



**Centro di Riferimento Regionale
Registro Tumori del Veneto
Istituto Oncologico Veneto**



Epidemiologia del carcinoma colo-rettale

Manuel Zorzi



Incidenza e mortalità del Carcinoma del colon-retto

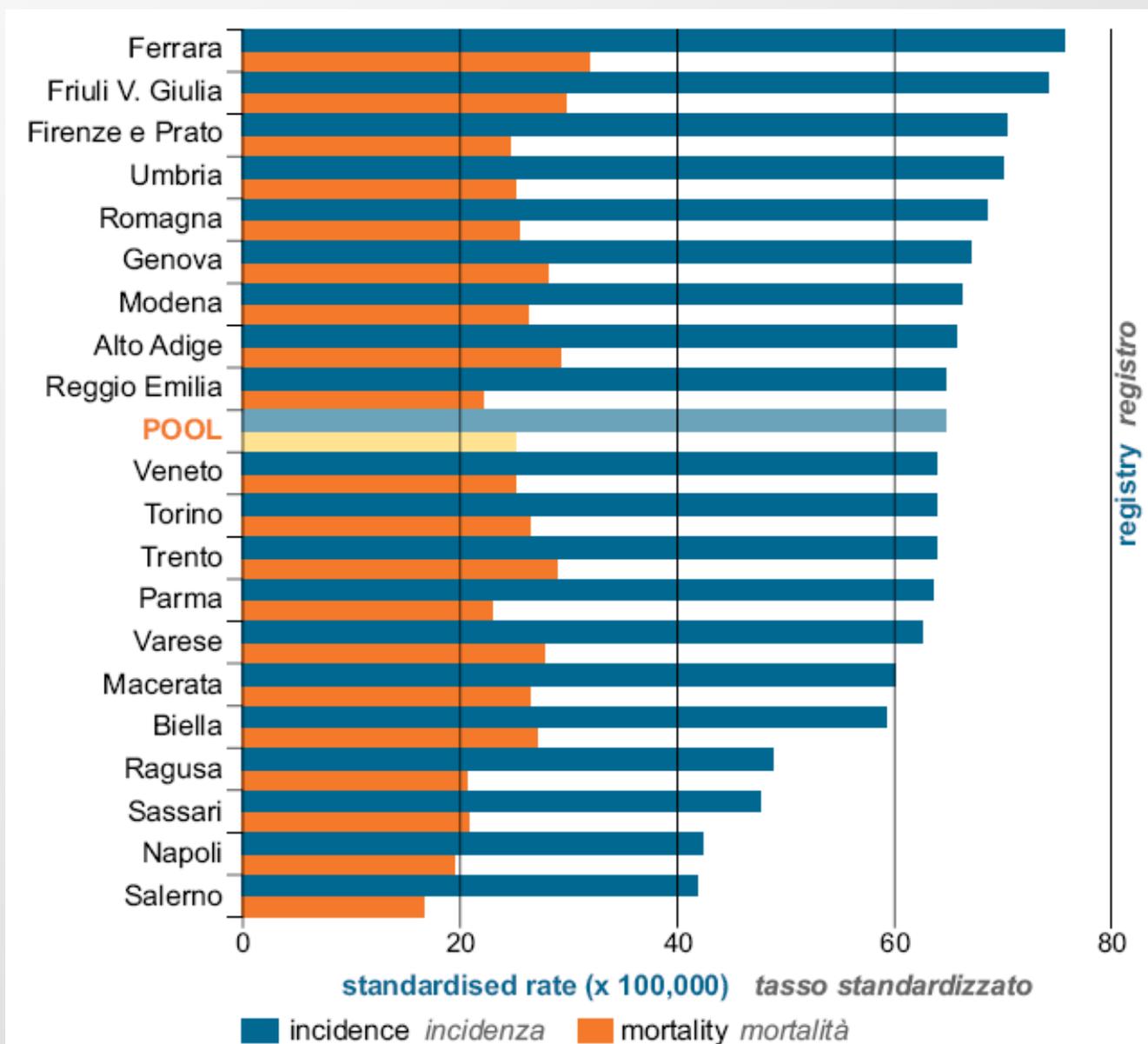
ITALIA	Incidenza °	Nuovi casi/anno	Mortalità *	Decessi /anno *
Maschi	88.8	20500	27.2	9050
Femmine	70.3	17300	16.4	7900

° Dati AIRT 1998-2002

* Dati IARC 2002

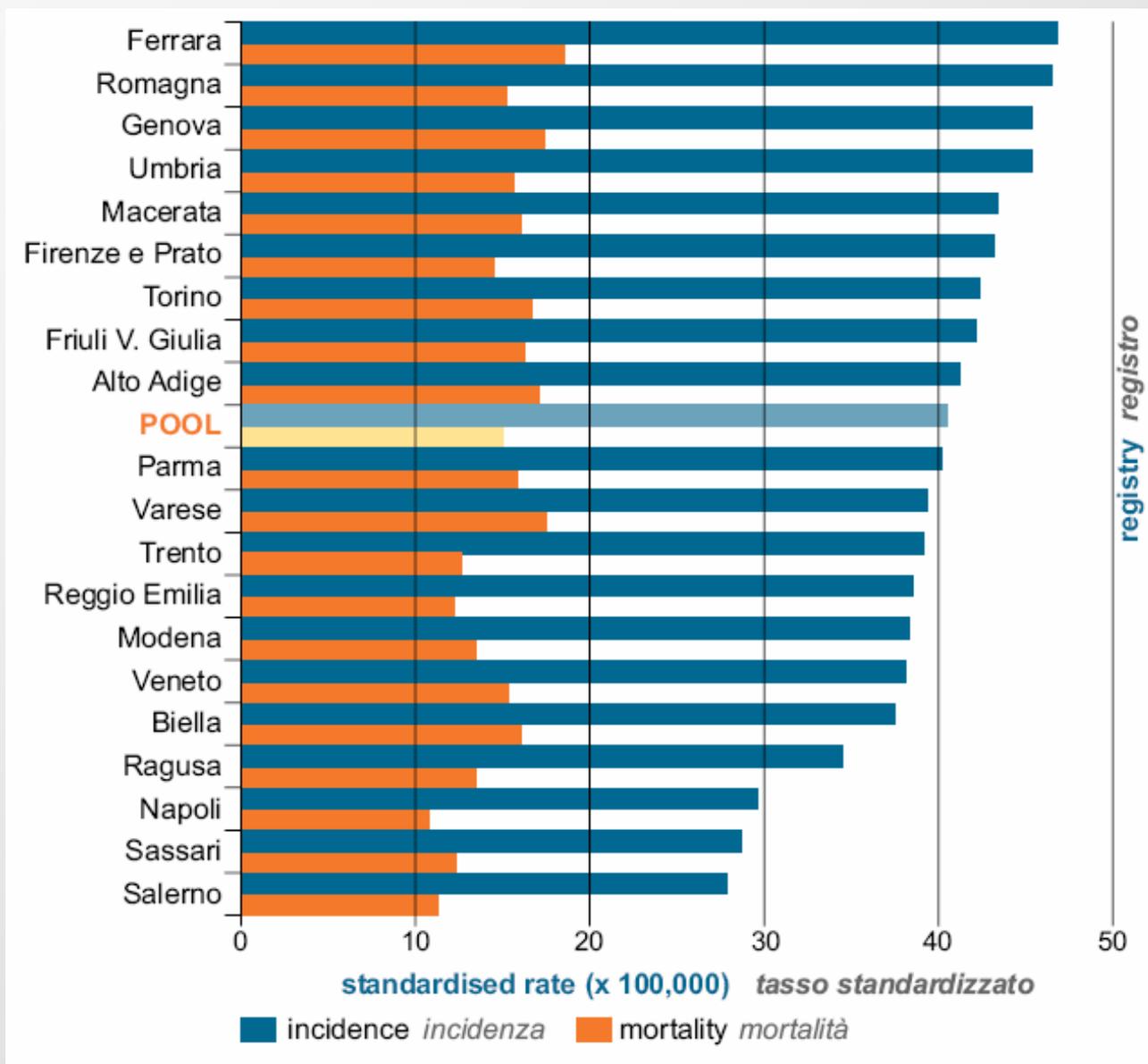
Incidenza e mortalità del CCR - Confronto tra Regioni

AIRT, 1998-2002 - MASCHI



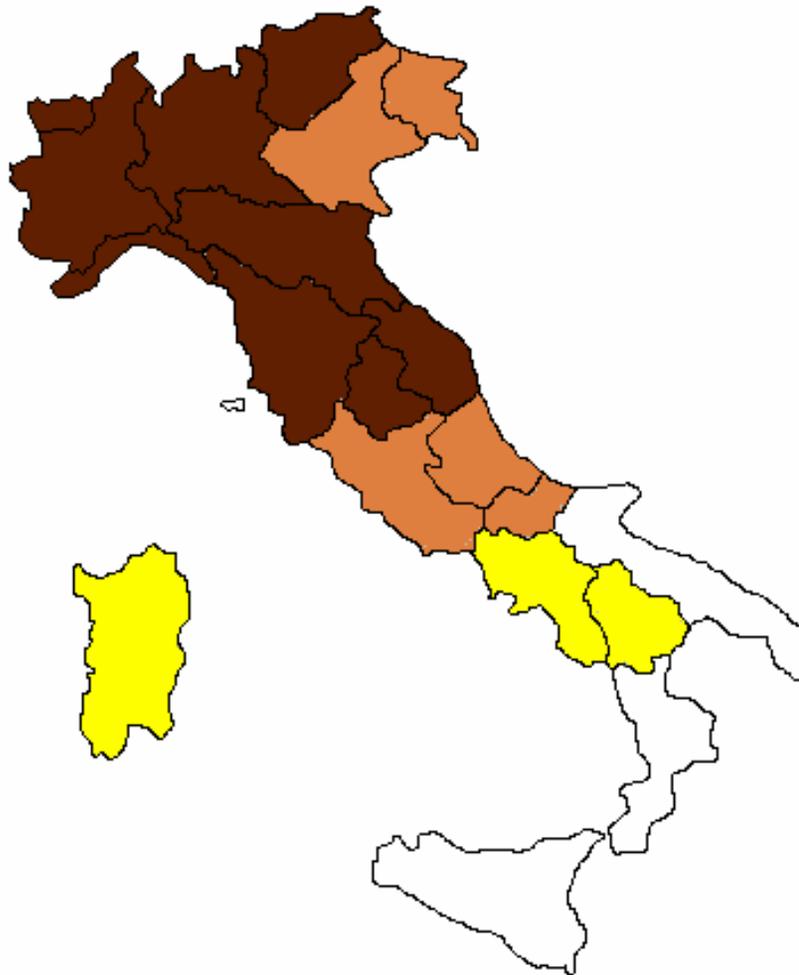
Incidenza e mortalità del CCR - Confronto tra Regioni

AIRT, 1998-2002 - FEMMINE



CCR MASCHI : STIMA DELL'INCIDENZA 2001

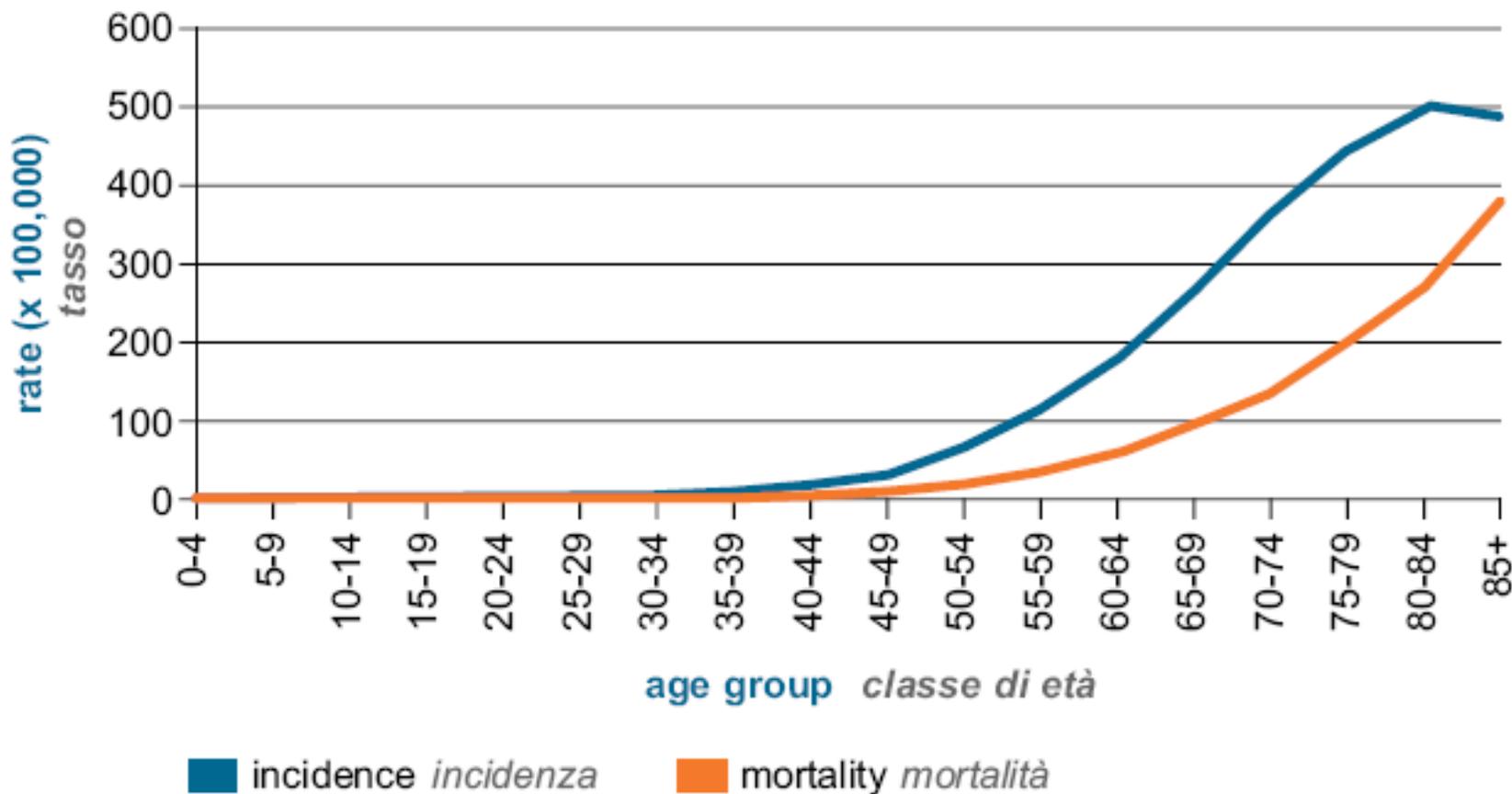
Tassi per 100.000, Stand Italia



□ <40 ■ 40-49 ■ 50-59 ■ >60

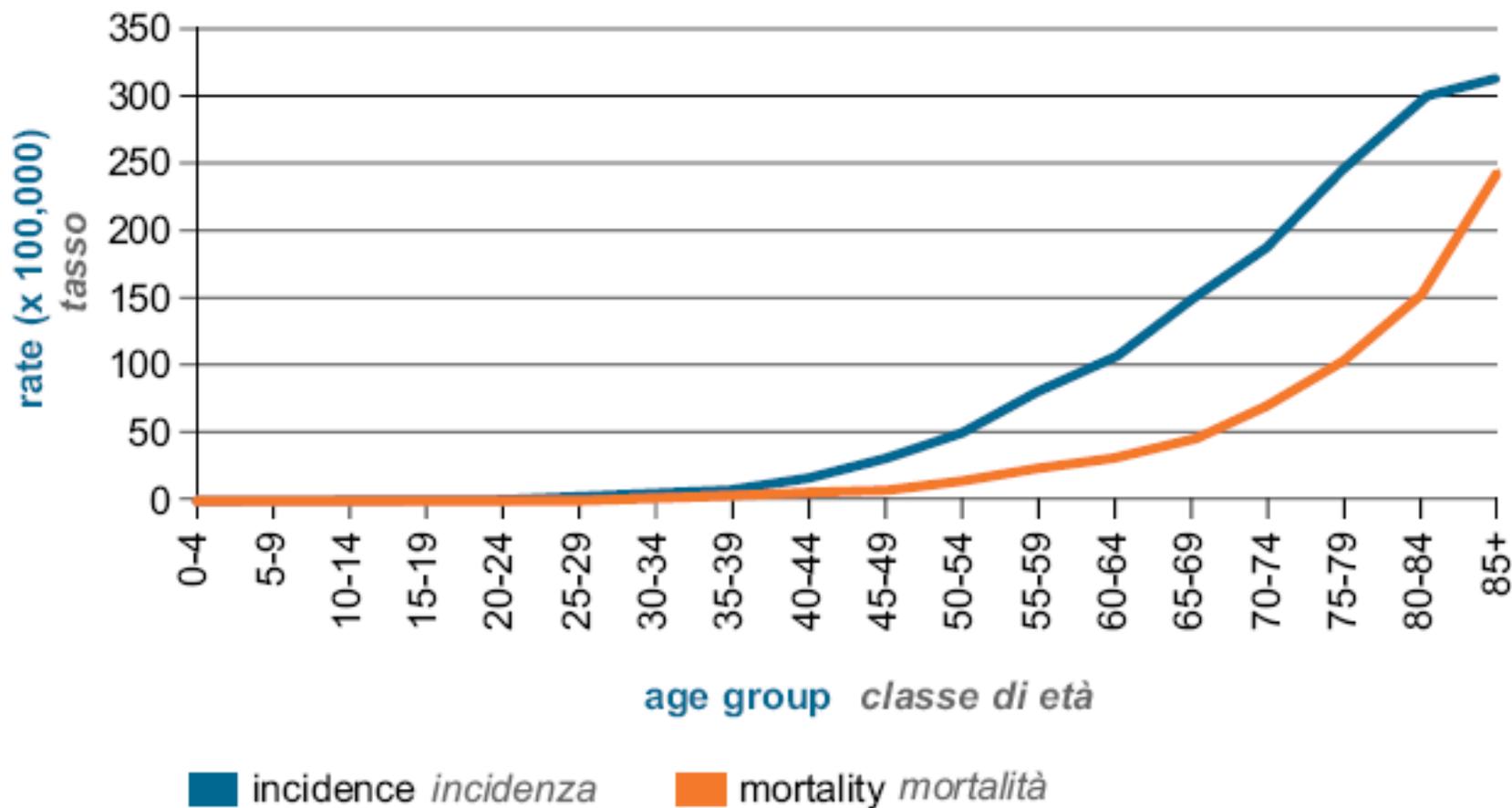
Incidenza del Carcinoma del colon retto per età

MASCHI - Italia 1998-2002

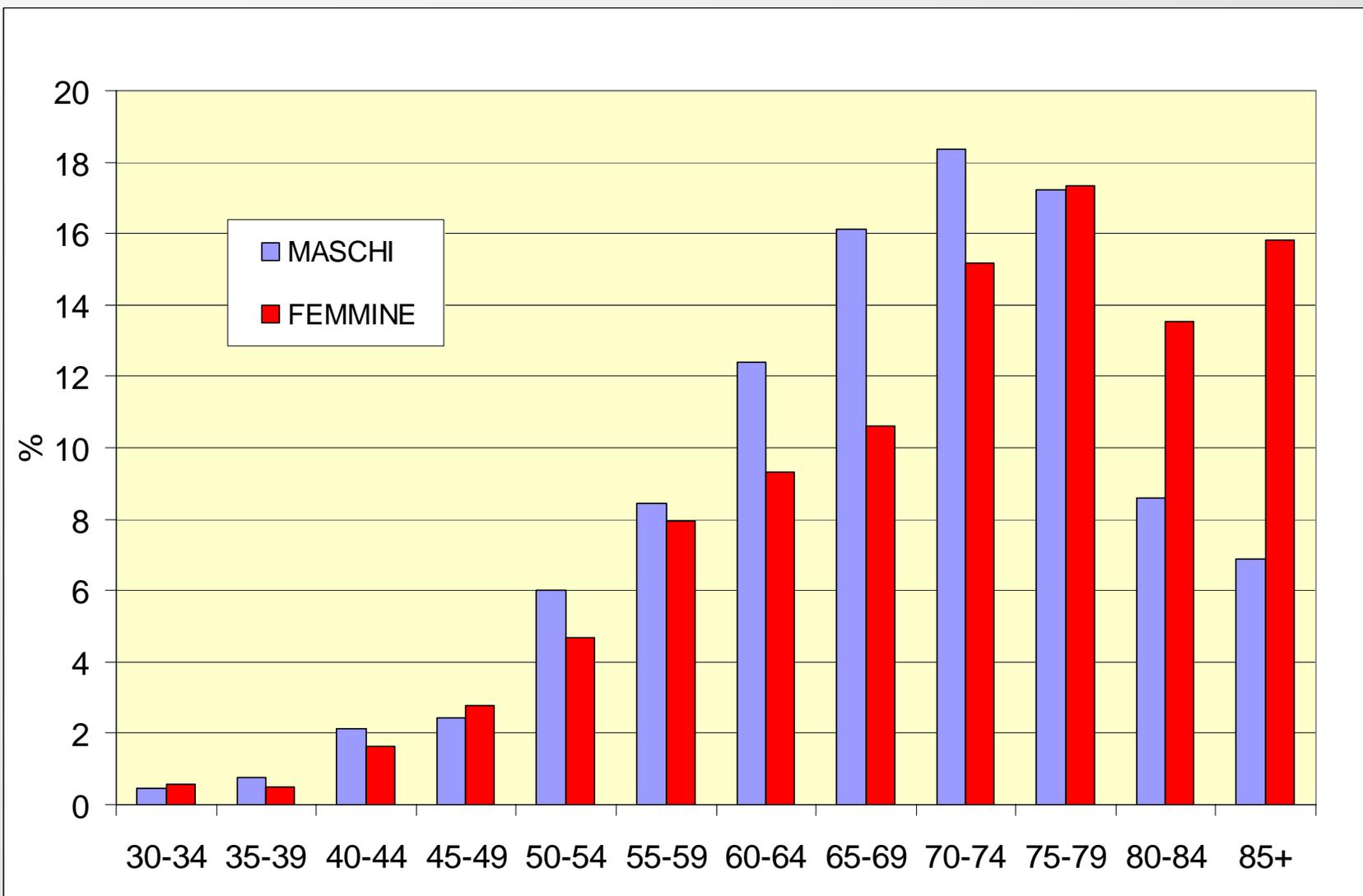


Incidenza del Carcinoma del colon retto per età

FEMMINE - Italia 1998-2002

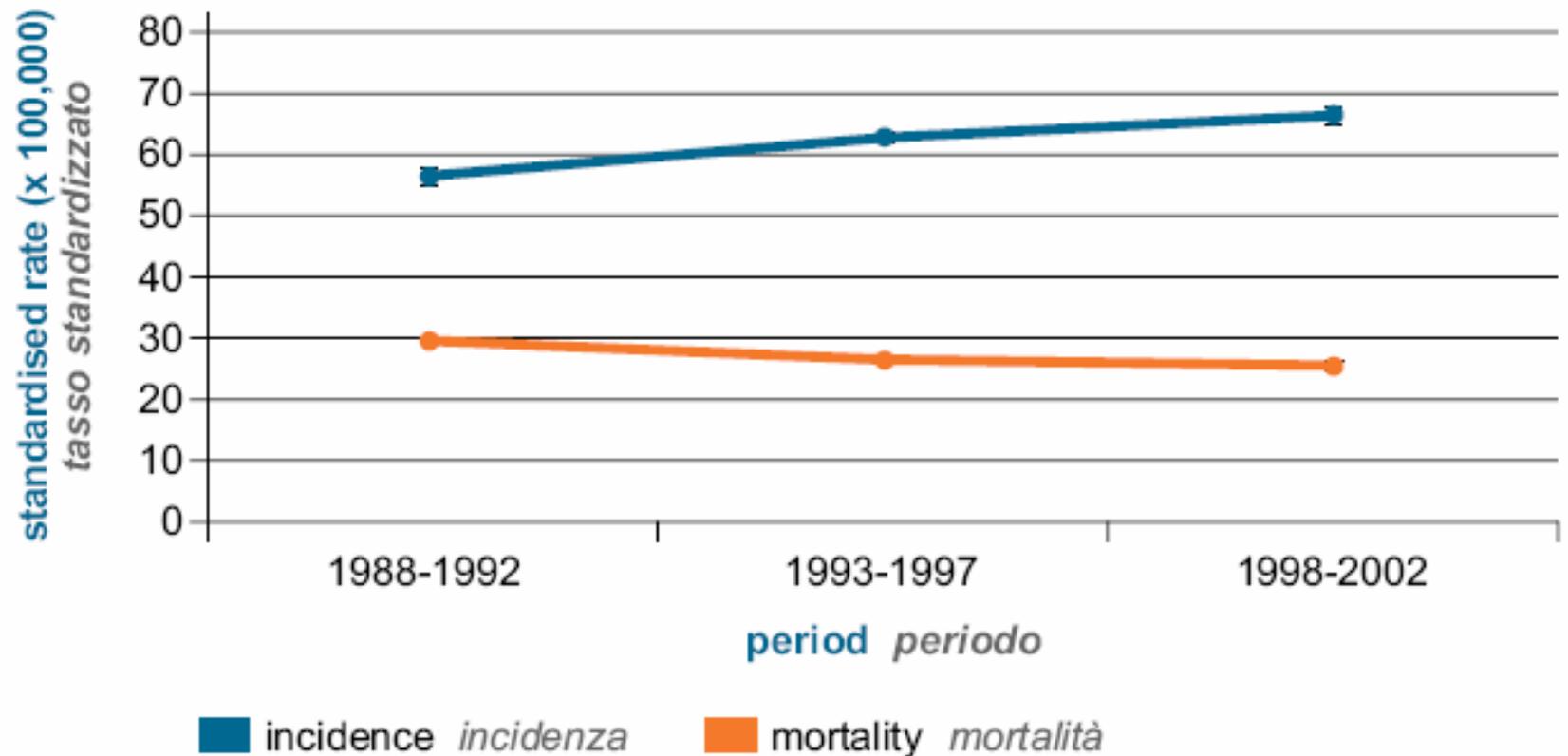


Distribuzione dei casi incidenti per età e sesso Veneto 1997 - 99



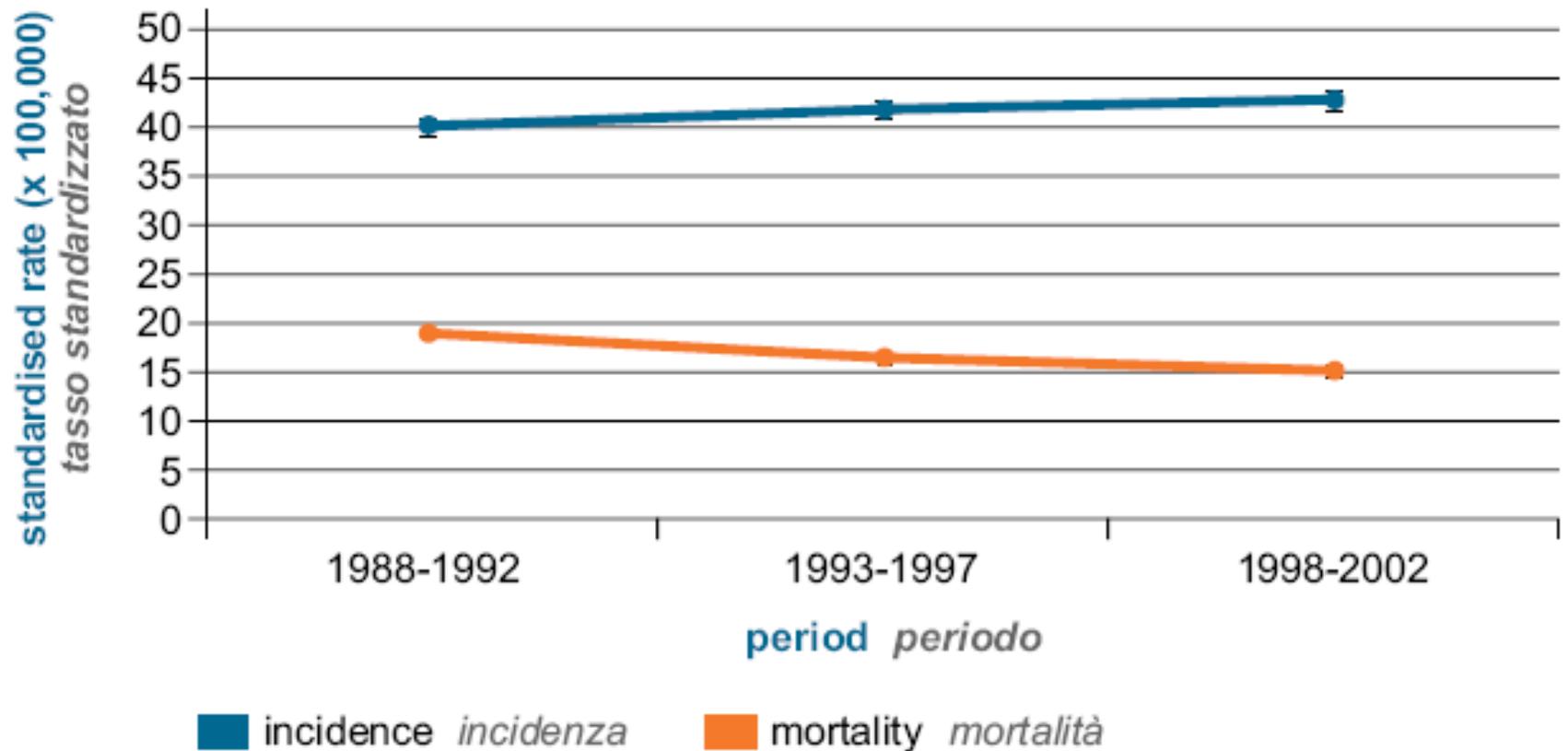
Trend di incidenza e mortalità del Carcinoma del colon retto

MASCHI - Italia 1988-2002



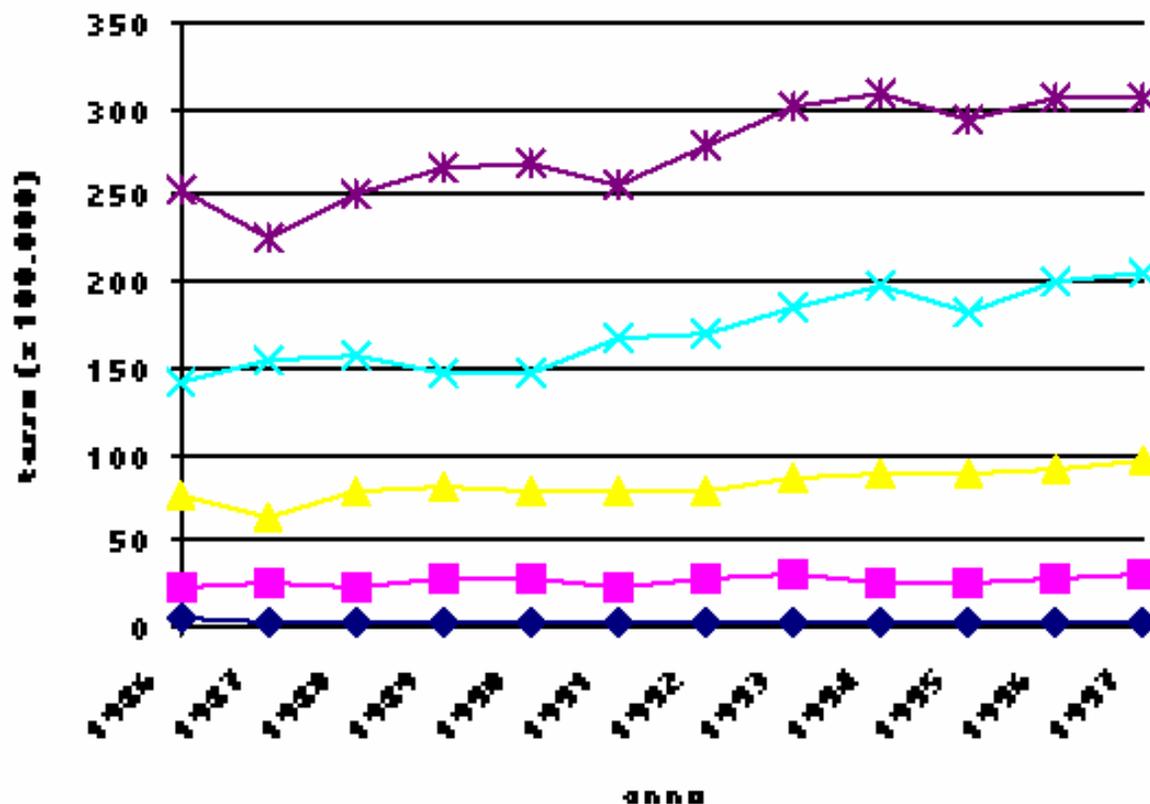
Trend di incidenza e mortalità del Carcinoma del colon retto

FEMMINE - Italia 1988-2002



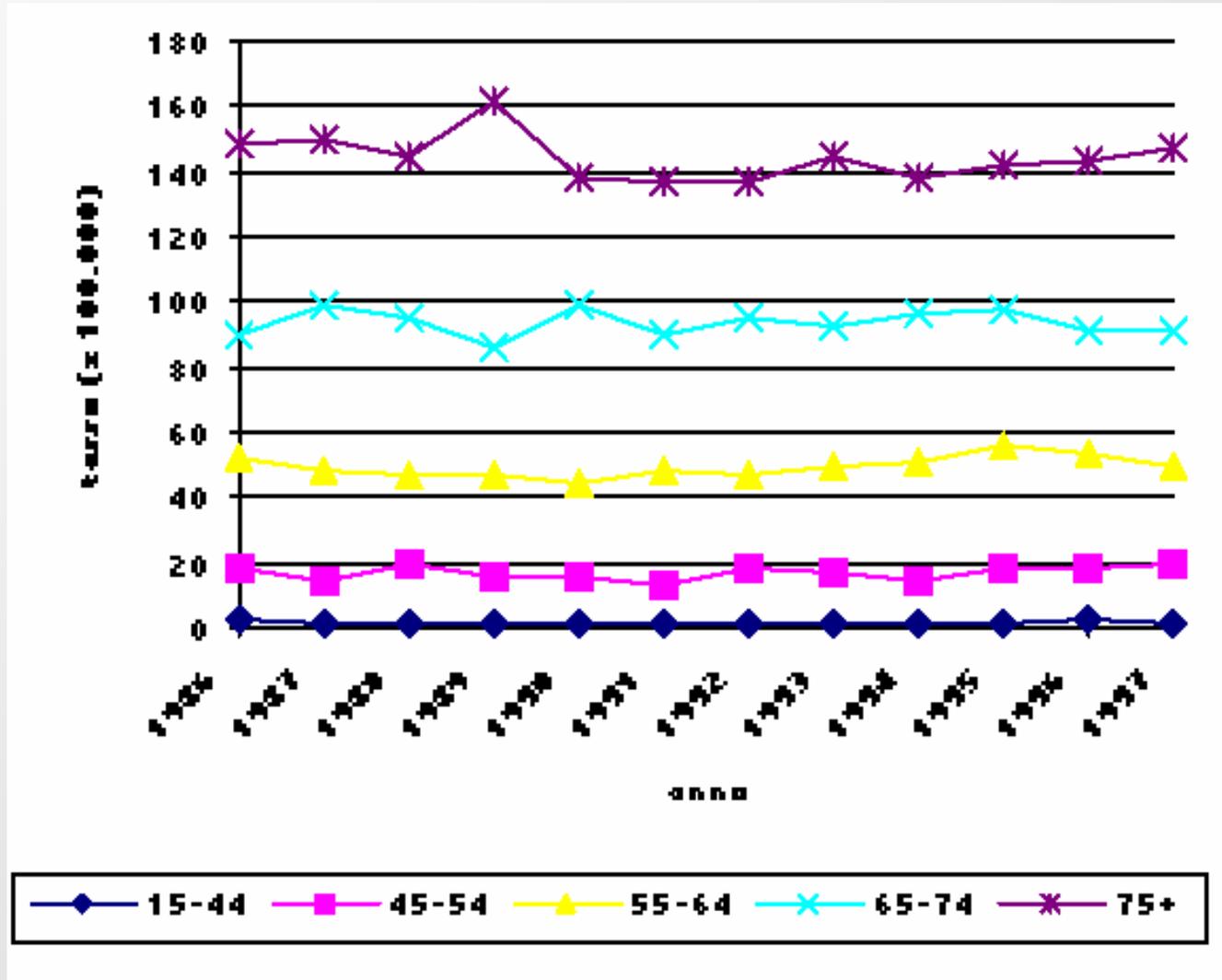
Cancro del colon - maschi

Trend di incidenza per classe d'età



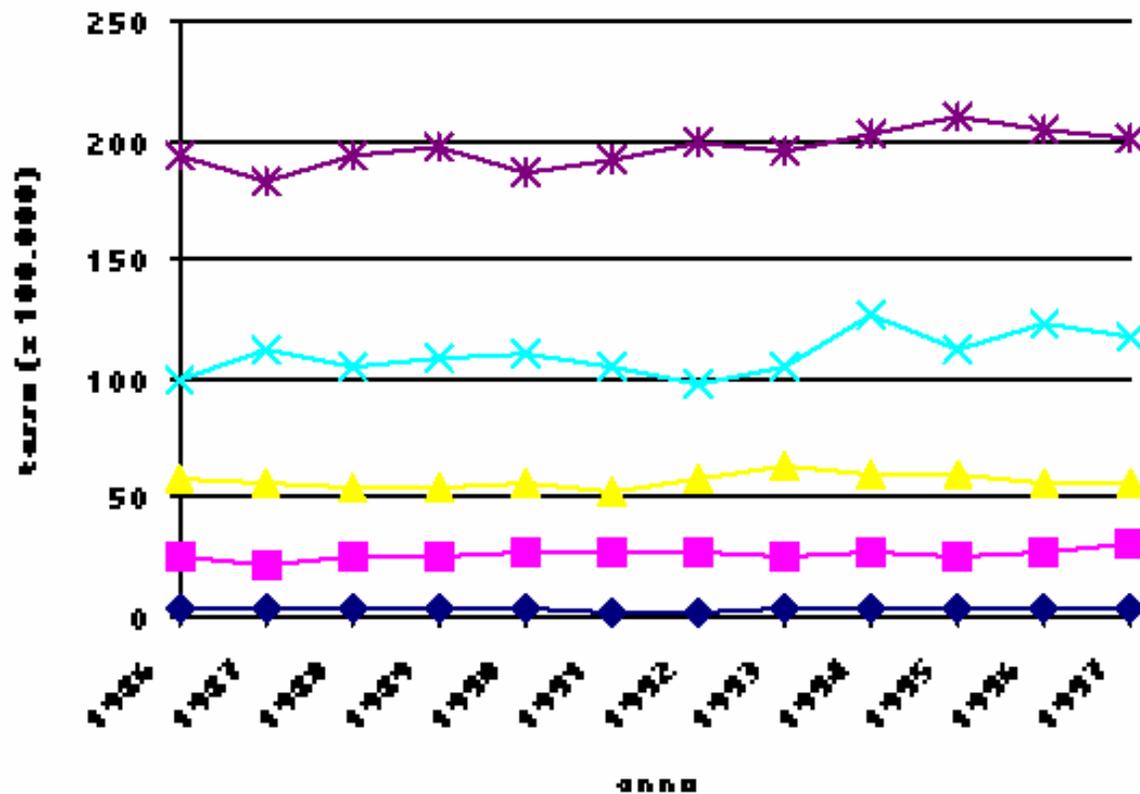
Cancro del retto - maschi

Trend di incidenza per classe d'età



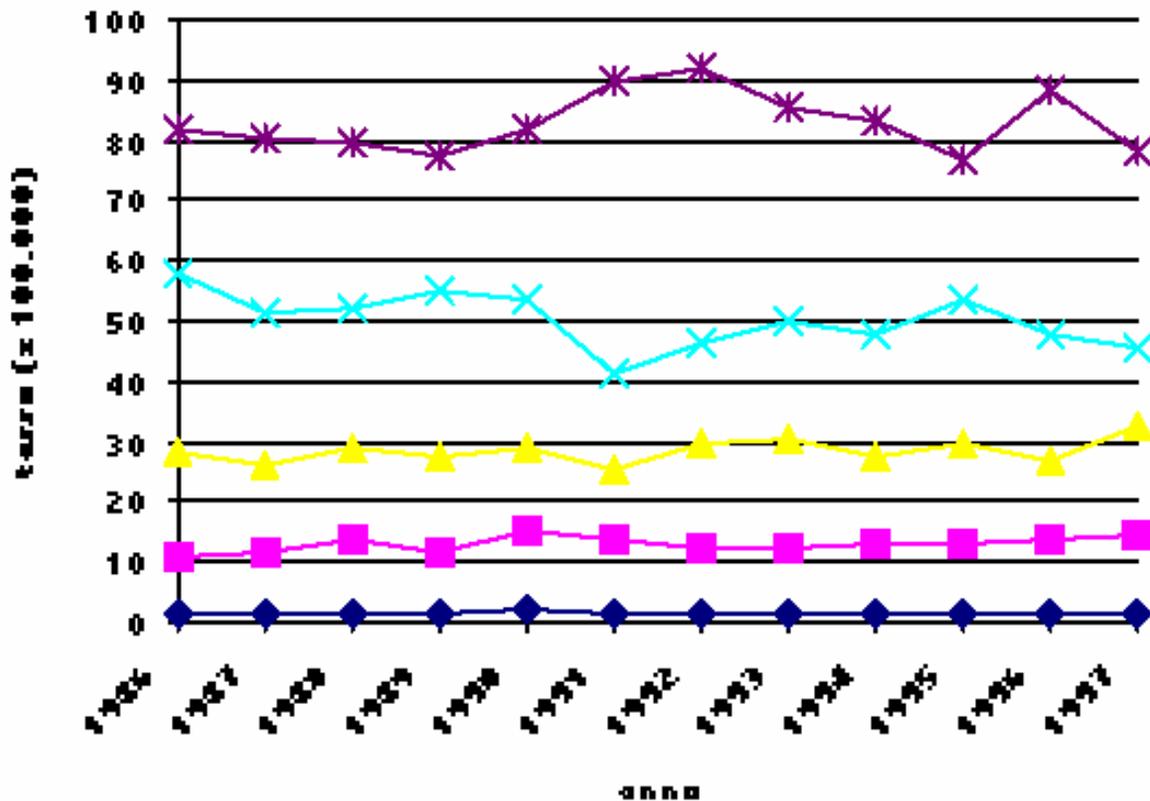
Cancro del colon - femmine

Trend di incidenza per classe d'età



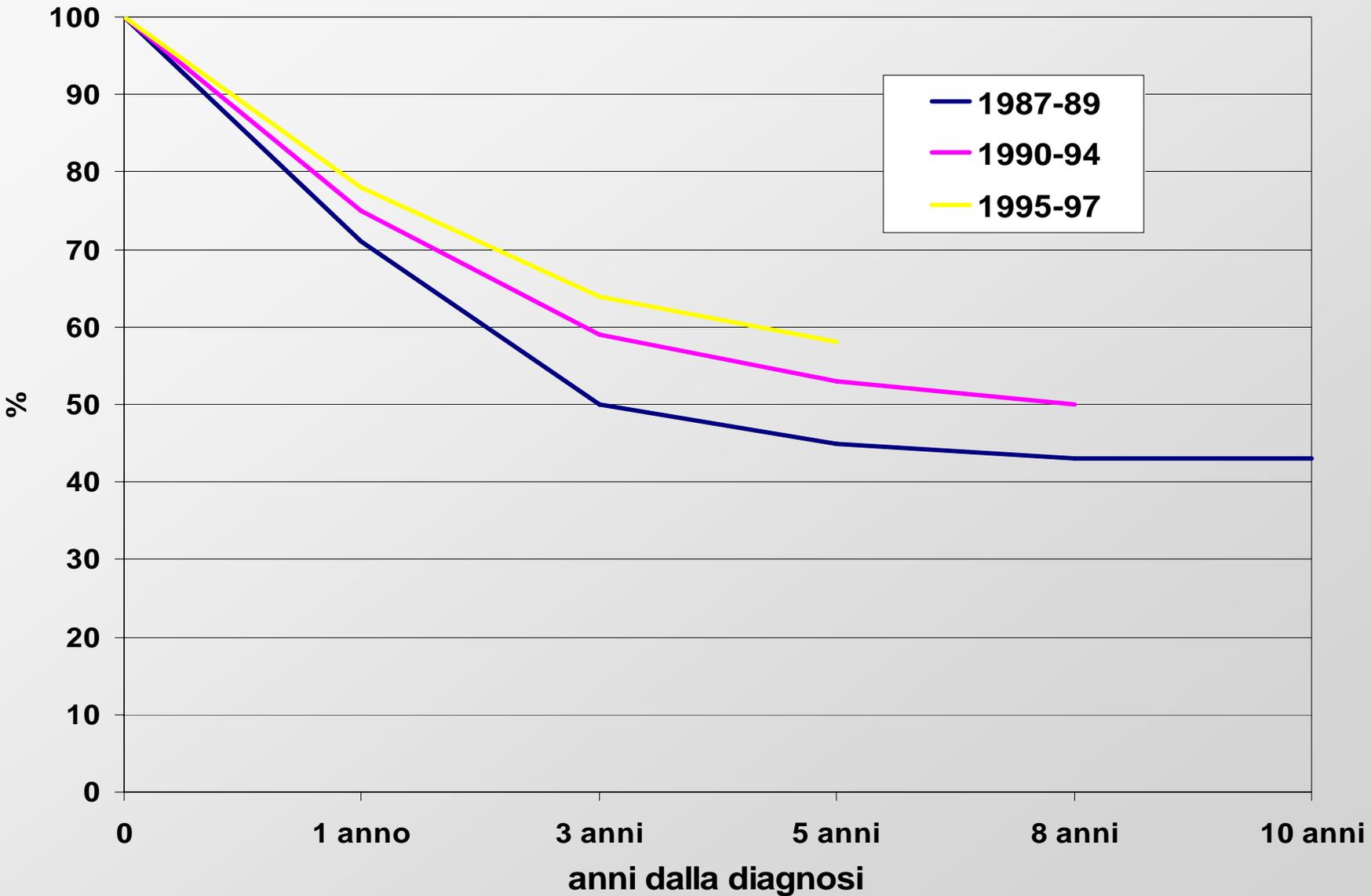
Cancro del retto - femmine

Trend di incidenza per classe d'età

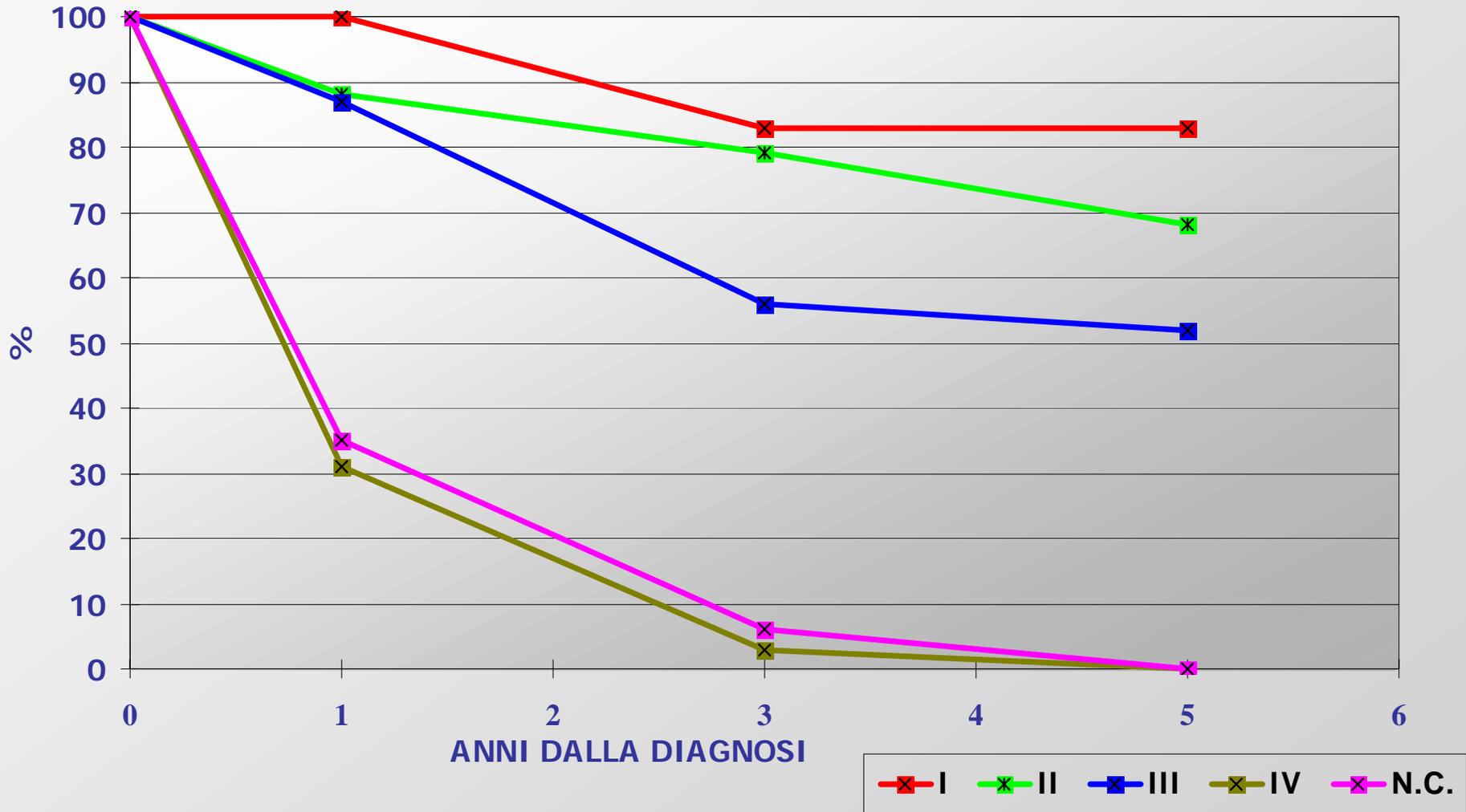


Sopravvivenza relativa per anno di diagnosi

Cancro del colon retto - Maschi

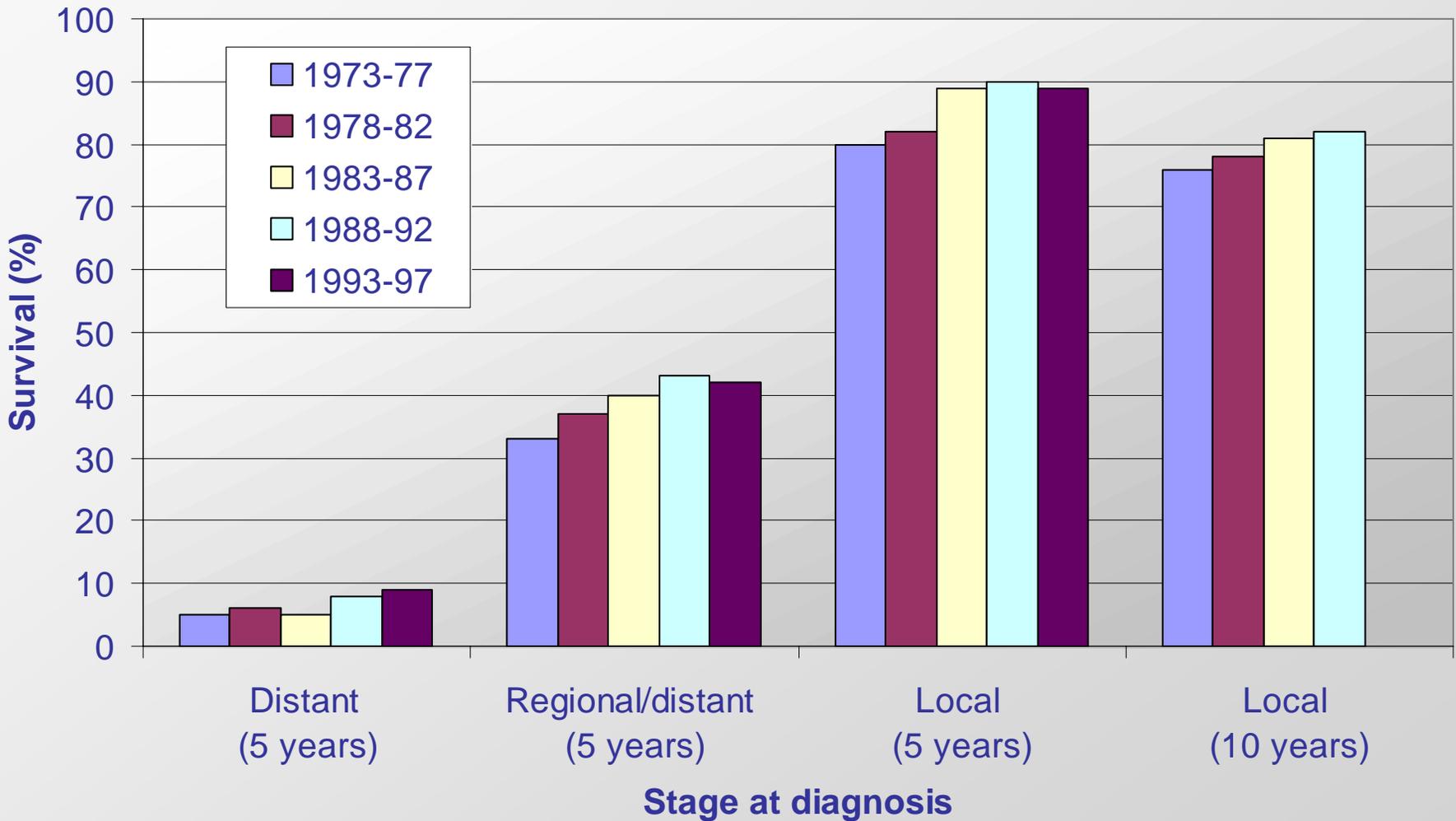


SOPRAVVIVENZA PER STADIO ALLA DIAGNOSI



Modificato da Ponz de Leon et al., Cancer, 1992;69(3): 626-35

Trend di sopravvivenza relativa a 5 e 10 anni per stadio alla diagnosi



Source: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)

Distribuzione per stadio dei carcinomi *screen-detected* nel 2005 e di due casistiche in assenza di screening organizzati

Stadio	Screening 2005 (n=891)	Modena 1995- 98* (n=779)	Padova 2000-1 (n=609)
I	40%	18%	12%
I*	15%	-	-
II	17%	36%	32%
III - IV	20%	39%	49%
Ignoto	8%	7%	7%

* adenomi cancerizzati trattati con sola resezione endoscopica



**Centro di Riferimento Regionale
Registro Tumori del Veneto
Istituto Oncologico Veneto**



Test per lo screening del carcinoma colo-rettale

Manuel Zorzi



Per poter fare uno screening è necessario avere:

- ➡ **La malattia adatta:** malattia relativamente importante (prevalenza, gravità) - esiste una fase preclinica diagnosticabile - la diagnosi precoce è vantaggiosa (< mortalità) - il trattamento precoce è efficace (guarigione, migliore qualità di vita)
- ➡ **Il test adatto**
- ➡ **Il programma adatto**

OPZIONI PER LO SCREENING DEL CANCRO COLO-RETTALE

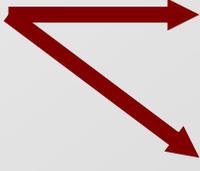
- ❑ Sangue occulto fecale (FOBT)
- ❑ Rettosigmoidoscopia (once only? - 5 aa?)
- ❑ Colonscopia (once only – 10 aa?)
- ❑ Rettosigmoidoscopia + FOBT

SCREENING DEL CARCINOMA COLO-RETTALE

Ricerca del Sangue occulto nelle feci

Obiettivo  scoprire il tumore in stadio precoce
diminuire la mortalità

Esami Endoscopici

Obiettivo  scoprire la lesione pretumorale
diminuire l'incidenza

STUDI RANDOMIZZATI CON FOBT

	Periodo	Popolazione	Test	Periodicità	Compliance	% colonscopie	Riduzione mortalità	Follow-up
MANDEL USA	1976 -91	Volontari 50-80 aa	HO reidratato (82%)	1 anno	Tutti 46% almeno 1 90%	38%	-33% INCIDENZA - 20%	13 aa
MANDEL USA	1976 -91	Volontari 50-80 aa	HO reidratato (82%)	2 anni	Tutti 58% almeno 1 90%	28%	-21% INCIDENZA -17%	18 aa
KRONBORG DK	1985 -95	Popolazione generale 45-74	HO non reidratato	2 anni	Primo 67% successivi 90%	5%	18% 11% (43%)	11/ 17 aa
HARDCASTLE UK	1985 -96	Popolazione generale 45-74	HO non reidratato	2 anni	Tutti 38% almeno 1 60%	4%	13%	11 aa
FAIVRE Francia	1988 -98	Popolazione generale 45-74 anni	HO non reidratato	2 anni	52,8%	3,7%	16%	11 aa

Metanalisi dei risultati di 4 trial sullo screening del cancro coloretale mediante SOF (endpoint: mortalità per Ccr)

STUDIO	GRUPPO STUDIO n/N	CONTROLLO n/N	Or	Ic 95%
Funen	205/30.967	249/30.966	0,82	0,66-0,99
Goteborg	121/34.144	138/34.164	0,88	0,69-1,12
Minnesota	199/31.157	121/15.394	0,81	0,64-1,02
Nottingham	360/76.466	420/76.384	0,86	0,74-0,99
Totale	885/172.734	928/156.908	0,84	0,77-0,92

La riduzione di mortalità sale al 23% quando aggiustata per la compliance.

Towler B. et al. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2000; (2): CD001216.

EVIDENZE SCIENTIFICHE: SOF

- riduzione della mortalità va da un minimo del 15% a un massimo del 33%
- la riduzione è maggiore quando il test è effettuato con cadenza annuale
- I tassi di positività variano dal 2%-2,5% per i test non reidratati fino al 9,8% per i test reidratati
- l'età degli screenati influenza l'impatto: il numero di vite salvate sarebbe maggiore iniziando lo screening in età più avanzata dato che la prevalenza delle lesioni neoplastiche cresce all'aumentare dell'età

EFFICACIA DELLA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

Studi Caso- Controllo

Studio	Paese	O.R.	95% C.I.
<i>Selby 1993</i>	USA	0,69	0,5 – 0,9
<i>Wahrendorf 1993</i>	Germania		
Maschi		0,92	Ns
Femmine		0,43	0,2 – 0,9
<i>Lazovich 1995</i>	USA	0,72	0,5 – 1,0
<i>Saito 1995</i>	Giappone	0,43	0,3 – 0,6
<i>Zappa 1997</i>	Italia	0,61	0,4 – 0,9
<i>Bertario 1999</i>	Italia	0,64	0,4 – 1,1
<i>Faivre 1999</i>	Francia	0,64	0,5 – 0,9

Ricerca del Sangue occulto nelle feci

test al guaiaco

- non distingue l'HB umana (necessita di dieta)
- tre campioni

TEST NON REIDRATATO E FOLLOW UP BIENNALE

- sensibilità dal 22% al 60%
- specificità dal 96% al 99%
- proporzione di positivi: 2% - 2.5%

TEST REIDRATATO E FOLLOW UP ANNUALE

- sensibilità 92%
- specificità inferiore
- proporzione di positivi: 9.8%

Ricerca del Sangue occulto nelle feci

Test immunochimici

- **specifici per l'HB umana (non necessitano di dieta)**
- **un solo campione**
- **automazione delle procedure e standardizzazione dei risultati**
- **controlli di qualità**
- **gli studi finora pubblicati mostrano che i test immunochimici presentano un migliore bilancio sensibilità/specificità ed un miglior rapporto costo/beneficio quali test di screening per il carcinoma coloretale rispetto al test al guaiaco**

American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer, 2003

Smith RA et al CA Cancer J Clin 2003; 53:27-43

Aprile 2002:

Workshop on Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood test and stool screening using molecular markers

Conclusioni:

"in comparison with guaiac based test for the detection of occult blood, immunochemical tests are more patient-friendly and are likely to be equal or better on sensitivity and specificity"

Levin B et al CA Cancer J Clin 2003;53:44-55

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettaie: CUT-OFF

Uno studio giapponese (Itoh M et al J Med Screen 3:66–71, 1996) propone un cut-off di 200 ng/ml come punto in cui si ottiene un bilancio considerato ottimale fra sensibilità e specificità del test per l'impiego nell'ambito del programma di screening giapponese

Uno studio successivo (Nakama H et al Eur J Cancer, 2001) suggerisce la soglia di 150 ng/ml come cut-off ottimale

RPHA vs LATEX AGGLUTINATION

5,844 soggetti (50-70 aa)

	RPHA	Lattice 100 ng /ml	Lattice 150 ng/ml	Lattice 200 ng /ml
Positivity rate	3,3 %	3,5%	2,5 %	2 %
Detection rate per k	2,9 ‰	2,7 ‰	2,6 ‰	2,4 ‰
Detection rate per adenomi > 9 mm	4,8 ‰	5,5 ‰	5,0 ‰	4,3 ‰
Specificità per k	97,0 %	96,7 %	97,7 %	98,2 %
Valore predittivo per k cancro	10,2 %	8,8 %	11,5 %	13,9 %
Valore predittivo per adenomi > 9 mm	16,8 %	17,6 %	22,3 %	24,8 %

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettaie: CUT-OFF

4.260 soggetti asintomatici sottoposti a FOBT (latex agglutination test)

CUT- OFF ng/ml	SENSIBILITA' % per cancro	SPECIFICITA' % per cancro
50	89	94
150	81	96
300	56	97

Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. Nakama H et al Eur J Cancer. 2001 Feb;37(3):398-401

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettaie: CUT-OFF

I lavori del gruppo fiorentino sul test di agglutinazione hanno suggerito provvisoriamente di assumere come accettabile il cut-off di 100 ng/ml nello screening toscano

I test immunochimici nello screening del carcinoma coloretale: NUMERO DI CAMPIONI

- Non esistono dati esaustivi circa l'impiego del FOBT immunochimico su un solo giorno di prelievo o su un numero maggiore di campionamenti
- Dati giapponesi e italiani suggeriscono l'impiego del test su 1 o 2 campioni in base a considerazioni di costo/efficacia o di rapporto sensibilità/specificità

I test immunochimici nello screening del carcinoma coloretale: NUMERO DI CAMPIONI

4.611 soggetti asintomatici sottoposti a FOBT immunochimico e colonscopia

	Sensibilità	Specificità
1 giorno	56%	97%
2 giorni	83%	96%
3 giorni	89%	94%

Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. Hepatogastroenterology. 1999 Jan-Feb;46(25):228-31. Nakama H et al

SCREENING DEL CARCINOMA COLO-RETTALE

Numerose agenzie internazionali e nazionali

(Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Accordo tra il Ministero della sanità e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. G.U. 2001, 100:52-7)

**definiscono la ricerca del Sangue Occulto fecale (FOBT) come
metodica di screening che ha raggiunto il livello massimo di
evidenza di efficacia (livello 1)**

Rettosigmoidoscopia

- Visione diretta del colon
- Permette l'esecuzione di biopsie
- Elevata sensibilità e specificità per i polipi

- Preparazione semplice, impegno limitato
- Complessivamente ben tollerata (80% buona accettazione, 5-10% molto dolore)
- Breve durata
- Complicanze < della colonscopia (perforazioni: 1-2/10000 esami)

Rettosigmoidoscopia

Esplorazione fino alla flessura sinistra: se positiva va eseguita colonscopia

- Definizione di positività (numero di polipi, dimensioni, istologia)
- Chiarire bene i limiti (tratto non esplorato)
- Risorsa critica: endoscopisti

Frequenza

Studi caso-controllo: protezione di 10 anni per la mortalità
protezione di 10 per l'incidenza

Rettosigmoidoscopia: Evidenze scientifiche

- il 65%-70% dei cancri è localizzato nel retto-sigma
- il 20%-30% dei cancri prossimali presenta un polipo 'sentinella' distale
- Studi caso-controllo e di coorte: riduzione dell'incidenza e della mortalità tra il 60% e l'80% nei soggetti screenati (relativamente ai segmenti intestinali esaminati)
-

Colonscopia Totale

- Golden standard per la diagnosi di CCR
 - esplorazione completa
 - possibilità terapeutica
- Preparazione: lassativi o soluzioni catartiche
- Impegno per 36-48 ore
- 15% dei pazienti non completa la preparazione (nausea, vomito, dolore addominale, incontinenza fecale, disturbi del sonno, ...)
- Tollerabilità: grande variabilità in letteratura
- Durata: 25-30' (personale esperto)
- Proporzione di visualizzazione del cieco: 90% (centri specializzati), 60-70% altrove. Studi su asintomatici: 80-98%.
Esame incompleto: Firenze 32%; trial SCORE 2 15-20%

Colonscopia Totale

- Complicanze:
 - tassi di perforazione: 0.4‰ esami diagnostici e 9‰ procedure operative (polipectomia o biopsia)
 - complicazioni da sedazione: ipoventilazione, crisi cardiorespiratorie, reazioni vaso-vagali; ipotensione
 - a distanza: dolori addominali (5.4%), sanguinamento rettale (2%)
 - decesso: 1-3/10.000
- Risorsa critica: endoscopisti

Impatto

National Polyp Study: bonifica completa polipi

100% mortalità
88% incidenza

Sensibilità

Rettosigm.	(nel tratto esplorato): 90%
Colonscopia Totale	90-98% (non individua 10% polipi <10mm, 25% <5mm)

Tasso di adesione

Sangue Occulto	Trials: 58-90% (SCORE 3: 30%) ITALIA 2004: 51%
Rettosigmoidoscopia	22-30% (SCORE 3: 28%)
Colonscopia Totale	SCORE 3: 22%

Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report.
Young GP et al Am J Gastroenterol 97(10):2499-507, 2002

“...Choice of FOBT should take into account population dietary compliance and colonoscopy resources.

The more sensitive newer tests should be used if dietary compliance is good (in the case of guaiac test) and colonoscopy resources are adequate for diagnostic workup of people who test positive.

Immunochemical tests remove the difficulties created by diet and drug restrictions and are more amenable to standardized development and quality control.”

CONCLUSIONI

We are fortunate to have a variety of effective tools to reduce colorectal cancer incidence and mortality. Precise estimates of effectiveness may not be available for all methods, but it is apparent that all work. More research on colorectal cancer screening can help us hone our tools and some of those studies are currently underway; however, by cautious generalization of intention-to-treat results from well-conducted clinical trials, we can utilize extant technology to effect large reductions in colorectal cancer incidence and mortality today.

F. Ederer, T. Church, J. Mandel | Scand J Gastroenterol 2004;39:1031–1032.