

# I programmi di screening della regione Toscana

## Sesto rapporto annuale

**RISULTATI E ATTIVITÀ DI RICERCA**

con il contributo  
e la collaborazione  
organizzativa della FIRM  
Fondazione Italiana  
per la Ricerca Medica  
O.N.L.U.S.

---

---

Proposta  
di protocollo clinico  
per la prevenzione  
del tumore  
del colon-retto

---

## Hanno collaborato alla stesura della proposta di protocollo:

---

Agnolucci	Angiolo	Azienda USL 8	Arezzo
Angioli	Donato	Azienda USL 8	Arezzo
Biagini	Massimiliano	Azienda USL 11	Empoli
Bonanomi	Andrea Giovanni	CSPO	Firenze
Candidi Tommasi	Alberto	Azienda USL 4	Prato
Castiglione	Guido	CSPO	Firenze
Ceccatelli	Paolo	Azienda USL 8	Arezzo
Comin	Camilla	AOU Careggi	Firenze
Finucci	Giovanni	Azienda USL 2	Lucca
Franceschini	Franco	Azienda USL 10	Firenze
Grazzini	Grazia	CSPO	Firenze
Lazzi	Stefano	AOU	Senese
Mantellini	Paola	CSPO	Firenze
Marini	Mario	AOU	Senese
Messerini	Luca	AOU Careggi	Firenze
Nucci	Andrea	AOU Careggi	Firenze
Rubeca	Tiziana	CSPO	Firenze
Torelli	Ettore	Azienda USL 3	Pistoia
Vindigni	Carla	AOU	Senese
Visioli	Carmen Beatriz	CSPO	Firenze
Voli	Barbara	Azienda USL 11	Empoli

---

# Indice

---

<b>La ricerca del sangue occulto fecale</b>	122
Premesse	
Aspetti laboratoristici e controlli di qualità	
<b>Esami di approfondimento</b>	123
Carichi di lavoro	
Requisiti strutturali delle Unità di Endoscopia	
Comunicazione della positività del test e programmazione della colonscopia	
Approccio all'esame endoscopico	
Completamento con Rx colon	
<b>Trattamento e management successivo</b>	126
Indicazioni terapeutiche	
Diagnosi anatomopatologica	
Follow-up	
Management della fase diagnostica negativa	
<b>Database generale del soggetto screenato</b>	129
Variabili minime da registrare	
Indicatori e standard	
<b>Bibliografia essenziale</b>	131
<b>Linee guida e protocolli consultati</b>	131
<b>Allegato I: Consiglio Regionale della Toscana. Deliberazione n. 30: "Approvazione requisiti, manuali e procedure di accreditamento ai sensi della legge regionale 23 febbraio 1999, n. 8 e successive modifiche e integrazioni"</b> - Disponibile presso la Segreteria CRR (s.livi@cspo.it)	132
<b>Allegato II: Lista B1.5 attività di endoscopia</b> - Disponibile presso la Segreteria CRR (s.livi@cspo.it)	133
<b>Allegato III: gestione della terapia anticoagulante orale e antiaggregante nei pazienti candidati alla colonscopia ed eventuale polipectomia</b>	134
<b>Allegato IV: indicazioni alla profilassi antibiotica nei pazienti candidati alla colonscopia ed eventuale polipectomia</b>	135

## LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

### Premesse

Gli studi clinici randomizzati e controllati (1,2,3) finora condotti hanno evidenziato che lo screening mediante ricerca del sangue occulto fecale è in grado di ridurre la mortalità di circa il 13-33% per cancro coloretale nelle popolazioni in cui viene offerto, a seconda della periodicità, del tipo di test, della partecipazione registrata nello studio.

Recentemente, numerosi studi (4,5,6,7) hanno però evidenziato che i test immunochimici sono più sensibili rispetto al tradizionale test al guaiaco e sono specifici per l'emoglobina umana, non necessitando di alcuna dieta. La migliore accuratezza di questi test su un solo prelievo fecale assicura mediamente una protezione più lunga che permette di eseguire il test ad intervalli biennali, invece dell'intervallo annuale necessario con il test al guaiaco.

In particolare i test immunologici permettono una completa automatizzazione delle metodiche ed una valutazione quantitativa dell'emoglobina fecale (8,9), consentendo di ottimizzare la soglia di positività e di effettuare un controllo di qualità che porta ad una migliore standardizzazione dei risultati. L'esperienza condotta dal CSPO (9) sul test di agglutinazione al lattice ha suggerito provvisoriamente di assumere come accettabile il cut-off di 100 ng/ml nello screening toscano.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego di test immunochimici su un solo giorno di campionamento e senza dieta è costituito dall'effetto facilitante sull'adesione della popolazione all'invito di screening, da sempre considerato un fattore critico in questo tipo di screening.

### Aspetti laboratoristici e controlli di qualità

#### Tipologia del test

Un reagente al lattice viene preparato sensibilizzando particelle di lattice di polistirene con anticorpi IgG di coniglio antiemoglobina AO umani. Quando questo reagente viene miscelato con il campione per la reazione, gli anticorpi anti HbAO umani legati al lattice reagiscono con l'emoglobina nel campione producendo una reazione di agglutinazione del lattice. Questa reazione viene quindi analizzata in termini di variazione di densità ottica, il cui incremento sarà direttamente proporzionale alla concentrazione di HbAO del campione.

#### Cut-off

Gli studi a tutto oggi eseguiti nella regione Toscana

hanno portato a raccomandare un valore di cut-off di 100 ng/ml. Nel caso di programmi che decidessero di sperimentare diversi valori di cut-off si rende obbligatoria la registrazione del valore quantitativo nel database al fine di consentire una corretta valutazione dei risultati a differenti cut-off.

#### Controlli di qualità

Al fine di standardizzare ed uniformare la qualità dei dati forniti dalle diverse strutture, si riportano sinteticamente i protocolli di controllo di qualità suggeriti.

#### Criteria di accettabilità della curva di calibrazione

Scarto tra il valore ottenuto e valore atteso < 5%. Controllare con particolare attenzione la regione di cut-off (punti 2 e 3) della curva di taratura.

#### Controllo di imprecisione del metodo

Viene effettuato mediante una verifica della variabilità dichiarata dalle ditte produttrici (secondo il protocollo NCCLS).

- Variabilità nella serie:

20 ripetizioni di sieri di controllo (o campioni a titolo noto) su 2 livelli (low e high) nella stessa serie, calcolando media e deviazione standard. Calcolo del coefficiente di variazione, che deve essere < 5%.

- Variabilità tra serie:

Effettuazione di almeno 8 sedute analitiche, con i 2 livelli di controllo (low e high) seguiti in doppio, calcolando media e deviazione standard. Calcolo del coefficiente di variazione, che deve essere < 10%.

#### Controllo di qualità interno (CQI)

- Costruire le normali carte di controllo, riportando in grafico i valori ottenuti.

- Considerare accettabile la seduta analitica in cui i valori del CQI sono  $\leq$  alla media  $\pm$  2 deviazioni standard.

La carta di controllo (carta di Shewart) viene costruita riportando in grafico i valori giornalieri dei 2 livelli ed analizzata mediante un algoritmo di Westgard per controllare la variabilità del test.

Regole suggerite, utilizzando 2 livelli di controllo, low e high, per approvazione di una seduta analitica.

Almeno uno dei valori (low o high) deve essere compreso in 2 deviazioni standard. Possono essere accettati valori fino a quattro serie consecutive con valori inferiori (superiori) alla media con uno scarto entro 1 deviazione standard; in caso contrario, deve essere calcolata di nuovo la media.

### Controllo dell'accuratezza

Per ottenere informazioni sull'accuratezza dei dati forniti, sarebbe opportuno che i laboratori partecipassero a cicli di Valutazione Esterna della Qualità (VEQ). A questo scopo, il CSPO in collaborazione con il Centro di Riferimento Regionale per la Sicurezza della Qualità della Regione Toscana ha avviato nel giugno 2005 il primo ciclo di VEQ per la ricerca del sangue occulto fecale. È auspicabile che i laboratori coinvolti nel programma di screening aderiscano a tale progetto.

## ESAMI DI APPROFONDIMENTO

### Carichi di lavoro

Nell'ambito del programma di screening verrà indotto un carico rilevante di colonscopie; nella gran parte dei casi, per i noti fattori ansiogeni connessi allo screening, dovranno essere espletate entro tempi molto contenuti. Dilatazioni dei tempi o ritardi dovuti a inefficienze o errata programmazione avranno un duplice effetto negativo: la mancata risposta ai suddetti problemi psicologici ed un aumento delle fughe per l'esecuzione degli approfondimenti verso altri centri endoscopici al di fuori di quelli di riferimento. Questo potenziale fenomeno potrebbe inficiare la qualità dell'esame di approfondimento e/o provocare una minore aderenza ai protocolli approvati e validati.

Si pone pertanto un problema di previsione dei carichi indotti che dipende da vari fattori:

1. numero di soggetti invitati;
2. adesione all'invito: in Italia varia dal 24 al 77% con una media di circa il 50% in Toscana;
3. tasso di positività del test utilizzato: tutti i positivi al FOBT - che possono variare dal 4 al 6% a seconda della popolazione studiata, degli standard di laboratorio, del passaggio di screening, del cut-off adottato, del numero di campioni - dovranno essere invitati ad eseguire una colonscopia entro 30 (trenta) giorni dall'esecuzione del test;
4. non-compliance agli approfondimenti: una percentuale di questi soggetti variabile fra il 5% e il 45% rifiuterà di eseguire l'approfondimento, anche se una parte dei non-compliers tornerà a rivolgersi al servizio di endoscopia o effettuerà l'esame su richiesta del medico curante presso la struttura di riferimento o altre strutture;
5. colonscopie differite a causa di scadente preparazione o per polipectomia programmata in seduta

differita. In questa categoria possiamo inserire anche quelle colonscopie di controllo programmate a scadenza molto ravvicinata (1-3 mesi) per controllare la completezza dell'exeresi e il sussistere del clean colon in caso di polipi sessili o di polipi multipli.

6. follow-up: in tempi più lunghi (oltre i 3 anni dall'inizio dello screening) lo screening induce un carico endoscopico legato al follow-up delle lesioni benigne e maligne diagnosticate. Ovviamente anche in questo caso il carico risente del Valore Predittivo Positivo per cancro, adenomi avanzati, adenomi non avanzati. Il follow-up prevederà il controllo a 3 e a 8 anni per le prime due condizioni con cessazione del follow-up endoscopico in caso di negatività. Il comportamento in termini di follow-up in caso di adenomi non avanzati (unico controllo a 5 anni vs nessun controllo) condiziona un eventuale ulteriore carico endoscopico differito nel tempo;
7. carichi endoscopici routinari: mentre sarebbe intuitivo attendersi un riassorbimento nei flussi dello screening di una parte degli utenti che si sarebbero comunque sottoposti a colonscopia, in alcuni studi come lo Studio Pilota Britannico per lo Screening Colorettale si è osservato invece un incremento indotto dallo screening sulla presentazione spontanea o guidata dai medici di medicina generale (MMG) ai servizi endoscopici, spiegabile verosimilmente con una maggiore attenzione verso segni di sospetto clinico, fattori di rischio o per la scelta di test di screening meno selettivi del FOBT (sigmoidoscopia o colonscopia).

Pertanto, sulla base dell'entità della popolazione screenata per anno, della partecipazione prevista e di una stima realistica dei parametri è necessario che l'Azienda Sanitaria che attiva lo screening predisponga e riservi un congruo numero di posti a disposizione in sedute dedicate o intercalati nella normale routine, con una accurata programmazione degli inviti. La prima soluzione permette di meglio concentrare requisiti selettivamente richiesti per lo screening (esperienza dell'operatore, polipectomia contestuale alla fase diagnostica, sedazione cosciente/narcosi), il secondo metodo consente una maggiore elasticità nella gestione dei posti (1,10-12).

### Requisiti strutturali delle Unità di Endoscopia

Si rimanda ai criteri regionali per l'accreditamento per quanto riguarda le caratteristiche generali (13). [Allegati I e II: disponibili presso la segreteria del CRR].

Vista la particolarità dell'attività endoscopica legata allo screening, si sottolinea l'importanza di alcune raccomandazioni:

- ◆ Ottemperanza ai requisiti strutturali, impiantistici, tecnologici ed organizzativi indicati dalla RT:
  - sala endoscopica di cubatura, ricambio d'aria e comfort microclimatico adeguati, con spogliatoio/servizio igienico dedicato;
  - locale dedicato all'osservazione;
  - locale/spazio adeguato per lavaggio/disinfezione degli strumenti (con lavello inox ad acqua calda e fredda a comando non manuale, con sistemi di lavaggio/disinfezione a circuito chiuso ed efficienti cappe aspiranti o sistemi di ricambio d'aria forzato);
  - endoscopi, fonti luce, accessori in numero tale da permettere in caso di guasto o rottura improvvisa il completamento delle indagini diagnostiche/terapeutiche;
  - erogatore di O<sub>2</sub> e un pulsiossimetro digitale per sala endoscopica, un defibrillatore con monitor e materiale occorrente per la RCP presenti nell'endoscopia;
  - una lavaendoscopi idonea all'ottenimento dell'alta disinfezione degli strumenti;
  - garanzia della presenza durante tutto l'orario di apertura di un medico appartenente alla disciplina inerente l'attività svolta, di un infermiere, di un anestesista nel presidio;
  - tutti i processi documentati con linee guida o regolamenti interni, specificanti i comportamenti da tenere in caso di problemi (i.e. guasti o rottura improvvisa delle attrezzature).
- ◆ Instaurazione di protocolli specifici locali riguardanti le procedure endoscopiche operative: accesso, accoglienza, modalità attuative e assistenza (disponibilità di sedazione, monitoraggio, etc.), dimissione, gestione complicanze precoci e tardive.
- ◆ Instaurazione di protocolli specifici locali riguardanti la sterilizzazione, lo stoccaggio degli strumenti e accessori e la decontaminazione, pulizia e disinfezione degli ambienti.
- ◆ Corretta archiviazione dei referti endoscopici ed istologici, informatizzata e agevolmente recuperabile.

### **Comunicazione della positività del test e programmazione della colonscopia**

L'invito ad eseguire l'esame è in genere fortemente ansiogeno, pertanto hanno grande importanza gli aspetti relativi alla comunicazione. Le modalità di

comunicazione possono seguire vari metodi:

1. comunicazione telefonica diretta da parte di un operatore (adeguatamente formato) dell'endoscopia o del centro di gestione dello screening, durante la quale viene comunicato il risultato del FOBT, spiegati i suoi possibili significati e fissato l'appuntamento.
2. comunicazione per lettera della positività al test e ragguagli su dove rivolgersi per fissare l'appuntamento. Il contenuto della lettera ed eventuali allegati dovranno essere particolarmente studiati allo scopo di minimizzare l'ansia derivante dalla comunicazione, i recapiti telefonici per chiedere spiegazioni e fissare l'appuntamento dovranno essere ben chiari e facilmente raggiungibili.
3. comunicazione tramite il MMG: nel caso il MMG partecipi al programma di invito e sia disponibile ad avvertire i propri assistiti risultati positivi, il risultato del test potrà essere formalmente comunicato al MMG che a sua volta lo comunicherà all'assistito facendosi carico di organizzare un appuntamento per la colonscopia presso il centro endoscopico di riferimento per lo screening.
4. recupero dei dati: per i pazienti che effettuano approfondimenti presso altri centri (fughe), con svariate fonti informative (MMG, endoscopie, anatomopatologie, radiologie).

Tutte le modalità sopra indicate sono percorribili, ma si suggerisce che la comunicazione telefonica, che richiede comunque personale sanitario dedicato e appositamente formato, laddove non sia perseguibile la collaborazione del MMG, è preferibile. La comunicazione per lettera può essere adottata solo se si verifica una effettiva buona compliance: al di sotto del 90% è ritenuta non soddisfacente e impone una verifica delle modalità di comunicazione con il paziente.

I tempi di programmazione della colonscopia dovranno essere particolarmente contenuti e comunque non superare i 30 giorni dalla data di accettazione del test di screening.

In caso di risposta interlocutoria all'invito (necessità di pensarci, di parlare con il medico, momentanea indisponibilità) dovranno essere previsti uno o più solleciti (entro sei mesi), salvo esplicito rifiuto definitivo. È consigliabile che tutti i dati clinico-anamnestici emergenti dai colloqui con il paziente che possano configurare un alto rischio di complicanze della colonscopia o potenziali controindicazioni vengano registrati dall'operatrice/ore e riferiti al medico

responsabile dello screening o dell'endoscopia che potrà in alcuni casi, previa autorizzazione dell'interessato, contattare il MMG.

Nel caso il soggetto screenato decida di eseguire l'esame di approfondimento presso altro centro si chiederà all'interessato di fornire la documentazione relativa ovvero autorizzazione ad attingere dagli archivi relativi ove accessibili.

### **Approccio all'esame endoscopico**

#### *Informazione e consenso*

L'esame deve essere accuratamente illustrato al paziente, meglio se con l'ausilio di moduli/depliant appositamente studiati, sia riguardo il suo svolgimento, sia riguardo le possibili complicanze e i provvedimenti necessari per risolverle. Deve sempre essere raccolto preliminarmente un valido consenso informato scritto. È necessario, se non eseguita in precedenza, far precedere l'esame endoscopico da una breve raccolta anamnestica volta all'individuazione di patologie cardiache, respiratorie, coagulopatie, assunzione di farmaci a potenziale effetto sull'emostasi, allergie a farmaci e ogni altro potenziale fattore di rischio per complicanze legate alla colonscopia o alle pratiche con essa correlate (sedazione/analgesia/narcosi o polipectomia). Il paziente deve essere avvertito circa l'importanza delle notizie riguardanti le proprie patologie pregresse/preesistenti e le terapie in corso. Il consenso informato deve quindi fare riferimento all'eventualità che nel corso dell'esame vengano effettuate biopsie, polipectomie, manovre emostatiche.

Un sintetico inquadramento del livello di rischio per patologia neoplastica coloretale (anamnesi familiare e anamnesi patologica remota per patologia neoplastica) è assai auspicabile ai fini stessi dell'indagine di screening e della definizione dei successivi protocolli di follow-up o di eventuali indagini aggiuntive (i.e. genetiche).

#### *Sedazione*

La colonscopia risulta talora dolorosa, in una percentuale di casi estremamente variabile e non sempre in base a parametri prevedibili. Una corretta sedazione-analgesia può migliorare considerevolmente la tollerabilità e permettere pressoché in ogni caso il completamento dell'esame diagnostico e/o delle manovre terapeutiche. In ogni centro deve essere possibile l'esecuzione di esami in sedazione e la decisione di praticarla deve essere condivisa tra medico e paziente. La scelta del tipo di sedazione da praticare (sedazione + analgesia, narcosi con assi-

stenza anestesiológica) è effettuata in base alla valutazione preliminare del paziente. In ogni caso il paziente va adeguatamente istruito al momento della prenotazione dell'esame circa i requisiti minimi per accedere alla sedazione: opportune modifiche dei regimi di pulizia intestinale, digiuno da almeno 8 ore, previsione di rientrare a domicilio con accompagnatore (non guidare veicoli).

Si ribadisce che la disponibilità di sedazione e analgesia è requisito fondamentale per la valutazione dei programmi: è essenziale che la procedura adottata presso ogni centro sia codificata e auspicabile che sia valutata (anche in via campionaria) la soddisfazione dell'utente (14,16).

Nel caso di sedazione o narcosi è necessario raccogliere il consenso informato scritto specifico e compilare una scheda indicante i farmaci somministrati (tipo e dose), i parametri vitali rilevati prima durante e dopo la sedazione, il giudizio clinico di dimissibilità; in alternativa i suddetti dati possono essere registrati in un referto endoscopico onnicomprensivo.

#### *Esecuzione dell'esame*

L'esame endoscopico è volto alla visualizzazione del viscere fino al ceco, in condizioni di toilette intestinale tali da consentire la visione dell'intera superficie mucosa. In caso di mancato completamento deve essere indicato il livello raggiunto e i motivi dell'interruzione; il grado di pulizia del viscere deve essere sempre sinteticamente indicato (i.e. buona, sufficiente, scarsa o assente). Se non controindicata e tecnicamente possibile l'asportazione delle lesioni polipoidi deve essere eseguita durante l'indagine diagnostica, senza preventiva determinazione dei parametri emocoagulativi. Nel caso di pazienti in terapia antiaggregante, anticoagulante o che necessitino di terapia antibiotica profilattica ci si riferirà ai protocolli specifici (Allegato III e Allegato IV).

Nel caso sia da programmare un'endoscopia differita (i.e. polipectomia da effettuare in narcosi o in DH) tale programmazione sarà a carico del centro di riferimento di provenienza, salvo diversa volontà del paziente stesso.

#### *Refertazione endoscopica*

La refertazione endoscopica deve essere effettuata con la registrazione delle seguenti variabili, che andranno a confluire nel database generale del paziente:

- dati anagrafici;

- data esame;
- qualità della preparazione;
- regione raggiunta;
- descrizione delle lesioni individuate e loro sede;
- procedure eseguite;
- effettuazione o meno di sedazione (precisando tipo di farmaco/i e dose/i)\*;
- complicanze immediate e procedure adottate per la loro risoluzione;
- diagnosi endoscopica;
- eventuali indicazioni terapeutiche;
- Centro in cui è stato eseguito l'esame;
- Operatori medici e infermieristici.

#### Legenda

\*Auspicabile la compilazione di apposita scheda per la registrazione del consenso alla sedazione/narcosi, dei farmaci utilizzati e dei parametri.

#### Completamento con RX colon per clisma

In caso di colonscopia incompleta (mancato raggiungimento del ceco) e in assenza di lesioni polipoidi da asportare endoscopicamente con nuovo esame in differita nel tratto visualizzato, in linea generale verrà programmato un esame radiologico del colon con doppio contrasto. Obiettivo da raggiungere è il minimo ricorso a tale completamento d'indagine disponendo della possibilità di sedazione "à la demande" in caso di esame doloroso/scarsa tollerabilità, indicando selettivamente l'Rx nel caso di stenosi/ostacoli non oltrepassabili dall'endoscopio. Un esame radiologico in corso di studio come alternativa all'Rx colon per clisma d.c. è la colotomografia (c.d. "colonscopia virtuale"). Si sottolinea che a tutt'oggi tale esame non è stato ancora standardizzato, che non rientra tra le prestazioni fornite dal SSN e che può essere proposto allo stato attuale solo nell'ambito di protocolli di studio.

#### TRATTAMENTO E MANAGEMENT SUCCESSIVO

##### Indicazioni terapeutiche

**Lesioni Polipoidi** → Asportazione endoscopica fino a conferma istologica e/o macroscopica della completezza d'exeresi. Nelle lesioni sessili con istologia di adenoma avanzato, in caso di impossibilità di ottenere il clean colon\*\* dopo ripetuti tentativi endoscopici valutare la terapia chirurgica.

**Cancro invasivo** → Terapia chirurgica, previa conferma istologica salvo in caso d'impossibilità tecnica del campionamento biotico.

##### Carcinoma

**su adenoma** →

Valutare:

- margini di resezione endoscopica;
  - grado di differenziazione;
  - embolizzazione linfatica e venosa.
- Se tutti i parametri sono favorevoli → follow-up endoscopico.
- Se uno dei parametri è sfavorevole → terapia chirurgica.

#### Legenda

\*\**Clean Colon*: colon indenne da lesioni dopo bonifica endoscopica/chirurgica, rapportato alla qualità della preparazione intestinale e alla completezza dell'indagine.

#### Diagnosi anatomopatologica

##### Notizie cliniche

Sarebbe auspicabile che il materiale da esaminare fosse accompagnato da copia del referto endoscopico analitico in cui sono riportati:

1. dati anagrafici completi
2. storia personale e familiare di malattia neoplastica del grosso intestino
3. procedura endoscopica:
  - biopsia (su mucosa piana o formazione poliposa)
  - polipectomia endoscopica
  - polipectomia endoscopica frazionata
4. sede della lesione
5. configurazione della lesione
6. dimensioni della lesione

##### Trattamento dei reperti ("handling")

Tutte le lesioni asportate o i frustoli corrispondenti a biopsie vengono inviati al laboratorio di Anatomia Patologica fissate in formalina tamponata al 10%. Le formazioni polipose diminutive/minimali (< 0,5 cm) saranno, a cura dello staff di Endoscopia, previamente appoggiate su supporto rigido con la faccia corrispondente alla superficie di exeresi. L'endoscopista seleziona tra i polipi > 0,5 cm quelli con caratteristiche (polipi semipeduncolati, peduncolati con peduncolo < di 0,3 cm, etc.) che presumibilmente rendono difficile la identificazione della base di resezione dopo fissazione e provvede alla marcatura della stessa con idoneo repere o con inchiostro di china.

### Esame macroscopico

Le dimensioni del polipo vengono definite dal maggior diametro e, se significativi, dai due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti pertinenti al peduncolo.

Descrizione macroscopica:

- peduncolato
- sessile
- piatto

### Campionamento

Un prelievo para-centrale (comprensivo del piano medio-sagittale del polipo) con separazione delle due calotte laterali dalla parte centrale garantisce la valutazione su ampia superficie della interfaccia tra tessuto epiteliale ed asse vascolo-stromale comprensivo della sottomucosa. La settorializzazione della sezione para-centrale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere compresi in un'unica inclusione. Ulteriori prelievi paralleli a quello para-centrale ogni 2 mm (sezioni "paramediane" progressivamente contrassegnate) con inclusione finale del tessuto residuo delle calotte laterali.

Le sezioni effettuate vengono separatamente incluse in blocchetti di paraffina da ognuno dei quali si allestiscono almeno 3 sezioni di 5 mm. colorate con ematossilina-eosina.

### Diagnosi istopatologica

Definizione di istotipo (polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso).

Per la definizione di istotipo è prerequisite irrinunciabile la polipectomia endoscopica completa: prelievi biotipici, anche multipli, della testa del polipo o la frammentazione della lesione (anche se con un volume tissutale complessivo quantitativamente adeguato) non consentono la sicura definizione di istotipo, l'attendibile valutazione del grado di displasia o dell'architettura e, soprattutto, la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi del campione in esame (es.: "frammenti di tessuto adenomatoso ad esclusiva/prevalente architettura villosa, con displasia di basso grado").

### Polipo adenomatoso (adenoma): architettura

Secondo la classificazione istologica WHO 2000 si distinguono i seguenti tipi di adenoma:

- Tubulare: > 80% architettura tubulare

- Villosa: > 80% architettura villosa
- Tubulo-Villosa: ciascuna delle due componenti presente in misura compresa tra 20% e 80%
- Serrato: caratterizzato dalla configurazione seghettata del polipo iperplastico ma con presenza di displasia nella porzione superiore delle cripte e nell'epitelio superficiale
- Polipo misto iperplastico/adenomatoso: lesione che presenta aree distinte di polipo iperplastico e di adenoma

### Polipo adenomatoso (adenoma): displasia

Viene distinta in due categorie:

- displasia di basso grado (lieve/moderata)
- displasia di alto grado.

In ragione della scarsa riproducibilità della distinzione morfologica tra displasia lieve e moderata e delle analogie nelle caratteristiche fenotipiche e biologiche tra le due forme, è ragionevole il loro accorpamento in "Displasia di Basso Grado", riservando alla sola displasia grave o severa l'Alto Grado. Aspetti esasperati della displasia di alto grado vengono talora riportate come "Carcinoma in Situ". L'infiltrazione neoplastica della tonaca propria e/o dei fasci della muscularis mucosae (senza superamento ed invasione della sottomucosa) viene da molti patologi riferita come "Carcinoma Intramucoso del Colon". Dal punto di vista istologico entrambe le definizioni sono corrette, ma siccome il carcinoma in situ e, nella fattispecie del grosso intestino, anche il carcinoma intramucoso sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia l'uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nell'ambito della displasia di alto grado.

È pratica comune identificare differenti gradi di displasia nel contesto di un singolo adenoma: il grado diagnostico è basato sulla componente più altamente displastica osservata, indipendentemente dalla sua estensione nel tessuto adenomatoso.

### Adenomi cancerizzati

Tale dizione è riservata agli adenomi in cui può essere inequivocabilmente accertata l'infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della muscularis mucosae da parte di tessuto neoplastico. È la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1 sec. TNM), dotata di potenziale metastatico linfonodale variabile (0%-37%) associato ai seguenti parametri istologici che, orientando la programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up cli-

nico-endoscopico), devono essere esplicitati nel referto istologico:

1. grado istologico di differenziazione del carcinoma:
  - G 1 e G 2 alta differenziazione;
  - G 3 bassa differenziazione (comprese le forme colloidali);
  - eventuale componente anaplastica, anche minima, equivalente a G 4;
2. embolizzazione neoplastica (linfatica o venosa):
  - assente;
  - presente;
  - non valutabile;
3. stato del margine di resezione endoscopica: lo stato del margine di resezione endoscopica viene valutato misurando la distanza minima in mm delle cellule cancerigene dal limite:
  - a. positivo: quando si identificano cellule di carcinoma a meno di 1 mm dal margine;
  - b. negativo: si distinguono 2 categorie:
    - b1. quando la distanza delle cellule cancerigene dal margine  $\geq 1$  mm  $\leq 2$  mm;
    - b2. quando la distanza delle cellule cancerigene dal margine è  $> 2$  mm;
  - c. non valutabile (difetto di orientamento o artefatti).

Utilizzando tali parametri è possibile distinguere tre categorie di adenomi con carcinoma invasivo:

- a bassissimo rischio di evoluzione:
  - grado di differenziazione G1 o G2
  - emboli neoplastici assenti
  - distanza dal margine  $> 2$  mm
- a basso rischio di evoluzione:
  - grado di differenziazione G1 o G2
  - emboli neoplastici assenti
  - distanza dal margine  $\geq 1$  mm  $\leq 2$  mm
- ad alto rischio di evoluzione con presenza di almeno uno dei seguenti parametri:
  - grado di differenziazione G3 o G4
  - emboli neoplastici presenti
  - distanza dal margine  $< 1$  mm

Il margine non valutabile viene considerato come margine positivo.

#### Altri parametri istologici

Possono aggiungere indicazioni sul rischio delle lesioni ma non sono obbligatori nella refertazione.

- “Budding” Tumorale. Descrive la presenza di cellule di carcinoma isolate o disposti in gruppi di meno di 5 elementi nello stroma del margine di avanzamento tumorale: basso grado (0-9 focolai di budding ad un ingrandimento 250x) vs alto grado 10 o più focolai a 250x).

- Rapporto Percentuale Tessuto Adenomatoso/ Adenocarcinoma: valutazione quantitativa del rapporto percentuale tra tessuto adenomatoso e carcinomatoso (lesioni con piccoli volumi di carcinoma invasivo hanno potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo).
- Livello di infiltrazione del peduncolo (terzo superficiale-medio-profondo, Livelli di Haggitt) e di invasione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili (sm1, sm2, sm3).

In caso di lesioni multiple la diagnosi e la rispettiva codifica vanno formulate separatamente per ognuna delle lesioni.

#### Polipi misti, Polipi serrati

Ai fini delle procedure di screening, saranno comparati agli adenomi in termini di estensione e grado di displasia.

#### Focolai di cripte aberranti (ACF)

Si ritiene utile, per le implicazioni morfo/tumorigenetiche attualmente riferite a tali lesioni, la segnalazione di ACF occorrenti nel materiale biptico di screening, anche con l'uso di terminologia (microadenoma, sino a 5 cripte adenomatose) più usuale nella patologia umana. Non si ritiene di annoverare tra i criteri diagnostici minimi la necessità di identificare le ACF di tipo non-displastico, sia per le oggettive incertezze nell'inquadramento nosografico di tali microlesioni, sia per la mancanza, allo stato attuale delle conoscenze, di un loro diretto coinvolgimento nella tumorigenesi coloretale.

#### Refertazione e revisione della casistica

##### Refertazione informatizzata analitica (scheda diagnostica)

Non si ravvisa, in questa fase di attività di screening, il razionale e la necessità di una scheda informatica di diagnosi istopatologica analitica dedicata alle biopsie derivanti da attività di screening, se non già in uso routinario nei SAIPC coinvolti in tale attività.

##### Seconda opinione, discordanza diagnostica, formazione

Nell'ambito dei programmi di screening si ritiene raccomandabile prevedere la revisione da parte di un secondo patologo dei soli casi di adenoma cancerizzato, prima di decidere il tipo di trattamento, anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento (Linee Guida Regione Piemonte, Tumori del colon-retto, 2001).

Auspicabile l'organizzazione di incontri periodici di discussione e riesame della casistica con l'obiettivo di verificare ed aggiornare gli standard di diagnosi riguardo ai parametri istologici degli adenomi (architettura e grado di displasia) strategici nello screening del carcinoma del colon-retto, a fronte del reiterato riscontro di alti valori di disaccordo diagnostico interosservatori.

#### Costi e risorse

È stata condotta da parte del CPO Piemonte un'analisi dei principali costi delle prestazioni erogate nell'ambito del programma pilota torinese di screening del cancro coloretale (dati in corso di pubblicazione). Per gli esami istologici, è stato valutato il costo medio (39.90 Euro) dell'analisi di ciascun polipo (inclusivo dei costi del personale – tecnico, medico e amministrativo), assumendo la distribuzione per tipo istologico e dimensioni dei polipi asportati nello studio S.Co.Re.2 e le modalità di trattamento del polipo previste dalla linee guida dei patologi del programma di Torino. In considerazione dell'incidenza dei polipi asportati ed esaminati nel corso del programma pilota, tale costo corrisponde alla disponibilità, a favore dell'Unità di Anatomia Patologica, del 10% circa delle risorse destinate all'Unità di Endoscopia per ognuna delle persone esaminate a seguito di invito in corso di screening.

#### Follow-up

##### *Sorveglianza endoscopica per l'individuazione di lesioni metacrone*

Il programma di screening prevede come parte integrante essenziale il protocollo di follow-up, per l'ottimizzazione delle risorse disponibili evitando la ripetizione di esami inutili e costosi e soprattutto evitando di sottoporre i pazienti a rischi ingiustificabili. L'avvio del follow-up endoscopico presuppone il raggiungimento del clean colon e dovrà essere modulato secondo i reperti relativi alla colonscopia indice<sup>§</sup>:

- 1) adenoma/i tubulare/i < 1 cm, in numero < 3 → nessun follow-up endoscopico;
- 2) adenoma con componente villosa > 20% o displasia di alto grado, adenomi di qualsivoglia istologia > 1 cm, o in numero > 3 → colonscopia a 3 anni:
  - se positiva procedere all'ottenimento del clean colon e successivo follow-up in base al nuovo esame indice;
  - se negativa → colonscopia a 5 anni, se negativa → stop al follow-up endoscopico;
- 3) adenoma con cancerizzazione invasiva e cancro

coloretale → colonscopia a 3 anni → se negativa → colonscopia a 5 anni → se negativa → fine del follow-up.

#### *Sorveglianza in casi particolari*

- In caso di adenoma serrato o di lesioni di tipo misto il follow-up sarà effettuato in base ai parametri già citati (dimensioni, numero, displasia/carcinoma).
- In caso di polipi iperplastici non si deve consigliare il follow-up endoscopico, semmai da valutare in caso di lesioni > 1 cm o in numero rilevante (> 20).
- In caso di familiarità di 1° grado per neoplasie coloretali il follow-up va modulato sulla base di un protocollo specifico condiviso.
- In caso di cancro del retto extraperitoneale per il controllo di recidiva locale si suggerisce di adottare un protocollo personalizzato e di fare riferimento alle "Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi" dell'Istituto Toscano Tumori.

#### Legenda

<sup>§</sup>*Colonscopia indice*: esame nel quale sono state diagnosticate lesioni neoplastiche del viscere, da riportare alla completezza dell'indagine e alla qualità della preparazione.

#### **Management della fase diagnostica negativa**

Nei soggetti FOBT positivi con approfondimento colonscopico negativo e nei soggetti che escono dal follow-up endoscopico per raggiungimento e mantenimento del clean colon, sarà raccomandata la ripetizione del FOBT a 10 anni di distanza dall'ultimo controllo endoscopico negativo, se ancora nel range di età dello screening.

#### **DATABASE GENERALE DEL SOGGETTO SCREENATO**

Al termine dell'iter di screening, si raccomanda la consegna di una sintetica relazione riguardante gli esami effettuati e i loro risultati, con i consigli sulla terapia/follow-up, almeno ai soggetti risultati positivi e sottoposti ad approfondimenti.

#### **Variabili minime da registrare nel database**

1. dati anagrafici
2. data dell'invito
3. data di effettuazione del FOBT (di accettazione del test) e risultato (quantitativo)
4. data della colonscopia di screening

5. parametri qualitativi dell'endoscopia di screening:
  - a) qualità della preparazione (in alternativa giudizio di affidabilità dell'esame)
  - b) regione raggiunta
  - c) lesioni individuate e loro sede
  - d) procedure eseguite
  - e) effettuazione o meno di sedazione
6. data e referto delle eventuali endoscopie di completamento (diagnostico o terapeutico)
7. data e referto dell'esame istologico
8. data e referto dell'intervento chirurgico
9. data e referto dell'esame istologico sul pezzo operatorio
10. staging
11. complicanze:
  - tipo di complicanza e data (anche approssimativa) dell'insorgenza
  - incidenza:
    - a. endoscopica precoce
    - b. endoscopica a distanza
    - c. postchirurgica precoce
    - d. postchirurgica a distanza
    - e. anestesiologicala
    - f. altro
  - gestione:
    - a. endoscopica
    - b. chirurgica
    - c. medica
    - d. altro
  - esito:
    - a. deceduto
    - b. restituito con esiti
    - c. restituito senza esiti
12. centro responsabile del programma di screening
13. data manager (responsabile dell'inserimento dati)

### Indicatori e standard

INDICATORE	STANDARD	NOTE
<b>Proporzione FOBT non valutabili</b>	< 2%	
<b>Intervallo in giorni FOBT-/invio risposta</b>	90% < 10 giorni	Dalla data di accettazione del FOBT
<b>Compliance alla colonscopia nei soggetti FOBT+</b>	> 90%	Nel caso di programmi di recente attuazione si accetta un valore > 80% con l'obbiettivo del superamento della soglia del 90% entro 3 anni
<b>Intervallo in giorni FOBT+/colonscopia</b>	90% < 30 giorni	A partire dalla data di accettazione del test nel laboratorio
<b>Percentuale di raggiungimento del ceco/n° colonscopie</b>	> 90%	Disponibilità della sedazione
<b>Percentuale di polipectomie contestuali</b>	> 90% dei polipi ≤ 1 cm	Escluso soggetti in terapia anticoagulante
<b>Intervallo in giorni colonscopia+/esame istologico</b>	90% < 20 giorni	
<b>Percentuale complicanze dell'endoscopia</b>	Non operativa < 0,5% Operativa < 2,5%	Devono essere sempre registrate con informazioni sull'esito
<b>Intervallo in giorni diagnosi di CRC/chirurgia</b>	90% < 30 giorni	A partire dalla data di diagnosi endoscopica/istologica/Rx della neoplasia

**Bibliografia essenziale**

1. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, and Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Eng J Med* 328: 1365-71, 1993.
2. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sandergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 348 :1467-71, 1996.
3. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348:1472-7, 1996.
4. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 18;334(3):155-9, 1996.
5. Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, Baroni M and Rodriguez-Bigas M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program. *Surg Oncol* 3: 27-36, 1994.
6. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, Ciatto S. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 74(1):141-4, 1996.
7. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C, Ciatto S. Screening for colorectal CRC by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 7:35-7, 2000.
8. Itoh M, Takahashi K, Nishida H, et al. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 3:66-71, 1996.
9. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P, Zappa M. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 9:99-103, 2002.
10. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Stewart ET, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp study Workgroup. *Cancer* 1992;70(5 Suppl.):1236-45.
11. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal Cancer Screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
12. Bond JH, for the Practise Parameters Committee of ACG. Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment, and Surveillance for Patients with colorectal Polyps. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3053-63.
13. Consiglio Regionale della Toscana. Delibera n. 30 01/02/2000 e allegati. Approvazione requisiti, manuali e procedure di accreditamento ai sensi della L.R. 23/02/1999, n. 8 e successive modificazioni e integrazioni.
14. Provision of Endoscopy Related Services in district General Hospitals. BSG Working Party Report 2001.
15. American Gastroenterology Association. The AGA standards for office-based gastrointestinal endoscopy services. *Gastroenterology* 2001;121(2):440-3.
16. SIED. Linee guida per la sedazione in Endoscopia Digestiva. *Giornale Italiano di Endoscopia Digestiva* 2000;23,1(Suppl):13-23.
17. Regueiro CR. AGA Future Trends Committee Report: Colorectal Cancer: A Qualitative Review of Emergine Screening and Diagnostic Technologies. *Gastroenterology* 2005; 129:1083-1103.
18. Rey JR, Axon A, Budzynska A, Kruse A, Nowak A. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998;30(3):318-24.
19. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, et al.; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58(4):475-82.
20. ASGE. Guidelines on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):775-9.

**Linee guida e protocolli consultati**

- NCCLS EP5A (Evaluation of Performance of Clinical Chemistry Devices).
- Clinical and Laboratory Standard Institute. [www.nccls.org/](http://www.nccls.org/); [www.sibioc.it](http://www.sibioc.it)
- Istituto Toscano Tumori. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici, luglio 2005.
- Linee Guida della Regione Piemonte. Tumori del colon- retto: <http://www.cpo.it/lineeguida/>

**ALLEGATO I**

**CONSIGLIO REGIONALE DELLA TOSCANA.  
DELIBERAZIONE N. 30: "APPROVAZIONE REQUISITI,  
MANUALI E PROCEDURE DI ACCREDITAMENTO  
AI SENSI DELLA LEGGE REGIONALE 23 FEBBRAIO 1999,  
N. 8 E SUCCESSIVE MODIFICHE E INTEGRAZIONI"**

DISPONIBILE PRESSO LA SEGRETERIA CRR  
(s.livi@cspo.it)

**ALLEGATO II**

**LISTA B1.5 ATTIVITÀ DI ENDOSCOPIA**

DISPONIBILE PRESSO LA SEGRETERIA CRR  
([s.livi@cspo.it](mailto:s.livi@cspo.it))

**ALLEGATO III****GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE E ANTIAGGREGANTE NEI PAZIENTI CANDIDATI ALLA COLONSCOPIA ED EVENTUALE POLIPECTOMIA**

**Premessa:** considerando che la polipectomia endoscopica è considerata tra le manovre a basso rischio, in condizioni basali non è richiesta alcuna determinazione della funzione emocoagulativa. Nel caso di terapie che influenzino la funzione emostatica, si ritiene opportuno consigliare alcuni aggiustamenti terapeutici.

**Terapia Anticoagulante Orale (TAO)****TAO in soggetti a basso/moderato rischio tromboembolico**

- TVP > 3 mesi
- FA senza valvulopatia
- Valvole biologiche

- Stop TAO 5 giorni prima
- Controllo INR < 1,5
- Riprende TAO a dosaggio standard dal pomeriggio dell'indagine

**TAO in soggetti ad alto rischio tromboembolico**

- TVP < 3 mesi
- FA con pregressa tromboembolia e/o valvulopatia
- Valvole meccaniche
- Pregressa tromboembolia

- Stop TAO 5 gg prima
- Concordare eventuali variazioni con il MMG e lo specialista di riferimento\*

\*A scopo esemplificativo è riportato uno degli schemi più comuni per la sostituzione terapeutica dell'anticoagulante in pazienti ad alto rischio:

- Sostituire con eparine a basso peso molecolare (non superiore a 10.000 U x 2 die)
- Controllo INR  $\leq 2$
- Stop alla EBPM 24 ore prima della manovra
- Ripresa della TAO dal pomeriggio dell'indagine, ripresa della EBPM come *bridging therapy* dal mattino successivo fino a INR > 2

**Terapia antiaggregante**

Per quanto riguarda la terapia antiaggregante con ASA si raccomanda la sospensione della terapia 5 giorni prima dell'indagine solo nel caso di polipectomia differita per lesioni di difficile approccio (i.e. polipi sessili di grandi dimensioni, mucosectomie, etc.). Per l'esame diagnostico e la polipectomia semplice non è necessaria l'interruzione della terapia.

Non esistono esperienze sufficientemente ampie atte a valutare l'effetto di terapie antiaggreganti con farmaci differenti dall'ASA (i.e. ticlopidina, clopidogrel, et al.) sul rischio di sanguinamento durante o dopo le manovre operative endoscopiche sul colon. Nel caso di concomitanza di tali terapie ogni decisione va concordata con il MMG e con lo specialista di riferimento.

**Nota**

Pazienti con insufficienza epatica e insufficienza renale presentano problematiche del tutto peculiari, quindi ogni decisione deve essere concordata con il MMG e con lo specialista di riferimento.

## ALLEGATO IV

### INDICAZIONI ALLA PROFILASSI ANTIBIOTICA NEI PAZIENTI CANDIDATI ALLA COLONSCOPIA ED EVENTUALE POLIPECTOMIA

La profilassi antibiotica per l'endocardite batterica è consigliata (opzionale):

- Nelle protesi valvolari
- Nelle pregresse endocarditi
- Shunt sistemico-polmonari
- Protesi vascolari o cardiochirurgia < 1 anno
- Cardiopatie cianotiche complesse

Lo schema terapeutico raccomandato è il seguente:

#### **Profilassi standard**

- Amoxicillina 2 g p.o. un'ora prima della procedura
- Ampicillina 2 g IV/IM 30 minuti prima della procedura (pz impossibilitati all'assunzione p.o.)

#### **Pazienti allergici alle penicilline**

- Clindamicina 600 mg o claritromicina 500 mg p.o. un'ora prima della procedura
- Clindamicina 600 mg IV 30 minuti prima della procedura (pazienti impossibilitati all'assunzione p.o.).