

Prima dell'acquisizione volumetrica vera e propria si acquisiscono delle immagini di centraggio (scout view) per verificare il grado di dilatazione del colon e, se questa non è soddisfacente, si procede ad una ulteriore insufflazione. In passato il colon era studiato a singolo strato, oggi è possibile utilizzare la TC multistrato, che consente uno studio ad alta risoluzione e l'identificazione anche di lesioni intraluminali di pochi millimetri. In media l'esame dura 15 minuti per il paziente, considerando il suo posizionamento sul lettino della TC, l'acquisizione dello scout view e dei dati in posizione supina e prona. Alla consolle TC si può fare una prima valutazione dei dati acquisiti, ma le immagini TC sono poi trasferite alla stazione di lavoro dedicata. Il software consente di simulare multiple prospettive tridimensionali del colon del tipo endoscopico (coloscopia virtuale) o simili al clisma a doppio contrasto. La coloscopia virtuale viene condotta mediante navigazione in

tempo reale facendo procedere l'endoscopio virtuale all'interno del viscere [38].

Negli ultimi anni le nuove apparecchiature TC multistrato hanno permesso di accorciare il tempo per la acquisizione delle immagini, di ridurre la dose di raggi X assorbita dal paziente e di migliorare la risoluzione spaziale della metodica [39-45].

## INTERPRETAZIONE DEI DATI

Esistono due principali metodi per interpretare i dati, un approccio bidimensionale ed uno tridimensionale. Con la tecnica bidimensionale il colon è valutato mediante sezioni trasversali attraverso Workstation dedicate. Il colon viene valutato dal retto al cieco attraverso immagini assunte in decubito supino. Il processo è facilitato dallo scorrimento delle immagini "in stile cinematografico" dell'intero colon. Se viene evidenziata una anomalia, vengono sfruttate immagini in sezioni coronali, sagittali ed endoluminali per individuare se la lesione è ascrivibile ad un polipo, una piega intestinale o a materiale fecale. Se tale anomalia è valutata durante l'osservazione acquisita in decubito supino, le immagini in decubito prono possono essere utili per determinare se la lesione è mobile [46]. Il processo è poi ripetuto per intero in decubito prono.

Esistono tre criteri da utilizzare nell'imaging 2D e 3D che possono essere utili per differenziare i polipi dal materiale fecale. Il primo criterio si basa sulla presenza di gas o di aree ad alta attenuazione: la loro presenza suggerisce che la lesione sia costituita da materiale fecale, considerato il fatto che i polipi coloretali presentano una attenuazione di tipo omogeneo [47,48]. È necessario valutare una lesione attraverso più finestre di visualizzazione quando si esegue una colongrafia TC, poiché questo facilita la differenziazione fra gas, materiale ad alta attenuazione e tessuto adiposo.

Il secondo criterio prende in considerazione la morfologia. I polipi ed i carcinomi di piccole dimensioni hanno margini rotondeggianti o lisci e lobulati; materiale fecale residuo potrebbe avere la stessa morfologia. Tuttavia, se una lesione mostra caratteristiche geometriche e angolature irregolari dei margini, nella maggior parte dei casi si tratta di materiale fecale [49].

Infine, il terzo criterio riguarda la mobilità della lesione, particolare che facilita la differenziazione fra polipi e materiale fecale residuo. Infatti, le feci tendono a spostarsi quando il paziente cambia decubito da supino a prono [48,50]. I polipi, invece, mantengono la loro posizione, indipendentemente dal decubito assunto dal paziente. È comunque necessario tenere presente

che i polipi peduncolati e quelli sessili, localizzati in tratti di colon dotati di un lungo meso, possono simulare dei corpi mobili [46].

L'algoritmo d'interpretazione dei dati in 2D presenta due principali vantaggi. Il primo consiste nella possibilità di visualizzare, teoricamente, il 100% della mucosa colica; a differenza della colonscopia convenzionale o della TC in 3D, con questa tecnica è possibile rilevare la presenza di quei polipi situati in prossimità delle austrature intestinali, che altrimenti sfuggirebbero all'indagine. Il secondo vantaggio consiste nella rapidità con cui possono venir interpretati i dati acquisiti, che rappresenta la maggior parte del tempo dedicato allo svolgimento completo dell'esame. Uno studio recente [51] dimostra che il tempo medio necessario all'interpretazione dei dati è 11 minuti. L'uso di immagini 2D dovrebbe permettere alla colongrafia TC di interpretare i dati acquisiti in 15 minuti.

La tecnica virtuale tridimensionale ha il vantaggio di fornire immagini che simulano quelle della coloscopia convenzionale. Tuttavia, questa tecnica di imaging presenta alcune limitazioni. Ad esempio, la visione endoluminale 3D può presentare dei punti ciechi [52]; lo stesso dicasi per la valutazione anterograda e retrograda. Per ottenere una interpretazione completa dei dati, il colon deve essere esplorato con quattro visualizzazioni endoluminali: supino, prono, anterogrado e retrogrado. Questo, ovviamente, allunga i tempi

di interpretazione dei dati. L'ulteriore sviluppo di Workstation tecnologicamente avanzate permetterà, in un prossimo futuro, una navigazione 3D più accurata e la possibilità di visualizzare le tasche australi [52]. Un'altra limitazione della tecnica 3D consiste nell'impossibilità di generare una centerline costante quando i segmenti colici non sono ben distesi; talora, la navigazione endoluminale risulta impossibile. Inoltre, nei segmenti sovradistesi la centerline può determinare una erronea navigazione 3D, attraverso un'ansa distesa adiacente. Infine, alcuni studi evidenziano come lesioni piatte o anulari siano meglio visibili con un'indagine 2D in finestra addominale [53].

Nonostante le suddette limitazioni, la tecnica di imaging endoluminale 3D, eseguita con passaggio anterogrado e retrogrado, permette spesso di individuare lesioni polipoidi di dimensioni inferiori a 5 mm. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato come la metodica 3D possa rappresentare uno dei migliori metodi per rilevare lesioni tra i 6 e i 9 mm [35]. Oggigiorno, la maggior parte delle Workstation rende possibile la visualizzazione di set di immagini trasversali, acquisite in decubito supino e prono, le une adiacenti alle altre, garantendo comunque una corretta visione endoluminale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimate of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar; 18(3):581-92
2. Jemal A, Siegel R, Word E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosay CL, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review 1975-2002*. National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, 2005
4. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2006*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006
5. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, De Gaetani C, Rossi F, Ponti G, Pecone L, Pedroni M, Roncucci L, Pozzi A, Benatti P. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med*. 2007 Dec; 2(4):269-279
6. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds). *SEER Cancer statistics Review, 1975-2004*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007
7. Rosemberg W, Giardina C, Tanaka T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2009 Feb; 30(2):183-96
8. Chen K, Qiu JL, Zhang Y, Zhao WY. Meta analysis of risk factors for colorectal cancer. *World Gastroenterol*. 2003;9(7):1598-1600
9. Iwana T. Risk factors of colorectal cancer. *Nippon Rinsho* 2003; 61(7):31-37
10. Khder SA, Trifan A, Dnaci M, Stanciu C. Colorectal polyps: clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008 Jan-Mar; 112(1): 59-65
11. Vath MH, Stalsbert H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982; 49: 819-825
12. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer, in Morson BC (ed): *The Pathogenesis of Colorectal Cancer*; vol 10. Philadelphia, WB Saunders CO, 1978, pp 126-162
13. O' Brien MG, Winawer SJ, Zauber AG, et al: The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98; 371-379
14. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-2270
15. Winawer SJ, Zauber AG, Diaz B. The National Polyp Study: Temporal sequence of evolving colorectal cancer from the normal colon. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: A167
16. Benson AB 3rd. Epidemiology of colorectal cancer and colorectal cancer screening. *J Manag Care Pharm*. 2007 Aug; 13 (6 suppl C); S5-18
17. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin*. 1997 Mar-Apr; 47(2): 93-112



18. Report of U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Service. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1989
19. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J 1979; 121:1193-1254
20. Walsh JME, Terdiman JP. Colorectal Cancer Screening. JAMA 2003; 289(10):1297-1303
21. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. Ann Intern Med 1997; 126:811-822
22. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Mass SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996; 348:1472-1477
23. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996; 348: 1467-1471
24. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Shuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993; 328:1365-1371
25. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, Castiglione G, Cazzola L, Confortini M, Mantellini P, Rubeca T, Zappa M. Immunochemical faecal occult blood test: number of sample and positività cuoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? Br J Cancer. 2009 Jan 27; 100(2):259-265
26. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex KD, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ, American Cancer Society Colorectal Cancer Group, US Multi-Society Task Force, American College of Radiology Colon Cancer Committee. 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. Gastroenterology 2008 May; 134(5):1570-1595
27. Meissner HL, Breen N, Klabunde CN, Vernan SW. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:389-394
28. Lafata JE, Divine G, Moon C, Williams LK. Patient-physician colorectal cancer screening discussions and screening use. Am J Prev Med 2006; 31:202-209
29. Vining DJ. Virtual endoscopy: it is reality? Radiology 1996; 200:30
30. Ferrucci JT. Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics. AJR Am J Roentgenol. 2001 Nov; 177(5):975-88

31. Von Uitert RL, Summers RM, White JM, Deshpande KK, Choi JR, Pickhardt PJ. Temporal anal multiinstitutional quality assessment of CT colonography. *AJR AM J Roentgenol.* 2008 Nov; 191(5):1503-8
32. Macari M, Lavelle M, Pedrosa I, Milano A, Dicker M, Megibow A, Xue X. Effect of different Bowell preparations on residual fluid at CT colonography. *Radiology* 2001; 218:274-277
33. Gluecker TM, Johnson DC, Harmsen WS, Offord KP, Harris AM, Wilson LA, Ahlquist DA. Colonoscopy, and Double-Contrast Barium Enema examination: Prospective assessment of patient perceptions and preference. *Radiology* 2003; 227:378-384
34. Lefere PA, Gryspeerdt SS, Dewyspelaere J, Baekelandt M, Van Holsbeeck BG. Dietary fecal tagging as a cleansing method before Ct Colonography: initial results-polyp detection and patient acceptance. *Radiology* 2002; 224:393-403
35. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349:2191-2200

## **2. ATTIVITA DI RICERCA PUBBLICATA**

### **2.1 COLONGRAFIA-TC MULTIDETETTORE IN SOGGETTI CON SANGUE OCCULTO FECALE POSITIVO (FOBT) E COLONSCOPIA INCOMPLETA**

#### **2.1.1 INTRODUZIONE**

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che lo screening con il sangue occulto fecale (FOBT) riduce la mortalità per cancro coloretale [1]. Pertanto lo screening con FOBT è raccomandato dalle linee guida europee, ed applicato in numerosi paesi, compresa l'Italia [2].

I soggetti con sangue occulto fecale positivo vengono generalmente sottoposti a colonscopia. Tuttavia l'esame endoscopico può risultare incompleto a causa dell'intolleranza del paziente alla procedura, ed alla presenza di aderenze, dolicocolon o lesioni stenosanti. I tassi di colonscopie incomplete riportati dagli studi condotti in Europa e negli Stati Uniti negli ultimi 15 anni sono compresi tra il 4 ed il 15% [3,4].

Per completare lo studio del colon possono essere utilizzate indagini radiologiche come il clisma a doppio contrasto [5] e la colongrafia TC. In particolare numerosi studi hanno mostrato che quest'ultima è una tecnica

efficace per valutare il colon prossimale nelle colonscopie incomplete [6-10], come peraltro indicato dall'Associazione dei Gastroenterologi Americani [11].

Scopo di questo lavoro è riportare i risultati della nostra esperienza sulla colongrafia-TC (CTC) condotta sistematicamente nell'ambito del programma di screening regionale per il cancro coloretale in soggetti in con FOBT positivo e colonscopia incompleta.

## **2.1.2 MATERIALI E METODI**

### **SOGGETTI**

Questo studio prospettico è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e un valido consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti arruolati.

Il programma di screening per la prevenzione del tumore del colon-retto è attivo in Toscana dall'anno 1998, e rivolto a tutti i residenti con età compresa tra i 50 e i 70 anni. Questi vengono invitati per posta a sottoporsi al FOBT immuno-chimico ogni due anni. Coloro che risultano negativi al FOBT vengono invitati, sempre tramite posta, a ripetere il test di screening dopo 2 anni. I soggetti con FOBT positivo sono invece invitati a sottoporsi alla colonscopia ottica [12].

Da aprile 2006 ad aprile 2007, 43.290 soggetti asintomatici (50-70 anni) che hanno aderito al programma regionale di screening per il cancro coloretale sono stati sottoposti al FOBT nel comune di Firenze. Il FOBT è risultato positivo in 1882 soggetti (4,3%). Secondo il protocollo di screening questi soggetti sono stati invitati ad eseguire la colonscopia di approfondimento. 1463 su 1882 soggetti (77,7%) hanno accettato di sottoporsi alla colonscopia. 903 di questi esami endoscopici sono stati effettuati presso l'unità di endoscopia del CSPO, senza sedazione come previsto dal protocollo di screening.

838 su 903 (92,8%) colonscopie sono state completate (il ceco è stato raggiunto) e 65 sono risultate incomplete. L'esame endoscopico è stato interrotto a livello del sigma in 33 soggetti, del discendente in 21, del trasverso in 8 e dell'ascendente in 3. Secondo il referto dell'endoscopista le cause dell'interruzione dell'esame sono state: intolleranza alla procedura (12,1%), malattia diverticolare (23,1%), dolico colon (14,8%), aderenze dovute a pregressi interventi chirurgici (16,4%).

42 di questi 65 soggetti hanno accettato di completare l'esame del colon con la CTC. Così 42 soggetti (17 M, 25 F) con FOBT positivo e colonscopia incompleta sono stati sottoposti a CTC. L'età media è stata di 60,7 anni.

La CTC è stata eseguita entro 6 settimane dalla colonscopia incompleta. Nei soggetti nei quali era stata praticata una polipectomia durante la colonscopia, la CTC è stata eseguita ad almeno un mese di distanza, per minimizzare il rischio di perforazione.

## CTC

Tutti i soggetti hanno eseguito una preparazione intestinale standard con PEG (polietilenglicole) ed una dieta priva di scorie. I soggetti sono stati invitati ad evitare cibi ad alto contenuto di scorie nei tre giorni precedenti l'esame. Ventiquattro ore prima dell'esame ciascun paziente ha assunto 4 L di Isocolan (Giuliani, Milano).

Prima dell'acquisizione il paziente veniva posizionato in decubito laterale per consentire l'introduzione della sonda rettale (catetere tipo Foley 24 Fr); successivamente era posto in decubito supino per effettuare pneumocolon mediante insufflazione di aria ambiente; poco prima di iniziare ad insufflare aria, venivano somministrati endovena, salvo controindicazioni, 30 mg di Joscina N-Bromuro (Buscopan, Boehringer Ing.) come ipotonizzante [13]. Si procedeva quindi all'insufflazione del colon con aria ambiente per un volume totale di circa 1,5 - 2 L fino alla massima tolleranza del paziente, utilizzando una sacca vuota per clisma.

Prima di effettuare ciascuna acquisizione volumetrica, venivano acquisite immagini di centraggio (scout view) per valutare il grado di distensione del colon.

Tutti gli esami sono stati eseguiti con TC multistrato a 16 corone di detettori (Siemens Sensation 16, Erlangen, Germania) nei decubiti supino e prono. Per ciascuna acquisizione è stato usato un protocollo a bassa dose: 120kV; 50 eff. mAs; coll. 16 x 0,75 mm; pitch 1,25; tempo di rotazione 0,5 s; SW 1 mm; RI 0,8 mm. La dose equivalente per singola acquisizione è risultata di 2,7 mSv per i maschi e di 3,5 mSv per le femmine. La durata dell'acquisizione delle immagini è stata in media di 20 minuti.

Le immagini TC sono state trasferite su stazione di lavoro (Leonardo; Siemens) dotata di software dedicato (Syngo, Siemens) che mostra le immagini assiali, le ricostruzioni MPR, e quelle SSD che simulano la navigazione endoluminale del colon (colonscopia virtuale).

La valutazione degli esami è stata eseguita in doppia lettura da un radiologo e da uno specializzando, utilizzando un approccio "primary 3D" che prevede l'uso della navigazione endoluminale per la ricerca di lesioni sospette e la lettura delle immagini assiali ed MPR per la loro caratterizzazione.

Preliminarmente è stata eseguita una valutazione della del grado di distensione del colon sulle immagini assiali. Il colon è stato suddivisa in 6

segmenti: cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto (tutti i segmenti sono stati valutati sia nel decubito supino che in quello prono). Il grado di distensione di ciascun segmento è stato valutato con uno score da 0 a 3, in cui il grado 0 indicava il collasso totale ed il grado 3 la distensione ottimale [13]. La porzione meno distesa di ciascun segmento è stata utilizzata per assegnare lo score globale di quel segmento. La distensione del colon è stata ritenuta clinicamente adeguata se tutti i segmenti avevano uno score di 2 o 3 in almeno una delle due acquisizioni.

Inoltre è stata valutata l'adeguatezza della preparazione intestinale analizzando la proporzione di segmenti colici contenenti residui fecali o fluidi per ciascun soggetto (non è stato fatto alcun tentativo particolare di classificare la quantità di residui fluidi o fecali).

Tutte le lesioni individuate alla CTC sono state localizzate secondo la divisione in segmenti del colon. Ciascuna lesione è stata misurata tenendo conto del suo massimo diametro sulle immagini 2D visualizzate con una finestra per osso (livello 400 UH, ampiezza 2000 UH).

## ANALISI STATISTICA

Tutti i soggetti con CTC positiva per polipi sono stati inviati all'endoscopista per ripetere la colonscopia in sedazione. Anche i soggetti con le masse coliche sono stati inviati all'endoscopista il quale, in accordo con



soggetto, ha valutato l'opportunità di una seconda colonscopia o di un consulto chirurgico.

I risultati della seconda colonscopia e/o i reperti anatomo-patologici sul pezzo chirurgico sono stati utilizzati come gold standard per la valutazione della performance della CTC. Le lesioni sono state misurate alla colonscopia utilizzando una pinza biottica aperta e con un regolo per i campioni anatomo-patologici.

I risultati della CTC sono stati classificati come veri positivi o falsi positivi. È stato definito vero positivo della CTC una lesione che era stata confermata alla seconda colonscopia o alla chirurgia, una lesione che era nello stesso segmento colico od in uno adiacente, e una lesione il cui diametro alla CTC presentava una differenza inferiore al 50% con la misura endoscopica o patologica.

Una lesione è stata definita come falso positivo se essa era riportata dalla CTC ma non era stata individuata alla seconda colonscopia, non era nello stesso segmento colico o in uno adiacente, ed esisteva una differenza superiore al 50% nel diametro della lesione. L'evidenza endoscopica di polipi o masse alla seconda colonscopia, non individuate dalla CTC, è stato considerato come falso negativo della CTC.

La statistica descrittiva è stata utilizzata per calcolare i valori predettivi positivi (VPP) per-lesione e per-segmento nei confronti di polipi maggiori o uguali a 10 mm, di polipi di 6-9 mm e per le lesioni diminutive (meno di 6 mm). Nell'analisi per-segmento il colon è stato diviso in 6 segmenti (cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto). I segmenti esaminati nella colonscopia iniziale sono stati esclusi dall'analisi. I soggetti con coloscopica negativa non sono stati sottoposti ad ulteriori indagini e sono rientrati nel follow-up standard previsto dal protocollo di screening aperta [12].

### **2.1.3 RISULTATI**

Una distensione del colon clinicamente adeguata è stata ottenuta nell'85,7% dei casi. Non sono risultati adeguatamente distesi in entrambe le acquisizioni il retto in un caso ed il sigma in 5. La CTC ha dimostrato che la ridotta distensione di questi segmenti colici era dovuta soprattutto alla presenza di una malattia diverticolare avanzata. Lo score medio di distensione è risultato di  $2,75 \pm 0,37$  per l'acquisizione supina e di  $2,84 \pm 0,23$  per la posizione prona. Sia la presenza di residui fluidi o fecali, che

l'insufficiente distensione del colon ha precluso la valutazione di 14 (5,6%) di 252 segmenti colici (retto n=1, sigma n=10, discendente n=3).

Su 42 CTC eseguite 21 (50%) sono risultate positive per polipi o masse coliche di natura indeterminata. 15 pazienti con polipi alla CTC hanno accettato di sottoporsi alla seconda colonscopia in sedazione. Due pazienti con CTC positiva per masse coliche di natura indeterminata sono stati avviati a consulenza chirurgica e successivamente sottoposti ad intervento. 4 pazienti con polipi alla CTC non hanno eseguito ulteriori accertamenti per rifiuto o per problemi medici.

La CTC ha individuato correttamente 20 polipi in segmenti non visualizzati alla prima coloscopia, ed ha fornito 7 risultati falsi positivi e 2 risultati falsi negativi. Tutti i polipi sono stati asportati endoscopicamente e sottoposti ad esame istologico. Su 20 polipi 11 erano adenomi (2 tubulo-villosi con displasia di alto grado, 6 tubulo-villosi, 3 tubulari) e 9 polipi iperplastici o infiammatori. Non sono stati riscontrati cancri. I due falsi negativi della CTC erano due polipi minori di 6 mm, un adenoma tubulare ed un polipo iperplastico.

La CTC ha inoltre individuato correttamente due masse coliche di natura indeterminata a livello del sigma. I due pazienti sono stati inviati al

chirurgo e successivamente sottoposti ad emicolectomia sinistra. Dall'esame del pezzo operatorio è stata fatta diagnosi di malattia diverticolare avanzata.

Sui pazienti che hanno completato la seconda colonscopia o sono stati sottoposti a chirurgia (n=17), è stata eseguita un'analisi per segmento. Su un totale di 102 segmenti colici, sono stati esclusi 26 segmenti esaminati nella prima colonscopia, e la valutazione è stata eseguita sui restanti 76 segmenti.

La CTC ha mostrato un valore predittivo positivo per masse o polipi maggiori di 9 mm dell'87,5%. I valori predittivi positivi per-lesione e per-segmento sono risultati di rispettivamente di 83,3% and 83,3% per polipi maggiori od uguali a 10 mm, 77,8% e 85,7% per polipi di 6-9 mm, 66,7% e 50% per polipi inferiori a 6 mm. La malattia diverticolare è stata trovata in 20 paziente (47,6%) e 5 di questi avevano segni di diverticolite cronica (11,9%).

I reperti extra-colici sono risultati: aneurisma dell'aorta addominale (n=1), masse renali (n=2), lesioni focali epatiche non cistiche (n=1), splenomegalia (n=1) e noduli polmonari (n=2).

#### **2.1.4 DISCUSSIONE**

La storia naturale del cancro coloretale rende questa neoplasia un candidato ideale per lo screening [14]. Infatti la maggior parte dei carcinomi coloretali

origina da polipi adenomatosi preesistenti che, nell'arco di 5-10 anni, accumulando una serie di mutazioni genetiche, vanno incontro a trasformazione maligna [15]. La probabilità di trasformazione maligna non è la stessa per tutti gli adenomi. In particolare gli adenomi di dimensioni maggiori od uguali a 10 mm (adenomi avanzati) tendono a diventare maligni dopo una media di 5,5 anni, mentre si stima che meno dell'1% degli adenomi di dimensioni inferiori a 10 mm contenga un cancro [14]. Pertanto l'adenoma avanzato è una lesione precancerosa e dovrebbe essere considerato il target principale dello screening per il CRC.

Nella maggior parte dei programmi di screening i soggetti con FOBT positivo vengono invitati ad eseguire la colonscopia, che può essere effettuata con o senza sedazione. Le colonscopie eseguite senza sedazione possono risultare incomplete fino al 25 % dei casi [4] e nella nostra casistica le colonscopie incomplete sono state il 7,1 %. Prima dell'introduzione della TC in tali casi veniva eseguito DCBE.

Numerosi studi hanno dimostrato che il DBCE ha una bassa accuratezza diagnostica nel rilievo di neoplasie coliche, con una sensibilità per adenomi maggiori od uguali a 9 mm compresa tra il 45% ed il 50% [16]. La CTC ha un'accuratezza diagnostica più elevata nel rilievo di neoplasie coloretali, come evidenziato in alcune meta-analisi, nelle quali ha mostrato sensibilità

comprese fra l'85% ed il 90% e specificità del 95% per polipi maggiori od uguali a 9 mm [17, 18].

Abbiamo valutato la performance della CTC dopo colonscopia incompleta nell'ambito di un programma di screening di popolazione basato sul FOBT. In questo contesto, la CTC ha mostrato il suo potenziale diagnostico, identificando due masse coliche, 5 adenomi avanzati e 6 adenomi semplici. La CTC ha fornito 7 risultati falsi positivi che hanno comportato l'esecuzione di una seconda colonscopia. Un falso positivo era una lesione polipoide di 14 mm del colon ascendente che era visibile solo nel decubito supino. Quattro risultati falsi positivi erano sostenuti da polipi inferiori a 6 mm che non dovrebbero essere refertati secondo le linee guida attuali [19].

La possibilità che la malattia diverticolare si possa presentare con masse coliche è ben conosciuta, come il fatto che, in questi casi, la diagnosi differenziale con il cancro può essere difficoltosa con la TC [20]. Nella nostra serie la CTC ha identificato due masse coliche del sigma prossimale che mostravano caratteristiche TC sospette per malignità, ma l'analisi istologica ha mostrato che si trattava di malattia diverticolare. In entrambi i casi la prima colonscopia era stata interrotta al sigma distale a causa di una malattia diverticolare avanzata. Nei due casi l'endoscopista ed il paziente hanno deciso

di non ripetere la colonscopia ed i due soggetti sono stati inviati a valutazione chirurgica per la resezione colica.

La distensione colica e la pulizia intestinale sono risultate adeguate nella maggior parte dei casi. In alcuni soggetti il collasso di un segmento colico o la presenza di residui fluidi o fecali ha impedito la valutazione del retto, del sigma o del colon discendente. Questa limitazione viene in parte ridimensionata dal fatto che i segmenti colici distali erano stati generalmente esaminati nella prima colonscopia. In ogni caso i segmenti colici esaminati nella prima colonscopia sono stati esclusi dall'analisi per-segmento.

Quasi il 50% dei 42 pazienti del nostro studio ha mostrato la presenza di malattia diverticolare, che ha impedito il completamento della colonscopia ottica. La nostra serie ha evidenziato che la malattia diverticolare non ha ostacolato in modo significativo la distensione del colon e la valutazione della segmenti colici prossimali.

Sono stati condotti alcuni studi sulla colonscopia incompleta [6-10]. Questi studi si basavano su una casistica non omogenea, che includeva sia soggetti asintomatici sia pazienti sintomatici. I nostri risultati, in termini di valore predittivo positivo, acquisiti in un gruppo sezionato di soggetti di screening sono comparabili con quelli ottenuti nello studio con il campione di maggiori dimensioni [10]. In questo studio è riportato un VPP per-lesione del

91,7% per le masse coliche, del 70% per polipi di 10 mm ed oltre, e del 30% per polipi di 6-9 mm [10]. Nel nostro gruppo di soggetti abbiamo considerato insieme le masse ed i polipi maggiori di 9 mm, ottenendo un simile risultato (VPP dell'87,5%). I nostri migliori risultati per polipi di dimensioni intermedie (6-9 mm), con un VPP per-lesione del 77,8%, potrebbero essere legato all'impiego di una collimazione più sottile per la scansione TC ed alla doppia lettura degli esami.

Abbiamo osservato un numero significativo di falsi positivi che hanno portato all'esecuzione di colonscopie non necessarie. L'uso del fecal tagging dovrebbe ridurre il numero dei falsi positivi, consentendo una migliore distinzione tra polipi e residui fecali, come mostrato in una serie di CTC dopo colonscopia incompleta [9].

Lo studio ha alcune limitazioni. In primo luogo è stato condotto su un campione relativamente ridotto di soggetti. In secondo luogo la seconda colonscopia è stata effettuata con il metodo del 'segmental unblinding' che potrebbe aver determinato un incremento dei falsi positivi della CTC. Infine, dal momento che i soggetti con CTC negativa non sono stati sottoposti ad ulteriori esami, non abbiamo potuto valutare sensibilità e specificità della CTC rispetto alla colonscopia ottica.



In conclusione, nel contesto di un programma di screening di popolazione per il cancro coloretale basato sul FOBT, la CTC ha mostrato un elevato valore predittivo positivo per-segmento e per-lesione nei confronti di masse coliche e polipi maggiori od uguali a 9 mm. Pertanto la CTC ha il potenziale per diventare una tecnica efficace per valutare le porzioni non visualizzate del colon dopo colonscopia incompleta, e dovrebbe sostituire il clisma a doppio contrasto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-1477.
2. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer*. 2000;36:1473-1478.
3. Anderson ML, Heigh RI, McCoy GA, Parent K, Muhm JR, McKee GS, Eversman WG, Collins JM. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:560-563.
4. Marshall JB, Barthel JS. The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s. *Gastrointest Endosc*. 1993;39:518-520.
5. Chong A, Shah JN, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Ginsberg GG, Long WB, Kochman ML. Diagnostic yield of barium enema examination after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002;223:620-624.
6. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:561-564.
7. Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:913-918.

8. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002;223:615-619.
9. Gryspeerdt S, Lefere P, Herman M, Deman R, Rutgeerts L, Ghillebert G, Baert F, Baekelandt M, Van Holsbeeck B. CT colonography with fecal tagging after incomplete colonoscopy. *Eur Radiol*. 2005;15:1192-1202.
10. Copel L, Sosna J, Kruskal JB, Raptopoulos V, Farrell RJ, Morrin MM. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2007;244:471-478.
11. Rockey DC, Barish M, Brill JV, Cash BD, Fletcher JG, Sharma P, Wani S, Wiersema MJ, Peterson LE, Conte J. Standards for gastroenterologists for performing and interpreting diagnostic computed tomographic colonography. *Gastroenterology*. 2007;133:1005-1024.
12. Grazzini G, Castiglione G, Ciabattoni C, Franceschini F, Giorgi D, Gozzi S, Mantellini P, Lopane P, Perco M, Rubeca T. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:19-26.
13. Taylor SA, Halligan S, Goh V, Morley S, Bassett P, Atkin W, Bartram CI. Optimizing colonic distention for multi-detector row CT colonography: effect of hyoscine butylbromide and rectal balloon catheter. *Radiology*. 2003;229:99-108.
14. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594-642.
15. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36:2251-2270.
16. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1766-1772.
17. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology*. 2005;237:893-904.
18. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med*. 2005;142:635-650.
19. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, Glick SN, Laghi A, Macari M, McFarland EG. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology*. 2005;236:3-9.

20. Chintapalli KN, Chopra S, Ghiatas AA, Esola CC, Fields SF, Dodd GD 3rd. Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings. *Radiology*. 1999;210:429-435.

## **2.2 VALUTAZIONE DELLA COLONGRAFIA TC COME TEST DI SECONDO LIVELLO IN SOGGETTI CON SANGUE OCCULTO FECALE POSITIVO. ESPERIENZA PRELIMINARE.**

### **2.2.1 INTRODUZIONE**

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che lo screening con il test del sangue occulto fecale (FOBT) riduce la mortalità per il cancro colo-rettale (CRC) [1]. I programmi di screening di popolazione basati sul FOBT sono attualmente raccomandati dalle principali associazioni sanitarie della Comunità Europea e vengono applicati in diversi paesi, inclusa l'Italia [2].

I soggetti FOBT positivi vengono generalmente sottoposti a pancoloscopia che consente la diagnosi istologica e la rimozione di eventuali lesioni polipoidi. In Italia, nei programmi di screening basati sul FOBT, il tasso di adesione medio dei soggetti FOBT positivi alla coloscopia è dell'81% [3]. Questo significa che una frazione di soggetti ad alto rischio per lesioni neoplastiche del colon-retto è potenzialmente preclusa da una diagnosi precoce di malattia. In questo contesto la colongrafia TC (CTC) potrebbe essere impiegata nei soggetti FOBT positivi, prima della coloscopia ottica

(CO), al fine di incrementare il tasso di adesione ad un esame panesplorante del colon. D'altra parte il valore predittivo positivo del FOBT immunochimico per l'adenoma avanzato ed il cancro varia in differenti contesti dal 38,9% al 51,8% [3, 4]. Ne consegue che circa la metà dei test del sangue occulto fecale sono falsi positivi, il che comporta l'esecuzione di colonscopie non necessarie in soggetti asintomatici.

Scopo dello studio è una valutazione preliminare della performance della CTC effettuata sistematicamente prima della colonscopia convenzionale in soggetti con FOBT positivo nel contesto di un programma di screening di popolazione per il cancro colo-rettale.

## **2.2.2 MATERIALI E METODI**

### **SOGGETTI**

Questo studio prospettico è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi ed un valido consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti arruolati.

Nella Regione Toscana il programma di screening per la prevenzione del tumore del colon-retto è attivo dall'anno 2000. Esso è rivolto a tutti i residenti con età compresa tra i 50 e i 70 anni che vengono invitati ogni due anni, tramite lettera postale, a sottoporsi al FOBT immunochimico. Coloro che

risultano negativi vengono invitati, sempre tramite posta, a ripetere il test di screening dopo due anni. I soggetti con FOBT positivo sono invece invitati a sottoporsi alla colonscopia [5].

Il nostro studio si è svolto nel Comune di Firenze, nell'ambito del programma regionale per lo screening del tumore del colon-retto. I pazienti dello studio sono stati selezionati da una lista di soggetti FOBT positivi già prenotati per la colonscopia ottica nel periodo compreso tra Marzo 2008 e Marzo 2009. Questi pazienti erano già stati contattati da un operatore sanitario ed avevano accettato di sottoporsi alla colonscopia. Erano stati precedentemente esclusi, in base ai registri del programma di screening, i soggetti che presentavano le seguenti condizioni: storia personale di CRC o adenoma; pancolonscopia effettuata nei 5 anni precedenti; diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD). Dalla lista dei soggetti FOBT positivi in attesa della colonscopia, 79 pazienti consecutivi (44 maschi e 35 femmine) sono stati contattati telefonicamente da uno specializzando in radiodiagnostica, spiegando loro il motivo dello studio, e chiedendo se erano disposti ad effettuare la CTC lo stesso giorno della colonscopia. I pazienti sono stati informati che il risultato della CTC non avrebbe influito sulla successiva esecuzione o meno della colonscopia.

Tutti i pazienti che hanno aderito allo studio si sono sottoposti nella stessa giornata alla CTC ed alla CO. La preparazione intestinale è stata ottenuta mediante somministrazione di 4 L di una soluzione di polietilenglicole (Isocolan; Giuliani, Milano) il giorno prima dell'esame associata ad una dieta a basso contenuto di scorie nei 3 giorni precedenti.

#### COLONGRAFIA TC

Prima di effettuare lo pneumocolon ad ogni paziente sono stati somministrati per via endovenosa 30 mg di butil-bromuro di scopolamina (Buscopan; Boehringer Ingelheim, Florence, 3 Italy), salvo controindicazioni. I soggetti sono stati posizionati in decubito laterale destro ed è stato inserito nel retto un catetere tipo Foley 24 Fr. Successivamente i pazienti sono stati posti in decubito supino ed è stato effettuato lo pneumocolon mediante insufflazione manuale di aria ambiente eseguita da uno specializzando. L'aria è stata somministrata utilizzando una sacca per clisma con capacità di circa 2 L, connessa al catetere rettale. L'insufflazione del colon è stata eseguita comprimendo manualmente la sacca fino alla massima tolleranza del paziente.

Sono state ottenute acquisizioni TC in decubito supino e prono. Prima di effettuare ciascuna scansione, sono state acquisite immagini di scout view antero-posteriore nei due decubiti per valutare il grado di distensione del

colon e, qualora questo non fosse soddisfacente, ulteriore aria è stata insufflata manualmente. Non è stato usato mezzo di contrasto per via endovenosa.

Tutti gli esami sono stati eseguiti con TC multistrato a 16 corone di detettori (Siemens Sensation 16, Erlangen, Germania) utilizzando una collimazione di 16 x 0,75 mm, 120 kVp, 50 eff. mAs, pitch 1,25 e tempo di rotazione 0,5 s. Sono state ricostruite sezioni di 1 mm con intervallo di ricostruzione di 1 mm. La dose equivalente per singola acquisizione è risultata di 2,7 mSv per i maschi e di 3,5 mSv per le femmine con un CTDIvol di 4,15 mGy (CT Patient Dosimetry Calculator, ImPACT; misure effettuate su fantoccio "MonteCarlo").

Le immagini di ogni paziente sono state trasferite su una workstation con software dedicato (CAD-COLON; Im3d, Torino). Questo software consente la visualizzazione delle immagini assiali, multiplanari riformattate (MPR), endoluminali "volume-rendering" e ricostruzioni del colon a tipo "doppio contrasto". Tutti gli esami sono stati interpretati da un unico radiologo con precedente esperienza di lettura di almeno 100 CTC, con l'assistenza di uno specializzando che annotava i risultati e successivamente seguiva il paziente nella sala endoscopica. La funzione CAD (computer aided detection) che permette un rilevamento automatico delle lesioni polipoidi,



integrata nel software, non è stata usata per questo studio. Preliminarmente è stata valutata sulle immagini assiali la percentuale di mucosa visibile del colon. Il colon è stato diviso in sei segmenti: cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto. I diversi segmenti sono stati valutati sia nelle acquisizioni in posizione supina che in quelle in posizione prona. La percentuale di superficie mucosa visibile è stata valutata tramite un sistema a quattro categorie (più dell'80% di mucosa visibile, 50-80%, 20-50%, meno del 20%), e per ogni esame, in caso di incompleta visualizzazione, è stata riportata la causa (residui fecali, residui liquidi, spasmo colico).

Per l'interpretazione degli esami è stato utilizzato un approccio "primary 2-dimensional", utilizzando le immagini tridimensionali per il problem solving. Ogni lesione rilevata alla CTC è stata classificata in base alla sede (seguendo la divisione del colon in segmenti) ed alle dimensioni, misurandone il diametro massimo nelle immagini bidimensionali con finestra per osso (livello 400 UH, ampiezza 2000 UH).

## COLONOSCOPIA

A distanza di 2-4 ore dalla CTC i pazienti sono stati sottoposti alla colonscopia ottica, eseguita con o senza sedazione, da uno di due gastroenterologi con particolare esperienza nello screening del tumore coloretale. E' stato utilizzato il metodo del segmental unblinding. Un colonscopio

standard (EC-250 WI5; Fujinon, Wayne, NJ USA) veniva introdotto fino al cieco e poi retratto analizzando tutta la mucosa colica, segmento dopo segmento. Dopo che l'endoscopista aveva completato la valutazione di un segmento, prima di procedere con il successivo, veniva informato dei risultati della CTC per quel segmento. Se alla CTC era stata riscontrata una lesione di almeno 6 mm non rilevata al primo passaggio, l'endoscopista esaminava nuovamente quel segmento. Tutte le lesioni coliche rimosse sono state inviate per l'esame istologico.

Circa un'ora dopo la colonscopia a tutti i pazienti è stato somministrato un questionario riguardo alla tollerabilità della CTC, della colonscopia ottica e della preparazione intestinale, valutata mediante una scala visiva (VAS) [0 = nessun discomfort, 10 = massimo discomfort]. E' stato anche chiesto ai pazienti di esprimere una preferenza riguardo all'esame di screening (colonscopia ottica ogni 10 anni, CTC ogni 5 anni, FOBT ogni 2 anni).

#### ANALISI STATISTICA

Il risultato finale della colonscopia eseguita con la tecnica del segmental unblinding e l'istologia delle lesioni rimosse hanno costituito lo standard di riferimento per la valutazione della performance della CTC. Le lesioni sono state misurate mediante pinza biptica all'endoscopia. Le lesioni di interesse dello studio sono state carcinomi e polipi adenomatosi con diametro massimo

di almeno 6 mm. E' stato definito adenoma avanzato ogni lesione adenomatosa che presentasse almeno una delle seguenti caratteristiche: diametro massimo di 10 mm e oltre; presenza all'esame istologico di almeno il 25% di componente villosa; presenza di aree di displasia di alto grado.

E' stata effettuata un'analisi per-paziente per-adenoma. I pazienti sono stati considerati positivi allo standard di riferimento quando la colonscopia unblinded ha rilevato la presenza di almeno una lesione cancerigna o adenomatosa con diametro di 6 mm ed oltre. Se un paziente presentava più di una lesione è stata considerata come lesione indice quella con l'istologia più severa. Sono stati considerati negativi quei pazienti in cui la colonscopia non ha rilevato alcuna lesione e quelli in cui sono stati rinvenute lesioni polipoidi non adenomatose o con diametro massimo inferiore ai 6 mm. La CTC è stata considerata positiva quando ha rilevato almeno una lesione con diametro di 6 mm ed oltre, e negativa quando non ha riscontrato alcuna lesione di almeno 6 mm. Di conseguenza, il risultato della CTC è stato classificato come vero positivo quando la CTC era positiva e la lesione indice era un adenoma di almeno 6 mm, mentre è stato classificato come falso positivo quando la CTC aveva identificato una lesione di almeno 6 mm ma lo standard di riferimento era negativo. Sono stati calcolati sensibilità,

specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo, con un intervallo di confidenza del 95%.

### **2.2.3 RISULTATI**

Quarantanove soggetti dei 79 contattati con FOBT positivo (62%) hanno accettato di partecipare allo studio. Di questi 30 erano maschi e 19 femmine (età media 60,5 anni). Il tasso di partecipazione allo studio è stato di poco maggiore per i maschi (68%) che per le femmine (54%). Il 95,5% dei partecipanti non aveva alcun altro fattore di rischio per il tumore del colon-retto all'infuori dell'età; due pazienti (4,5%) presentavano una storia familiare di tumore del colon-retto in un parente di primo grado. Tutti i partecipanti hanno completato sia la CTC che la colonscopia ottica.

Alla CTC la visibilità della mucosa colica è risultata ottimale (>80% in tutti i segmenti colici) in 9 pazienti e buona ma sub-ottimale (almeno un segmento con percentuale di mucosa visibile compresa tra il 50% e 80%) in 36 pazienti. Tre pazienti avevano almeno un segmento con visibilità compresa tra il 20% ed il 50 % ed uno almeno un segmento con visibilità inferiore al 20%.

L'incompleta visualizzazione è stata determinata principalmente da residui liquidi (residui liquidi n=31, residui fecali n=4, spasmo colico n=5). La sede, l'istologia e le dimensioni delle lesioni rilevate alla colonscopia sono elencati nella Tabella 1. Sono stati riscontrati 2 adenocarcinomi (uno dei quali una lesione piana), 18 adenomi avanzati e 12 adenomi semplici. La classificazione dei pazienti in base alla lesione indice è riportata nella Tabella 2. Ventidue pazienti (44,9%) avevano un cancro o un adenoma avanzato di almeno 6 mm di diametro. Inoltre 14 pazienti tra questi 22 presentavano almeno un adenoma avanzato.

La performance della CTC per-paziente nel rilievo di cancri o adenomi di almeno 6 mm è riportata nella Tabella 3. Sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo sono risultati rispettivamente del 95,5% (IC 95%: 77,2%-99,9%), 51,9% (IC 95%: 32,0%-71,3%), 93,3% (IC 95%: 68,1%-99,8%), 61,8% (IC 95%: 43,6%-77,8%). La sensibilità per cancro è stata del 100% (IC 95%: 22,4%-100%). La sensibilità in base alle dimensioni della lesioni indice è stata del 91,7% (IC 95%: 61,5%-99,8%) per adenomi di almeno 10 mm e del 100% (IC 95%: 68,8%-100%) per adenomi di 6-9 mm. L'analisi dei falsi positivi viene mostrata nella Tabella 4.

**Tabella 1** Istologia, dimensione e sede delle lesioni identificate alla colonscopia

Sede e istologia	Dimensione			Totale (n=55)
	<6 mm (n=17)	6-9 mm (n=19)	≥10 mm (n=19)	
<i>Retto</i>				
<i>Polipo iperplastico</i>	2	2	1	5
<i>Adenoma</i>	1	1		2
<i>Adenoma avanzato</i>			3	3
<i>Cancro</i>			1	1
<i>Colon sigmoideo</i>				
<i>Polipo iperplastico</i>	2	1		3
<i>Adenoma</i>	2	4		6
<i>Adenoma avanzato</i>		2	8	10
<i>Cancro</i>			1	1
<i>Colon discendente</i>				
<i>Polipo iperplastico</i>	1			1
<i>Adenoma</i>	1	4		5
<i>Adenoma avanzato</i>		1	2	3
<i>Colon trasverso</i>				
<i>Polipo iperplastico</i>	1		1	2
<i>Adenoma</i>	3	2		5
<i>Adenoma avanzato</i>			1	1
<i>Colon ascendente</i>				
<i>Adenoma</i>	2			2
<i>Adenoma avanzato</i>			1	1
<i>Non recuperato</i>	1	1		2
<i>Cieco</i>				
<i>Adenoma</i>		1		1
<i>Altro</i>	1			1
<i>Totale</i>				
<i>Polipo iperplastico</i>	6	3	2	11
<i>Adenoma</i>	9	12		21
<i>Adenoma avanzato</i>		3	15	18
<i>Cancro</i>			2	2
<i>Altro</i>	1			1
<i>Non recuperato</i>	1	1		2

**Table 2** Classification of individuals according to index lesion

Index lesion	Subjects N=49	Subjects N=49
Cancer	2	
Advanced adenoma ≥10 mm	12	22
Advanced adenoma 6-9 mm	2	
Adenoma 6-9 mm	6	
Hyperplastic polyp ≥10 mm	1	
Hyperplastic polyp 6-9 mm	1	27
No lesions ≥6 mm	25	

**Tabella 3** Analisi per-paziente della CTC nella detezione di cancri e adenomi ≥6 mm: sensibilità, specificità, valore predittivo negativo (VPN) e positivo (VPP)

	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
Valore	95,5%	51,9%	61,8%	93,3%
IC 95%	77,2%-99,9%	32,0%-71,3%	43,6%-77,8%	68,1%-99,8%
Numero di casi	21 su 22	14 su 27	21 su 34	14 su 15

Ci sono stati 13 falsi positivi, la maggior parte dei quali causati da residui fecali. Tre adenomi con diametro di almeno 10 mm non sono state rilevati dalla CTC. Due erano polipi peduncolati del sigma completamente immersi sotto un livello idro-aereo sia nelle acquisizioni in posizione supina che prona. Uno era una lesione adenomatosa piana del colon trasverso, non riconoscibile neanche con un'analisi retrospettiva delle immagini CTC. La CTC ha rilevato un adenoma avanzato del retto distale di 11 mm che non era stato identificato alla CO prima dell'unblinding.

*Tabella 4 Analisi dei falsi positivi della CTC*

<i>Cause di risultati falsi positivi</i>	<i>Soggetti (n=13)</i>
<i>Polipo iperplastico</i>	<i>2</i>
<i>Polipo 4-5 mm*</i>	<i>1</i>
<i>Residuo fecale</i>	<i>9</i>
<i>Plica</i>	<i>1</i>

*\*Polipo di qualsiasi istologia delle dimensioni di 4-5 mm alla colonscopia con diametro  $\geq 6$  mm alla CTC*

Tutti i pazienti eccetto uno hanno dichiarato di avere assunto in modo completo la preparazione intestinale. La somministrazione del butil-bromuro di scopolamina è stata effettuata in 44 pazienti. In 5 pazienti con storia di pregresse reazioni allergiche a farmaci non è stato usato alcun ipotonizzante. Ciascun paziente ha trascorso mediamente circa 20 minuti nella sala TC e circa 40 minuti nella sala endoscopica, escludendo il tempo necessario per il recupero dalla sedazione. La mediana del tempo di lettura della CTC è stata di 17 minuti.

Tutti i pazienti hanno completato il questionario di valutazione. I pazienti hanno riferito maggiore discomfort nei confronti della preparazione intestinale (punteggio VAS medio:  $6,02 \pm 2,80$ ), piuttosto che nella effettuazione degli esami di CTC (VAS medio:  $2,94 \pm 2,13$ ) o di colonscopia ottica (VAS medio:  $3,27 \pm 2,65$ ), i quali sono stati tollerati in modo simile. Per quanto riguarda il test di screening preferito, la maggior parte dei pazienti ha espresso la propria preferenza per il FOBT ogni 2 anni (38,8%) e per la CTC ogni 5 anni (36,7%), piuttosto che per la colonscopia ottica ogni 10 anni (24,5%).

#### **2.2.4 DISCUSSIONE**

Questo studio preliminare valuta l'impiego della CTC come test di secondo livello in pazienti con FOBT positivo nel contesto del programma di screening del tumore colo-rettale della Regione Toscana. Per non modificare il protocollo di screening prestabilito, il campione di pazienti per questo studio è stato selezionato tra soggetti FOBT positivi che avevano già acconsentito di sottoporsi all'esame endoscopico. La preparazione intestinale standard per la colonscopia è stata impiegata anche per l'esame di CTC, senza utilizzare alcuna forma di marcatura fecale. Questo probabilmente ha determinato uno



scadimento della performance della CTC [6], ma ha permesso di mantenere la programmazione abituale degli appuntamenti per l'esame endoscopico.

La partecipazione allo studio è stata relativamente alta (62%), e questo può essere attribuito a diverse ragioni. In primo luogo è possibile che per i pazienti FOBT positivi, e quindi con elevato rischio di essere portatori di neoplasia colo-rettale, sia stata più rassicurante la possibilità di eseguire due esami specifici piuttosto che uno solo. Inoltre la CTC e la colonscopia venivano eseguite nella stessa giornata a distanza di 2-4 ore, e ciò evitava la necessità di dover ripetere la preparazione intestinale una seconda volta. Infine, il colloquio telefonico con lo specializzando che spiegava lo scopo di questo studio potrebbe aver motivato l'adesione dei soggetti.

I nostri risultati hanno mostrato un'alta prevalenza di lesioni adenomatose in soggetti positivi al FOBT, dato in linea con la letteratura [3,4]. Quasi la metà (44,9%) dei pazienti del nostro campione aveva un cancro o un adenoma di almeno 6 mm. In particolare 14 pazienti avevano almeno un adenoma avanzato.

Nel nostro studio la sensibilità per-paziente della CTC nella detezione di cancri o adenomi di almeno 6 mm è risultata superiore a quella riportata in trials multicentrici su soggetti asintomatici [7] o nelle meta-analisi [8-10]. La specificità ed il valore predittivo positivo sono invece risultati inferiori.

L'analisi dei falsi positivi ha evidenziato che la nostra specificità relativamente bassa è stata determinata soprattutto dall'erronea interpretazione di piccoli residui fecali come lesioni polipoidi. Questo dato può essere attribuito principalmente alla preparazione intestinale. Sebbene tutti i pazienti, ad eccezione di uno, abbiano riferito l'assunzione completa della soluzione catartica, la visualizzazione delle mucosa colica è risultata sub-ottimale nella maggior parte di casi (n=40). Inoltre, l'alta prevalenza di malattia attesa nei soggetti FOBT positivi, potrebbe aver influenzato il radiologo inducendolo a segnalare un numero maggiore di polipi [11].

In accordo con studi precedenti [12], la maggior parte dei nostri pazienti ha riferito scarsa tollerabilità alla preparazione intestinale, ed il discomfort da essa provocato è stato maggiore rispetto a quello percepito durante la CTC o la colonscopia. E' quindi probabile che, per molti pazienti, la preparazione intestinale catartica possa rappresentare il principale motivo di rifiuto a sottoporsi allo screening del tumore del cancro colo-rettale. Per risolvere questo problema dovrebbe essere valutato l'impiego della CTC con preparazione intestinale ridotta. Nel nostro gruppo di pazienti la tollerabilità della colonscopia ottica è stata simile a quella della CTC, e questo è probabilmente dovuto al fatto che la maggior parte delle colonscopie sono state eseguite in sedazione. Infine, i questionari hanno mostrato percentuali

simili di preferenza come test di screening per la CTC e per il FOBT, piuttosto che per la colonscopia, dato incoraggiante per l'implementazione della CTC nei programmi di screening.

La principale limitazione del nostro studio è stata l'uso della preparazione intestinale standard senza marcatura fecale. L'impiego della marcatura fecale riduce il numero di risultati falsi positivi consentendo una migliore differenziazione tra residui fecali e lesioni polipoidi [13]. In un recente trial multicentrico, la CTC con marcatura fecale ha mostrato una specificità più elevata (76,4%) in una coorte di soggetti con FOBT positivo [11]. Viceversa un altro studio sull'impiego della CTC senza marcatura fecale in soggetti FOBT positivi ha dimostrato una bassa specificità (59% per i polipi > 6 mm) [14].

In conclusione, la nostra esperienza preliminare ha confermato che i soggetti con FOBT positivo, nell'ambito di un programma di screening regionale, presentano un'alta prevalenza di lesioni adenomatose. In questo contesto, la CTC senza marcatura fecale ha mostrato alta sensibilità ed alto valore predittivo negativo nel rilievo di cancri e adenomi di almeno 6 mm, ma specificità e valore predittivo positivo relativamente bassi. Questi elementi non supportano l'impiego di routine della CTC come test di secondo livello nei soggetti FOBT positivi, data l'elevata prevalenza di lesioni neoplastiche del

colon in questi pazienti ed il basso valore predittivo positivo della CTC. Tuttavia, l'elevata sensibilità e l'alto valore predittivo negativo della CTC nel rilievo di cancri e adenomi supportano il suo potenziale impiego in soggetti FOBT positivi che rifiutano di sottoporsi alla colonscopia o in pazienti con colonscopia incompleta [15].

## BIBLIOGRAFIA

1. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al (1996) Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348:1472-1477
2. Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, et al (2003) European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ* 327(7409):289-290
3. Zorzi M, Falcini F, Fedato C, et al (2008) [Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey](#). *Epidemiol Prev* 32(2 Suppl 1):55-68
4. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al (2008) Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 135(1):82-90
5. Grazzini G, Castiglione G, Ciabattini C, et al (2004) Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 13:19-26
6. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, et al (2009) Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 80(1):1-17
7. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al (2008) Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 359(12):1207-17
8. 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
9. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL (2005) Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 142:635-650

10. Rosman AS, Korsten MA (2007) Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 120(3):203-210
11. Regge D, Laudi C, Galatola G, et al (2009) Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 301(23):2453-61
12. Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS, et al (2003) Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology* 227(2):378-84
13. Gryspeerdt S, Lefere P, Herman M, et al (2005) CT colonography with fecal tagging after incomplete colonoscopy. *Eur Radiol* 15:1192-1202
14. Neri E, Vagli P, Turini F, et al (2009) Diagnostic accuracy of CT colonography in patients with positive faecal occult blood test: results of the Italian project Legatumori 2003-2006. *Radiol Med* 114(4):586-594
15. Sali L, Falchini M, Bonanomi AG, et al (2008) CT colonography after incomplete colonoscopy in subjects with positive faecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 14(28):4499-504

### **3. ATTIVITA DI RICERCA IN CORSO**

#### **3.1 PROGETTO SAVE:**

**Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colongrafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto.**

**Validazione di un modello organizzativo per la colongrafia TC basato sulla telediagnosi.**

**Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia.**

##### **3.1.1 RAZIONALE**

Lo scopo di un programma di prevenzione secondaria per il CCR consiste nell'identificazione dell'adenoma avanzato, ovvero di quella lesione che ha una spiccata propensione all'evoluzione verso il carcinoma invasivo. L'identificazione della lesione consente la sua rimozione mediante polipectomia, intervento che interrompe la progressione da adenoma a carcinoma. Il National Polyp Study ha dimostrato una riduzione dell'incidenza del CCR del 76-90% in soggetti sottoposti a polipectomia.

Il test ideale per un programma di prevenzione deve essere ben accettato, sensibile, avere elevato valore predittivo positivo ed essere poco invasivo, con rischio di complicanze remoto.

La CTC potenzialmente rappresenta una buona scelta per un programma di screening, in quanto soddisfa i requisiti di cui sopra ed il suo utilizzo è giustificato anche da preliminari valutazioni di costo-efficacia. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di studi pilota in cui la CTC è proposta come test di screening primario per la prevenzione del CCR. In questi studi sono stati evidenziati elevati valori predittivi positivi della CTC per le lesioni clinicamente rilevanti ( $\geq 10\text{mm}$ ). Secondo lo studio dell'University of Wisconsin la percentuale di esami endoscopici indotti erroneamente della CTC è contenuto. Inoltre, la CTC, utilizzata come esame di primo livello, può indicare strategie di intervento differenti in soggetti in cui il rischio di progressione è limitato.

Tuttavia ad oggi non sono disponibili in letteratura dati sull'impiego della CTC nell'ambito di programmi di screening di popolazione. Appare necessario pertanto confrontare, nell'ambito del programma di screening regionale, l'impiego di questa metodica con il FOBT, test diffuso e di provata efficacia nella riduzione della mortalità per CCR, e della colonscopia, che rappresenta lo standard di riferimento per la diagnosi dell'adenoma.

Il Sistema Sanitario della Toscana e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) hanno maturato una grande esperienza nello screening del CCR; infatti il programma di prevenzione basato sul FOBT, già

attivo nella Provincia di Firenze, dal 2000 è stato esteso a tutto il territorio regionale.

Per quanto concerne la CTC, nel territorio regionale sono ormai diffusi capillarmente nelle ASL ed Aziende Ospedaliere gli apparecchi TC multislice che consentono di eseguire l'esame allo stato dell'arte. Inoltre esistono lettori esperti per la refertazione dell'esame.

In questo progetto è proposto l'utilizzo della CTC per la prevenzione del CCR con un modello organizzativo di teleradiologia che prevede l'acquisizione delle immagini negli ospedali più vicini al cittadino ed il loro invio ad un centro unico di lettura.

Questo modello favorisce l'adesione dei soggetti invitati allo screening grazie alla possibilità di eseguire la CTC sul territorio, riduce i tempi di elaborazione degli esami usufruendo di una piattaforma informatica con potenti capacità di calcolo, garantisce un'elevata qualità di refertazione utilizzando solo radiologi dedicati e con esperienza certificata in CTC, consente la costruzione di una banca dati contenente tutte le informazioni relative all'anagrafica e alle indagini eseguite nell'ambito del programma di prevenzione.



Il progetto propone inoltre la lettura delle CTC con l'ausilio di un sistema CAD, che permetterebbe una riduzione dei tempi di lettura degli esami mantenendo uno standard di accuratezza diagnostica.

L'azienda im3D di Torino ha pluriennale esperienza nello sviluppo di un sistema CAD per il colon ed ha organizzato il sistema di telediagnosi per CTC attualmente in uso in Piemonte.

### **3.1.2 OBIETTIVI DEL PROGETTO**

#### **OBIETTIVI PRINCIPALI**

Confrontare l'adesione e la detection rate del FOBt, della CTC con CAD e della CO come test di primo livello nell'ambito del programma di screening regionale per il cancro del colon-retto.

In particolare gli obiettivi principali dello studio sono:

a) Adesione all'invito in tre diverse politiche di screening (FOBt, CO, CTC), misurata come numero di soggetti che per ogni braccio hanno effettuato un test di screening di primo livello, entro 6 mesi dalla data di invito, sul totale. Inoltre per quanto riguarda la CTC, sarà valutata l'adesione all'invito ad

affettare l'esame rispettivamente con preparazione pesante e preparazione leggera.

b) numero di adenomi avanzati individuati in un unico round di CTC rispetto a tre round con FOBT

c) Numero di colonscopie ottiche indotte da un singolo round di CTC rispetto a 3 round di FOBT

d) Valutazione comparativa delle risorse necessarie per 3 round di FOBT vs 1 round di CTC

## **OBIETTIVI SECONDARI**

a) Valutazione mediante questionari strutturati della preferenza tra CTC vs CO nei soggetti del braccio CTC che eseguono la CO di approfondimento

b) Valutazione di eventuali eventi avversi

c) Allestimento di una banca biologica di biomarcatori molecolari

d) Valutazione di un modello organizzativo basato sulla centralizzazione delle immagini trasmesse per via telematica ad un unico centro di lettura esperto computer assistito

### **3.1.3 PROTOCOLLO**

La sperimentazione è uno studio prospettico, monocentrico, randomizzato a tre bracci (FOBT vs CTC con CAD vs CO).

Il protocollo dello studio sarà sottoposto a approvazione da parte dei Comitati Etici della Azienda Sanitaria 10 di Firenze (ASF) e della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi (AOUC), secondo le procedure da questi richiesti.

Da una popolazione di soggetti di età compresa fra i 55 e i 64 anni, di entrambi i sessi, residenti nella città di Firenze, mai invitati dal programma di screening per il CCR di competenza della ASF, saranno randomizzati (su base individuale; nel caso di coniugi la randomizzazione sarà forzata in modo di allocare entrambi nello stesso gruppo) tre gruppi di numerosità diverse:

1° gruppo: *invito a CTC*: questo gruppo sarà diviso in due parti: il primo (gruppo 1A) sottoposto a preparazione leggera, il secondo (gruppo 1B) sottoposto a preparazione pesante. In caso di non risposta un reminder sarà inviato dopo 3 mesi.

2° gruppo: *invito a FOBT* con intervallo biennale per 3 volte seguendo le procedure abituali del protocollo di screening attuale

3° gruppo: *invito a CO*. In caso di non risposta un reminder sarà inviato dopo 3 mesi

I non rispondenti al reminder sia del gruppo 1 sia del gruppo 3 saranno invitati successivamente (dopo ulteriori 3 mesi) a eseguire un FOBT in modo da garantire loro il test di screening previsto nei Livelli Essenziali di Assistenza.

Tutti i tre i gruppi verranno seguiti dal momento dell'arruolamento alla fine del 3 round dei soggetti del gruppo FOBT (dunque per sei anni). Tutti i tumori colo-rettali incidenti in questo periodo di tempo nelle popolazioni randomizzate saranno raccolti mediante i sistemi di identificazione universale della patologia (registri Tumore e/o Schede di dimissioni Ospedaliera).

MODALITÀ DI RECLUTAMENTO E CRITERI DI ESCLUSIONE

La popolazione oggetto dello studio è costituita da soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra i 55 e i 64 anni, residenti nelle aree degli ex-quartieri 4, 5 e 6 del comune di Firenze. L'elenco delle persone da reclutare è ottenuto dall'anagrafe comunale, incrociata poi con l'archivio degli assistiti della Regione Toscana, allo scopo di individuare il Medico di Medicina Generale assegnato a ciascun soggetto. Mediante un campionamento casuale semplice saranno individuati circa 14.000 soggetti (cfr. paragrafo 6.1) da randomizzare nei tre bracci previsti dallo studio

Prima della randomizzazione l'elenco dei soggetti sarà incrociato con l'archivio di ISPO e con l'archivio del Registro Tumori Toscano allo scopo di poter escludere dallo studio soggetti con:

- Pregresso CCR
- Pregressi adenomi colo-rettali in monitoraggio endoscopico
- FOBT eseguito nei 2 anni precedenti
- Pancolonscopia eseguita nei 5 anni precedenti
- Malattie infiammatorie croniche intestinali

Una familiarità positiva, ovvero due parenti consanguinei di I grado con neoplasia intestinale, o un parente consanguineo con diagnosi di CCR prima dei 55 anni di età, non costituisce un motivo di esclusione.

## **ARRUOLAMENTO**

L'invito a partecipare allo studio avviene attraverso una lettera personale. La lettera comunica che parallelamente al programma di prevenzione standard viene condotto uno studio sperimentale che prevede il confronto di tre differenti strategie di screening. Alla lettera è allegato un opuscolo illustrativo dell'esame proposto.

L'invito contiene un appuntamento con data prefissata per l'esecuzione dell'esame (nel caso della CTC o della CO) o per il ritiro del materiale necessario per l'esecuzione del test (nel caso del FOBT).

Nel caso di invito a CTC o CO, al soggetto è richiesto di confermare l'appuntamento contattando telefonicamente il numero indicato. Durante il contatto telefonico, viene dato un appuntamento durante il quale il soggetto riceve informazioni sul test e la preparazione pre-esame e gli consegnato il materiale per la preparazione intestinale. Nel braccio invitato a FOBT, il kit

sarà consegnato presso le sedi normalmente adibite a questo servizio da parte di personale dedicato.

Nella lettera di invito si chiede inoltre al soggetto di contattare il call center dello studio nel caso abbia già effettuato un FOBT o una colonscopia totale, allo scopo di valutarne l'eventuale esclusione se ricorrono le condizioni precedentemente elencate.

Soggetti che, dopo aver ricevuto l'invito, comunicano di essere portatori di malattie neoplastiche in corso di chemioterapia o altre malattie che controindicano l'effettuazione delle indagini proposte nello studio saranno altresì esclusi dallo studio stesso.

A tutti i non rispondenti al primo invito sarà inviato un reminder sempre a mezzo posta dopo tre mesi. Ai soggetti randomizzati nei bracci con CTC o CO che non hanno risposto né al primo invito né al sollecito, trascorsi ulteriori tre mesi, verrà inviato l'invito ad eseguire il FOBT.

## **ESAME DI PRIMO LIVELLO**

### **Braccio CTC (1)**

### **Consenso Informato**

Il soggetto, al momento della consegna della preparazione per l'esecuzione della CTC, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi rischi, compresi quelli legati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e sui suoi possibili risultati, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

### **Preparazione CTC**

Il protocollo prevede due sottobracci per la CTC, uno con preparazione intestinale pesante (1A) e l'altro con preparazione leggera (1B), entrambe con fecal tagging.

### **Preparazione pesante (1A)**

Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Il pomeriggio precedente l'esame assume circa 2 litri di una soluzione di polietilenglicole (macrogol) seguiti da una cena liquida. Tre ore prima dell'esame il paziente si presenta digiuno in ospedale dove assume 60 ml di Gastrografin diluiti in mezzo litro di acqua e beve immediatamente dopo un altro mezzo litro di acqua.

### **Preparazione leggera (1B)**



Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Nei tre giorni precedenti l'esame, assume una bustina di macrogol sciolta in un bicchiere d'acqua ai 3 pasti principali e beve, complessivamente durante la giornata, due litri di acqua. Tre ore prima dell'esame il paziente si presenta digiuno in ospedale dove assume 60 ml di Gastrografin diluiti in mezzo litro di acqua e beve immediatamente dopo un altro mezzo litro di acqua.

### **Esecuzione esame CTC**

Gli esami CTC saranno effettuati presso 3 diverse sedi (UO Radiologia Ospedale S.M. Nuova ASF, UO Radiologia Ospedale S. Maria Annunziata ASF e UO Radiologia AOUC) presso cui sarà effettuata l'acquisizione delle immagini. La lettura sarà centralizzata presso il centro di Telediagnosi, che sarà collocato in luogo logisticamente appropriato.

Il paziente viene sistemato sul lettino TC e gli viene posizionato un sondino endorettale morbido (catetere tipo Foley 20 Fr). Se non sussistono controindicazioni viene utilizzato uno spasmolitico per via endovenosa (n-butyl-scopolamina o glucagone). Il radiologo procede quindi all'insufflazione manuale del colon con aria ambiente o con insufflatore automatico di CO<sub>2</sub> sino alla massima tolleranza del paziente. Si acquisiscono scansioni TC a bassa dose in posizione spiona e prona, usando un apparecchio

multidetettore (almeno 16-slice) ed i seguenti parametri: 120 kVp, 50 mAs, collimazione di 0,6 – 1,25 mm, 0.5 sec di tempo di rotazione, sezioni ricostruite di 1-1,25 mm (overlap 30%).

I dataset TC sono archiviati su PACS locale in standard DICOM-3 e trasmesse al centro di telediagnosi mediante rete a larga banda.

Ad un campione di questi pazienti, a distanza di un mese dall'esame, mediante contatto telefonico, sarà somministrato un questionario strutturato allo scopo di valutare l'eventuale discomfort indotto dall'esame e dai due tipi di preparazione.

### **Interpretazione Esame TC**

Il radiologo effettua la refertazione nel centro di telediagnosi su workstation I-M3D con l'ausilio del CAD. La lettura avviene in modalità 2D e utilizzando il 3D per il problem solving.

Nel Case Report Form (CRF) dello studio i polipi identificati vengono registrati con le indicazioni sulla forma, la dimensione, le coordinate di riferimento (x, y, z), il segmento del colon. La forma è definita come sessile, pedunculata e piatta [30].

La dimensione dei polipi è riportata come misura del diametro massimo, escluso il peduncolo, usando una finestra di visione di ampiezza 1500 Unità

Hounsfield, livello –500HU. Per la localizzazione dei polipi il colon è diviso in sei segmenti: ceco, ascendente, trasverso, discendente, sigma, retto.

Per ogni esame vengono anche registrate nel CRF i tempi di lettura, la qualità dell'esame, il numero di candidati polipi identificati dal CAD, separatamente per le due posizioni.

Il referto viene redatto in base alla classificazione C-RADS secondo le indicazioni del Working Group sulla Colonoscopia Virtuale [30].

Per quanto riguarda i reperti colici il referto può essere di tipo:

- C0) Studio non adeguato: lo studio è definito non adeguato se a causa di limitazioni tecniche (insufficiente preparazione intestinale o insufflazione) il radiologo non può escludere la presenza di una lesione clinicamente importante.
- C1) Colon normale o con lesioni benigne: questa categoria comprende esami in cui non sono state riscontrate anomalie del colon, ovvero, nessun polipo di dimensione  $\geq 6$  mm.
- C2 ) Colon con polipi a rischio intermedio: in questa categoria sono inclusi esami in cui sono stati osservati non più di uno o due polipi di taglia compresa tra 6-9 mm.

- C3–C4) Colon con polipi ad alto rischio e/o masse: Questa categoria include esami in cui sono state riscontrati almeno un polipo di dimensione  $\geq 1$  cm oppure lesioni multiple intermedie, o masse.

I soggetti con riscontro alla CTC di una massa colica o di un polipo  $\geq 6$  mm (da C2 a C4) saranno invitati ad eseguire la colonscopia.

### **Reperti extracolici**

Al termine della lettura dell'esame il radiologo effettuerà una rapida valutazione delle immagini 2D in posizione supina per la ricerca di eventuali reperti-extracolici. Saranno presi in considerazione e refertati solo aneurismi dell'aorta addominale e masse solide addominali.

### **Comunicazione degli esiti CTC**

I soggetti che risultano negativi all'esame di primo livello vengono informati del risultato del test tramite una lettera personale. I soggetti che risultano positivi alla CTC vengono informati telefonicamente e ricevono adeguate informazioni riguardo agli esami di approfondimento diagnostico previsti nel programma. Nel caso di esami di CTC non adeguati il soggetto è invitato ad eseguire il FOBT.

## **Braccio FOBT (2)**

### **Consenso informato**

Il soggetto al momento della consegna della materiale per l'esecuzione del test, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi vantaggi e sui suoi rischi, compresa l'eventualità di esecuzione di approfondimenti diagnostici in caso di esito positivo del test, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

L'esame e la comunicazione del suo esito saranno eseguite secondo le modalità previste dall'attuale programma di screening regionale.

## **Braccio colonscopia (3)**

### **Consenso Informato**

Il soggetto al momento della consegna della preparazione per l'esecuzione della CO, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi rischi e sui suoi possibili risultati, compresa l'eventualità di una polipectomia, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

## **Preparazione**

Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Il pomeriggio precedente l'esame assume 2 litri di una soluzione di polietilenglicole (macrogol), seguiti da una cena liquida.

## **Esecuzione dell'esame**

L'esame endoscopico è effettuato secondo i protocolli standard con ispezione del colon fino al ceco. Al paziente sarà offerta la possibilità di eseguire l'esame in sedazione profonda, e nel caso egli accetti, l'anestesista, presente in sala endoscopica, somministrerà i farmaci necessari.

Gli esami endoscopici saranno effettuati presso il Servizio di Endoscopia di ISPO (Presidio di Villa delle Rose).

L'ampiezza dell'apertura di una pinza bioptica standard verrà utilizzata per misurare le dimensioni di ciascun polipo. Dopo polipectomia e recupero del polipo esso verrà misurato prima di porlo nel fissativo per l'istologia e questa sarà la dimensione registrata. Solo in caso di polipectomia in più frammenti o di perdita del polipo si userà la misurazione effettuata prima. Le polipectomie saranno eseguite in modo standard. Eventuali biopsie sono eseguite se necessario. Il segmento raggiunto, la visibilità della mucosa, la posizione e le caratteristiche degli oggetti rilevati sono registrate nel CRF.

Ad un campione di questi pazienti, a distanza di un mese dall'esame, mediante contatto telefonico, sarà somministrato un questionario strutturato allo scopo di valutare l'eventuale discomfort indotto dall'esame e dalla preparazione.

## **ESAME DI SECONDO LIVELLO**

Tutti i soggetti del braccio CTC e del braccio FOBT risultati positivi al test di primo livello saranno contattati telefonicamente ed invitati ad eseguire la colonscopia. Anche in questo caso, gli esami endoscopici saranno effettuati presso il Servizio di Endoscopia di ISPO (Presidio di Villa delle Rose).

Al termine degli approfondimenti diagnostici sarà consegnato al soggetto un referto contenente le conclusioni diagnostiche e indicazioni circa eventuali terapie o controlli di follow-up. In caso di rifiuto da parte del paziente all'effettuazione degli approfondimenti endoscopici, il Centro coordinatore dello studio provvederà a spedire per posta una lettera contenente il referto del test di primo livello effettuato (FOBT o CTC) con il consiglio di approfondimento diagnostico.

Ad un campione di soggetti del braccio CTC risultati positivi e che hanno effettuato anche una colonscopia di approfondimento a distanza di un mese dall'indagine diagnostica, mediante contatto telefonico sarà sottoposto un questionario particolarmente mirato a raccogliere giudizi comparativi dell'accettabilità da parte di questi pazienti della CTC e della CO.

### **3.1.4 ALLESTIMENTO DI UNA BANCA BIOLOGICA**

Con il presente studio ci si propone la creazione di una raccolta di tessuti e liquidi biologici umani, patologici e normali corredati di ogni informazione rilevante, cioè di una biobanca.

Lo studio si propone di effettuare la seguente raccolta di materiale biologico:

1. nel braccio CTC la raccolta di sangue a tutti i soggetti aderenti, la raccolta di materiale fecale nei soggetti che andranno in colonscopia per approfondimenti
2. nel braccio FOBT a tutti i soggetti che andranno in colonscopia prelievo di sangue e feci
3. nel braccio CO prelievo di feci e sangue a tutti i soggetti arruolati.



In particolare ci si propone di definire:

1. le caratteristiche delle infrastrutture necessarie alla conservazione dei materiali, sia per quanto riguarda gli aspetti tecnologici della criopreservazione che di quelli informatici per la gestione dei materiali e dei dati relativi
2. i protocolli necessari per rispettare la privacy dei soggetti donatori e verrà valutata la migliore formulazione del consenso informato, secondo procedure definite sulla base di considerazioni di biodiritto e bioetica, nel rispetto della normativa vigente e considerando anche le possibili novità giuridiche derivanti dalla applicazione in campo nazionale delle direttive emanate dalla Comunità Europea a riguardo
3. i protocolli per l'approvvigionamento dei biomateriali (tessuti asportati chirurgicamente e i liquidi biologici, quali sangue e feci etc):
4. i protocolli di conservazione dei biomateriali: i campioni saranno criopreservati, ed una porzione sarà conservata dopo trattamento con liquido fissativo
6. i protocolli per la raccolta dei dati patologici, clinici e anamnestici rilevanti, e i dati di follow-up nel tempo
7. i protocolli per la raccolta e conservazione delle informazioni biomolecolari

8. i protocolli per la governance della biobanca, per quanto attiene all'accesso, distribuzione dei materiali e alla gestione dei biomateriali

La raccolta e lo stoccaggio di campioni umani congelati raccolti dai soggetti aderenti allo studio e dai casi chirurgici verrà organizzata centralmente al fine di ottenere una campionatura uniforme. I campioni saranno conservati a -80° in speciali congelatori biologici dedicati. I campioni saranno raccolti e depositati negli appositi congelatori immediatamente dopo la raccolta per evitare la morte di alcune cellule e quindi la perdita di alcune caratteristiche.

Sarà pianificata una raccolta di campioni sufficiente a permettere varie tipologie di ricerche, alcune delle quali non ancora pianificate in quanto le metodologie di laboratorio sono in continua evoluzione. Sarà inoltre necessario mantenere una costante gestione dei dati relativi ai campioni stoccati (in ogni freezer è possibile raccogliere migliaia di campioni) attraverso un software dedicato e correlare ogni campione alle informazioni cliniche relative.

### **3.1.5 VALUTAZIONE DELLA ACCETTABILITÀ DELLA CTC E DELLA CO**

Allo scopo di valutare l'accettabilità della CTC e della CO da parte dei soggetti reclutati e della preferenza tra le due metodiche nei soggetti del braccio CTC che eseguono la CO di approfondimento, saranno somministrati da parte di personale adeguatamente formato dei questionari strutturati.

Tali questionari saranno effettuati a distanza di un mese dall'indagine diagnostica, mediante un follow-up telefonico.

I questionari indagheranno:

- disturbi o discomfort indotti dalla preparazione e dall'esame
- impressioni dei pazienti sull'esame
- grado di interruzione delle attività quotidiane indotta dalla preparazione o dall'esame

### **3.1.6 ANALISI STATISTICA**

#### **Dimensioni dello studio e potenza**

#### **Confronto CTC vs CO con endpoint "adesione all'invito"**

Si ipotizza di invitare 1.000 persone nel braccio CO stimando un'adesione all'invito di circa il 30%, mentre nel braccio CTC si ipotizza di invitare 5.000

persone. In questo modo, si potrà mettere in evidenza come statisticamente significativa una differenza superiore al 3.1% (test a due code) ed al 2.6% con un test ad una coda.

### **Confronto fra preparazione leggera (tipo 1) vs preparazione pesante (tipo 2) nella CTC**

Si ipotizza di invitare 2.500 persone nel braccio con preparazione tipo 1 (stimando un'adesione all'invito di circa il 35%) e 2.500 nel braccio con preparazione tipo 2. In questo modo, si potrà mettere in evidenza una differenza superiore al 2.6% (test a due code) ed al 2.2% con un test ad una coda.

### **Stima del tasso di invio in colonscopia della CTC**

Con una numerosità di 5.000 soggetti e una adesione del 35%, si potranno ottenere stime dell'invio in colonscopia ottica dei soggetti positivi (ipotizzando un tasso di positività vero = 15%) alla CTC con una incertezza di +/- 2.5%.

## **Confronto del Detection rate di adenomi avanzati di un round di CTC rispetto a tre round di FOBT**

Si ipotizza di avere fra le 5.000 persone invitate alla CTC un'adesione del 35%. Si ipotizza inoltre che il tasso diagnostico di adenomi avanzati o carcinomi sia pari al 5%.

Si ipotizza inoltre che le 8.000 persone invitate ad effettuare un FOBT aderiscano all'invito in quota stimata del 50%. Se la detection rate (di adenomi avanzati e carcinomi) cumulativa su tre round risulterà inferiore al 4%, questo valore differirà in modo statisticamente significativo dalla detection rate di un singolo round di CTC.

## **Allestimento di una banca biologica: stima della disponibilità di campioni biologici**

Si stimano di poter reclutare complessivamente 1.750 soggetti nel braccio CTC cui sarà richiesto un campione di siero. Si stima inoltre di reclutare circa 610 persone di cui saranno disponibile campioni di siero e di feci ed in cui si stimano che saranno rilevati 17 carcinomi e 107 adenomi avanzati, mentre i soggetti negativi saranno circa 486. Con questi presupposti, si potrà stimare

la sensibilità (essendo quella vera del 50%) con una incertezza +/- 7% e la specificità (essendo quella vera del 90%) con una incertezza +/- 3%.

## **Metodi statistici**

Tutte le analisi precedentemente descritte saranno eseguite sia "per protocol" (ogni soggetto sarà allocato nel suo braccio di randomizzazione, indipendentemente dall'esame effettivamente eseguito) sia "intention to know" (ogni soggetto sarà allocato nel gruppo dell'esame effettivamente eseguito). Inoltre, successivamente, verranno confrontati i risultati (in termini di lesioni importanti diagnosticate) e le risorse consumate delle varie politiche di screening considerando tutti gli esami eseguiti dai vari bracci. Questa analisi riguarderà in particolare i gruppi CO e CTC in cui è possibile che qualche soggetto rifiuti il test proposto ma accetti successivamente il FOBT.

### **3.1.7 STATO DI AVANZAMENTO DEL PROGETTO**

Il progetto di ricerca SAVE è stato ammesso a finanziamento da parte della Regione Toscana: POR-CreO FESR 2007-2013 Linea di intervento 1.1c

“Sostegno a progetti di ricerca industriale e sviluppo sperimentale congiunti tra imprese e organismi di ricerca in materia di salute”.

Il protocollo di studio ha ricevuto approvazione definitiva da parte del Comitato Etico dell’Azienda Sanitaria Firenze (ASF) in data 18/08/2010.

E’ in corso la stipula della convenzione con la Regione Toscana per l’attuazione del progetto.

## **3.2 PROGETTO REFUSERS**

**La colonografia TC (colonscopia virtuale) nei soggetti positivi al test per la ricerca del sangue occulto fecale che rifiutano l'approfondimento diagnostico nell'ambito del programma di screening per il carcinoma coloretale di Firenze**

### **3.2.1 RAZIONALE**

In letteratura esistono evidenze circa l'efficacia nella riduzione di mortalità per cancro colo rettale dello screening basato sulla ricerca del sangue occulto fecale (FOBT).

In Italia, programmi di screening con FOBT immunochimico biennale si stanno diffondendo sul territorio nazionale, prevalentemente al Nord e al Centro, in ottemperanza a disposizioni legislative del Ministero della Salute (Raccomandazioni 2006).

In Toscana, programmi di screening per il carcinoma coloretale basati su FOBT immunochimico sono stati attivati su scala regionale a partire dal 2000, se si esclude le due Aziende Sanitarie della provincia di Firenze, dove i programmi di screening erano già attivi.



Nella provincia di Firenze il programma di screening per il carcinoma colo-rettale (mediante ricerca del sangue occulto fecale) è attivo dal 1982, coordinato dal Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO).

Il protocollo è rivolto ai residenti di ambo i sessi di età compresa tra i 50 e i 70 anni e prevede l'impiego di un test immunologico per la ricerca del sanguinamento occulto fecale, da effettuarsi su un unico campione e senza restrizioni dietetiche. Il test consiste nella determinazione quantitativa dell'emoglobina fecale mediante agglutinazione su lattice, con cut-off di positività fissato a 100 ng/ml. Nel 2007 circa 73.000 residenti (73,9% di estensione geografica) sono stati invitati a ritirare il kit per il prelievo fecale presso i Distretti Sanitari di zona. I soggetti con esito negativo al test di screening ricevono una risposta per via postale, con il consiglio di ripetizione biennale. I soggetti con esito positivo al test sono contattati e informati della necessità di eseguire un approfondimento mediante colonscopia totale.

Una delle principali criticità dello screening coloretale è costituita dall'adesione all'approfondimento colonscopico. I risultati che emergono dalle survey nazionali e da quelle relative alla Regione Toscana ci dicono che esistono significativi problemi di adesione al II ° livello per quanto riguarda lo screening colo-rettale (78,7% e 78,9%, rispettivamente). Ciò a fronte di valori di predittività del test di primo livello particolarmente elevati (circa il

36% per cancro e/o adenoma avanzato nello screening colo-rettale di Firenze, dati survey regionale anno 2007).

La non rispondenza all'approfondimento costituisce un ambito estremamente complesso e delicato, in cui giocano fattori di tipo psicologico ma anche altri di tipo più strettamente logistico-organizzativo, legato per esempio ai tempi di attesa. La paura dell'approfondimento colonscopico ha un ruolo determinate così come il discomfort indotto dalla preparazione intestinale, come documentato anche in letteratura.

Esistono segnalazioni preliminari in cui si evidenzia una maggiore accettabilità della colonografia TC (CTC) con preparazione minima da parte dei pazienti nei confronti della colonscopia tradizionale.

Scopo del presente progetto è quello di valutare il ruolo della CTC nella promozione dell'adesione all'approfondimento diagnostico in soggetti FOBT-positivi. Scopo ancillare è la valutazione dell'accettabilità della CTC e lo studio dei determinanti del rifiuto all'approfondimento.

### **3.2.2 PROTOCOLLO**

Si tratta di uno studio randomizzato con un reclutamento sia di tipo retrospettivo che prospettico della casistica.

## **Reclutamento della casistica**

Saranno individuati tutti i pazienti che sono risultati positivi al test di screening nell'ambito del programma coloretale in corso nella ASL 10 di Firenze e che hanno rifiutato l'approfondimento colonscopico a partire dal gennaio 2010. In particolare, saranno considerati per il reclutamento retrospettivo quei pazienti che sono stati invitati del servizio di Endoscopia dell'ISPO. L'ISPO fornirà l'elenco dei pazienti completi di anagrafica e numero telefonico al Dipartimento di Radiodiagnostica.

Nello studio saranno inoltre reclutati in modo consecutivo tutti i soggetti FOBT positivi che rifiuteranno l'approfondimento colonscopico ed il cui rifiuto sarà stato registrato nel database dello screening.

## **Criteri di esclusione**

Saranno esclusi dal reclutamento solo i soggetti con controindicazioni cliniche all'effettuazione della CTC o non in grado di dare un consenso informato.

Saranno inoltre esclusi i pazienti che risultano aver eseguito altrove l'approfondimento o che non hanno dato un consenso scritto ad essere contattati per telefono.

## **Randomizzazione**

Entrambi i due gruppi di casistica saranno randomizzati da ISPO in due bracci:

### 1. Braccio di intervento:

i soggetti saranno invitati ad effettuare una CTC. L'invito alla CTC sarà preceduto da una lettera esplicativa dell'esame proposto in cui si preannuncia una telefonata durante la quale sarà chiesto la disponibilità ad effettuare l'esame e dato un appuntamento. Nella lettera verrà anche chiesto se nel frattempo il soggetto ha eseguito un approfondimento e se è possibile avere copia del referto. Nella lettera sarà indicato un recapito telefonico e un indirizzo postale ed elettronico del Centro Screening.

La telefonata sarà effettuata da un medico specializzando di Radiodiagnostica. Per le modalità di consegna della preparazione intestinale vedi paragrafo successivo.

### 2. Braccio di controllo:

I soggetti di questo braccio saranno invitati ad effettuare una colonscopia ottica (CO). L'invito alla CO sarà preceduto da una lettera in cui si preannuncia una telefonata durante la quale sarà chiesto la disponibilità ad effettuare l'esame e dato un appuntamento. Nella lettera verrà anche chiesto se nel frattempo il soggetto ha eseguito un approfondimento e se è possibile avere copia del referto. Nella lettera sarà indicato un recapito telefonico e un indirizzo postale ed elettronico del Centro Screening.

## **Modalità di esecuzione della CTC**

### **Preparazione intestinale**

La preparazione intestinale per la CTC consiste nell'assunzione di un blando catartico (Movicol) ai pasti principali dei 2 giorni precedenti l'esame ed di una soluzione di mezzo di contrasto iodato idrosolubile (Gastrografin) il giorno precedente l'esame.

I pazienti potranno ritirare la prescrizione per il Movicol ed il Gastrografin necessari presso la Radiodiagnostica della Clinica Medica di Careggi previo appuntamento contestuale alla telefonata di reclutamento.

## **Colonografia TC**

Gli esami saranno effettuati presso la SOD Radiodiagnostica 2 dell'AOUC.

Il paziente viene sistemato sul lettino TC e gli viene posizionato un sondino endorettale morbido (catetere tipo Foley 20 Fr). Se non sussistono controindicazioni viene somministrato uno spasmolitico per via endovenosa (n-butyl-scopolamina o glucagone). Il radiologo procede quindi all'insufflazione manuale del colon con aria ambiente sino alla massima tolleranza del paziente. Si acquisiscono scansioni TC a bassa dose in posizione supina e prona, usando un apparecchio multidetettore (64-slice) ed i seguenti parametri: 120 kVp, 50 mAs, collimazione di 0,6 mm, 0.5 sec di tempo di rotazione, sezioni ricostruite di 1 mm. I dataset TC sono archiviati su PACS locale in standard DICOM-3. Gli esami saranno interpretati da un lettore esperto in modalità 2D.

## **Modalità di esecuzione della CO**

### **Preparazione intestinale**

La preparazione intestinale per la CO sarà quella attualmente in uso presso l'endoscopia di ISPO.

I pazienti potranno ritirare la prescrizione per i catartici presso Villa delle Rose previo appuntamento contestuale alla telefonata di reclutamento.

## **Refertazione degli esiti**

La CTC sarà refertata come segue:

- Studio non adeguato: se a causa di limitazioni tecniche (insufficiente preparazione intestinale o distensione colica) il radiologo non può escludere la presenza di una lesione clinicamente importante.
- Negativa: se non sono state riscontrate anomalie parietali del colon, ovvero nessun polipo di dimensione  $\geq 6$  mm.
- Positiva: se è stata riscontrata una massa o almeno un polipo di dimensioni  $\geq 6$  mm.

## **Reperti extracolici**

Al termine della lettura dell'esame il radiologo effettuerà una rapida valutazione delle immagini 2D in posizione supina per la ricerca di eventuali reperti-extracolici. I reperti extra-colici significativi saranno refertati ed il radiologo consiglierà eventuali approfondimenti diagnostici per la gestione degli stessi.

La consegna dei referti della CTC si svolgerà in caso di negatività presso l'Accettazione della SOD Radiodiagnostica 2 (Clinica Medica), successiva ad una telefonata di avviso.

I soggetti con reperti neoplastici colici saranno invitati ad un colloquio con il medico specializzando presso il Presidio ISPO di Villa delle Rose. Durante il quale sarà spiegato il significato dell'esito e avviato a eventuali ulteriori accertamenti.

La consegna dei referti della CO seguirà la normale routine diagnostica.

### **3.2.3 STIMA CAMPIONARIA**

Sulla base del numero dei soggetti che in un anno risultano non aver eseguito la colonscopia (250-300) e considerando il carico sostenibile dalla CTC in un anno per questo studio (fino a un massimo di 150 soggetti all'anno) è possibile ipotizzare una randomizzazione 1:1 per circa 300 soggetti. Saremo in grado di mettere in evidenza come statisticamente significativi un recupero di esami dell'ordine di 20%-25% rispetto ad un gruppo di controllo che si ipotizza parteciperà al 10%.

### **3.2.4 STATO DI AVANZAMENTO DEL PROGETTO**

Si è proceduto all'individuazione dei soggetti FOBT positivi che hanno rifiutato l'approfondimento colonsopico dal Gennaio 2010, che sono stati randomizzati nei due bracci. Sono già stati invitati per lettera e poi



telefonicamente ad eseguire l'approfondimento previsto 90 soggetti. Allo stato attuale l'adesione alla CTC è di circa il 33%, mentre l'adesione alla CO è del 10% circa.

## 4. CONCLUSIONI

La colongrafia TC (CTC) è una tecnica radiologica mininvasiva per lo studio del colon. Gli studi multicentrici e le metanalisi disponibili hanno mostrato che la CTC, se eseguita allo stato dell'arte (apparecchio TC multidetettore, preparazione intestinale con marcatura fecale, operatore esperto), ha una performance comparabile con quella della colonscopia nel rilievo di cancri e polipi di dimensioni maggiori od uguali a 10 mm.

Attualmente la maggiori società scientifiche radiologiche e gastroenterologiche, prima fra tutte l'AGA (American Gastroenterological Association), indicano la CTC come esame diagnostico di prima scelta nei pazienti con colonscopia incompleta, nei pazienti che rifiutano la colonscopia o che non la possono effettuare per controindicazioni mediche. Inoltre la CTC è considerata tra gli esami di screening opportunistico, in grado di identificare sia il cancro che l'adenoma coloretale, dalla ACS (American Cancer Society). Tuttavia non vi sono evidenze, allo stato attuale, per il suo impiego nello screening di popolazione.

Il test del sangue occulto nelle feci (FOBT) è l'unico per il quale sia stata dimostrata l'efficacia in termini di riduzione della mortalità in studi

randomizzati, ed è lo strumento di screening di popolazione più diffusamente impiegato in Europa ed in Italia.

La mia attività di ricerca si è incentrata sul possibile impiego della CTC nell'ambito dello screening di popolazione rispetto al FOBT. Lo studio sui soggetti FOBT positivi con colonscopia incompleta ha mostrato che la CTC ha il potenziale per diventare una tecnica efficace per valutare le porzioni non visualizzate del colon, e dovrebbe sostituire il clisma a doppio contrasto.

Lo studio sulla CTC come test di approfondimento nei soggetti FOBT positivi, ha evidenziato che il suo impiego di routine come test di secondo livello probabilmente non è indicato, data l'elevata prevalenza di lesioni neoplastiche del colon in questi pazienti ed il basso valore predittivo positivo della CTC. Tuttavia, l'elevata sensibilità e l'alto valore predittivo negativo della CTC nel rilievo di cancri e adenomi supportano il suo potenziale impiego in soggetti FOBT positivi che rifiutano di sottoporsi alla colonscopia. In quest'ottica lo studio sui 'refusers', cioè i soggetti FOBT positivi che rifiutano la colonscopia, si propone di verificare se l'invito a CTC determina effettivamente un recupero di adesione all'approfondimento diagnostico.

Infine il progetto SAVE si propone di valutare la CTC come test di primo livello per lo screening del cancro coloretale a confronto con il FOBT e la colonscopia ottica. In particolare dovranno essere valutate l'adesione della

popolazione a questa nuova strategia di screening e se la CTC può avere un migliore rapporto di cost-efficacia rispetto al FOBT.