

AGLIARIO  
INTE 5



Roma, 18 GIU. 2001, 10

Ministero della Sanità

Ufficio Legislativo

N. 100.1/1609 G/3038

Proposta al Titolo del

N. \_\_\_\_\_

Allegati vari

1  
Alla Segreteria della Conferenza  
permanente per i rapporti tra lo Stato  
le Regioni e le Province autonome

Nella risposta citare  
il nostro protocollo

Roma

OGGETTO:

Schema di "Linee guida per interventi mirati  
alla prevenzione e diagnosi precoce del carcinoma  
del polmone, del colon retto, della prostata e della  
mammella, e di intervento mirato di farmaco - pre-  
venzione oncologica".

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI	
UFFICIO DI SEGRETERIA DELLA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME	
1 1 GIU. 2001	
Prot. n. 3538	
Att. D. 1.21.4.5	

Come è ben noto a codesta Segreteria, le "Linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia", hanno formato oggetto di "accordo" tra questo Ministero e le Regioni e le Province autonome in seno alla Conferenza permanente Stato - Regioni, venendo poi trasfuse, come tali, nel relativo Provvedimento 8-marzo-2001 (pubblicato nella Gazzetta ufficiale 2-maggio-2001 = S.O. n°102).

Lo schema, indicato in oggetto, di "Linee guida su interventi mirati alla prevenzione e diagnosi del carcinoma del polmone, della prostata, del colon retto e della mammella, ed in materia di farmaco - prevenzione", costituisce ora il frutto dei più recenti lavori della Commissione oncologica nazionale ed è stato fatto proprio da questo Ministero tenendo conto della particolare rilevanza epidemiologica e del forte impatto sociale delle quattro patologie oncologiche considerate.

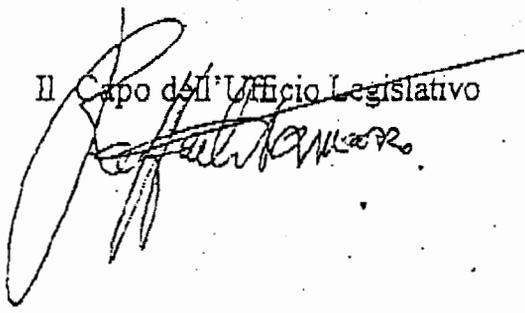
Poiché tale nuovo documento risulta, senza dubbio, un'indispensabile integrazione delle "linee guida" oggetto del surrichiamato Provvedimento 8 marzo 2001 sulla prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia, ai fini di cui agli

2

articoli 2, comma 2, lettera b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n°281 se ne trasmette il testo con i due relativi allegati (concernenti la "Farmacoprevenzione oncologica" ed "i biomarcatori tumorali") perché possa venir anch'esso recepito in un "accordo" in seno alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome.

Al riguardo, si resta in attesa di conoscere, non appena possibile, le successive determinazioni di competenza da parte di codesta Segreteria.

Per una più agevole trattazione, tale documento verrà trasmesso anche per posta elettronica.

Il Capo dell'Ufficio Legislativo  


CR/cr

3

Piano operativo di intervento mirato alla prevenzione e alla diagnosi precoce del carcinoma colo-rettale.

**Premessa**

Il carcinoma coloretale (CCR) è una delle neoplasie più frequenti per incidenza e mortalità nel nostro paese. L'incidenza del CCR in Italia è globalmente in crescita, con proiezioni nell'anno 2000 di 34.000 nuovi casi. Il CCR si manifesta con frequenza pressoché uguale in entrambi i sessi. Il 90% dei casi diagnosticati su base clinica riguarda individui sopra i 55 anni. Nonostante i progressi terapeutici, la sopravvivenza a 5 anni dipende dallo stadio al momento della diagnosi: è del 90% quando la malattia è limitata agli strati più superficiali della parete intestinale, scende al 35-60% in caso di coinvolgimento dei linfonodi regionali ed è inferiore al 10% in soggetti con malattia metastatica.

**Storia naturale /**

Si ritiene oggi che la maggior parte dei carcinomi coloretali si sviluppi a partire da polipi adenomatosi, attraverso un processo "multistep" che coinvolge fattori genetici e ambientali. Il tempo di trasformazione in cancro è stimato nell'ordine di 10-12 anni. Circa l'85% circa dei tumori coloretali è sporadico, non presentando elementi significativi per un'etiologia su base ereditaria. Nella restante parte dei casi di tumore coloretale, possono essere invece identificati possibili fattori genetici. All'interno di questa popolazione si identificano alcune sindromi ben determinate, quali la Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP; 1% dei casi di CCR), la HNPCC o sindrome di Lynch (3-6% di tutti i CCR) ed un gruppo di sindromi familiari rare (Cancer family syndrome).

E' stato inoltre stimato che il 10% della popolazione adulta ed il 20% dei soggetti con pregresso CCR presenta una storia familiare di 1° grado per neoplasia coloretale. Numerosi studi hanno ormai stabilito che in questi soggetti vi è un rischio di sviluppare un tumore coloretale da 1,5 a oltre 3 volte maggiore di quello della popolazione generale. Il rischio aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di familiari di 1° grado e con l'insorgenza precoce (prima dei 50 anni di vita) della neoplasia nella storia familiare.

La strategia di controllo del cancro coloretale si avvale prevalentemente della terapia chirurgica, medica e radiante. I risultati dei trattamenti sono significativamente migliori in termini di sopravvivenza e qualità di vita quanto più precoce è la diagnosi di malattia. Nella pratica clinica la diagnosi precoce di carcinoma coloretale è un evento del tutto casuale, dovuto ad indagini clinico strumentali di solito messe in atto in soggetti sintomatici.

L'efficacia di programmi di screening per questa neoplasia, come affermato nelle Linee Guida concernenti la prevenzione, la diagnosi e l'assistenza in oncologia, è stata oggetto di studio di alcuni trials, alcuni conclusivi, altri in corso, dai quali sembrano emergere alcune evidenze, anche se non del tutto conclusive. Tra questi studi un trial americano (Minnesota Colon Cancer Control Study) e due trials europei condotti in Danimarca e Gran Bretagna, hanno messo in evidenza nella popolazione

(4)

sottoposta a screening, riduzioni di mortalità rispetto alla popolazione di controllo variabili fra il 15 e il 33%, a seconda della periodicità (migliore il risultato del test annuale), del tipo di test, della partecipazione registrata nello studio. Negli studi citati è stato utilizzato il test al guaiaco su 3 campioni fecali, che sfrutta l'attività perossidasi dei vari tipi di emoglobina e che può essere positivamente anche da alcune sostanze ad attività perossidasi di origine vegetale presenti nella dieta.

Sulla scorta di questi dati, l'organizzazione su vasta scala di programmi di diagnosi precoce del cancro coloretale possono essere proposti sia con intenti di ricerca di conferma dei dati citati, sia come standard assistenziali in condizioni organizzative particolarmente favorevoli e comunque con l'attivazione di programmi di monitoraggio dei risultati e di valutazione dell'efficacia degli interventi stessi.

Sulla base di quanto premesso la realizzazione di programmi di screening organizzato per diagnosi precoce del ca. colo-rettale dovrà essere attuata secondo le indicazioni del presente piano operativo.

### Razionale per la prevenzione secondaria dei carcinomi coloretali nella popolazione a medio rischio

#### Screening mediante ricerca del sangue occulto fecale

##### *Tipi di test per la ricerca del sangue occulto fecale*

I trials clinici randomizzati furono condotti con test al guaiaco (in parte reidratato e in parte no) con intervalli o annuale o biennali. L'intrinseca aspecificità del test rappresenta un problema che limita le performances del test. Più recentemente sono stati valutati e utilizzati nei programmi di screening test immunochimici. Sebbene non testati in studi randomizzati, i tests immunochimici, in particolare alcune formulazioni basate sul metodo della Emoagglutinazione Inversa Passiva (RPHA) o su quello dell'Agglutinazione su Lattice, hanno consentito, grazie alla loro specificità per l'emoglobina umana, un abbassamento della soglia di positività con conseguente incremento della sensibilità. In studi comparativi tali tests hanno evidenziato una sensibilità nettamente superiore rispetto ai test al guaiaco, un migliore bilancio sensibilità/specificità ed un miglior rapporto costo/outcome.

Ulteriori vantaggi dei test immunochimici sono rappresentati dall'inutilità di dieta restrittiva prima del prelievo e, in base a quanto risulta da studi giapponesi e italiani, dalla possibile minor durata del tempo di prelievo (anche un solo giorno rispetto ai tre prelievi del test al guaiaco).

Mentre per i tests al guaiaco non vi sono alternative allo sviluppo manuale, con tutti gli elementi di soggettività correlati, i tests immunochimici hanno bisogno di un laboratorio esperto. Questo fatto da un lato è un limite alla diffusione della metodica ma d'altra parte consente un controllo della qualità e anche l'automazione parziale (RPHA) o totale (Lattice) della procedura di sviluppo con ovvi vantaggi per la standardizzazione dei risultati. In esperienze italiane, il tasso di positività del test RPHA al primo passaggio di screening può variare fra il 4 e il 7 %; ai passaggi

5

successivi può ridursi al 3-5%, da compararsi con il 2,5-3% riportato negli studi basati sul test al guaiaco.

Raccomandazioni per lo screening mediante ricerca del sangue occulto fecale  
Stante la rilevanza della patologia neoplastica coloretale, le evidenze di efficacia dello screening mediante ricerca del sangue occulto nelle feci e la disponibilità di test di provata efficacia, lo screening dovrebbe essere implementato sull'intero territorio nazionale secondo quanto sottoelencato:

- fascia di età raccomandata: 50- 70 anni;
- periodicità: biennale (annuale nel caso si ricorra al test al guaiaco);
- test di screening: immunochimico (RPHA o Lattice). Nel caso si scelga il test al guaiaco questo dovrà essere ripetuto per tre giorni consecutivi. E' comunque riconosciuta in tutto il mondo l'esigenza di impiegare solo-tests valutati clinicamente nell'ambito di studi di popolazione (screening);
- modalità di sviluppo: va considerata di particolare interesse l'adozione di test che consentono la parziale o totale automazione della procedura. In alternativa dovranno essere istituiti controlli di qualità dei tests impiegati relativi a questa fase del programma;
- approfondimenti diagnostici nei soggetti positivi al test di screening: pancoloscopia eventualmente completata con Rx colon per clisma con doppio contrasto. Gli approfondimenti devono essere garantiti in tempi brevi (massimo 15-20 giorni). E' consigliabile che gli approfondimenti colonscopici vengano eseguiti nei centri di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva disponibili e che vengano possibilmente eseguiti in spazi orari appositamente demarcati.

Carichi di lavoro per una popolazione di 100.000 soggetti in età compresa tra 50 e 70 anni.

Nell'ipotesi di una partecipazione del 50% e di un opportuno scaglionamento degli inviti in un arco biennale, è prevedibile un massimo di 1.700 colonscopie al primo screening ed un minimo di 700 ai passaggi successivi, nel caso si utilizzino test immunochimici.

### Screening endoscopico in soggetti a medio rischio

#### Evidenze di efficacia

Vi sono crescenti prove di efficacia dell'esame endoscopico nella prevenzione dell'incidenza e della mortalità del CCR. Tali evidenze si basano su motivazioni biologiche, su studi caso-controllo e su studi prospettici, randomizzati e non randomizzati, di limitata potenza e sullo stesso risultato dello studio del Minnesota per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza nei bracci attivi. Lo screening endoscopico offre inoltre la possibilità di rimuovere i polipi nel corso dell'esecuzione del test, cosicché la procedura di screening può essere contemporaneamente diagnostica e terapeutica. I vari test endoscopici disponibili dovranno essere valutati

(6)

da un punto di vista del rapporto costo/efficacia e dell'accettabilità da parte della popolazione.

### Sigmoidoscopia flessibile

La sigmoidoscopia flessibile è di minore complessità e costi rispetto alla colonscopia ed ha dimostrato di ridurre la mortalità per cancro del colon-retto in alcuni studi non randomizzati e caso-controllo. Uno studio randomizzato multicentrico è in corso in Inghilterra ed in Italia.

- E' evidente che la sensibilità della sigmoidoscopia è inferiore rispetto a quella della colonscopia (si può stimare una perdita di circa il 20% totale delle lesioni) ma allo stato attuale delle conoscenze è da preferirsi come test di screening rispetto alla colonscopia sulla popolazione a medio rischio in quanto:
- determina assai raramente gravi effetti collaterali;
- necessita di una preparazione breve da parte del paziente, è di breve durata e di relativo basso costo;
- in linea generale non richiede sedazione;
- vi sono esperienze attive di screening in Italia con tale metodica dove, pur in presenza di una compliance limitata, l'accettabilità da parte dei pazienti è risultata buona.

### Colonscopia

La strategia di screening basata sulla colonscopia ha la capacità teorica di ridurre in modo sostanziale l'incidenza e la mortalità per cancro coloretale, come dimostrato in alcuni studi eseguiti in USA ed anche in Italia.

Sono in corso valutazioni per stimare quale possa essere la compliance da parte della popolazione generale, il numero di complicazioni attese e il rapporto costo/benefici per tale modalità di screening, ove proposta alla popolazione generale. In prospettiva si preannuncia come una strategia di screening preferenziale. Laddove strutture e risorse tecnico-organizzative sono disponibili, la colonscopia può essere considerata una strategia alternativa alla ricerca del sangue occulto nelle feci in soggetti a medio rischio.

### Raccomandazioni per lo screening mediante endoscopia

Le Regioni sono invitate a promuovere, in aree territoriali definite, esperienze pilota di screening mediante sigmoidoscopia flessibile. A questo scopo, deve essere innanzitutto accertata l'esistenza di una disponibilità dei Servizi di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva in termini di sufficienti risorse strumentali ed umane nonché della indispensabile esperienza.

Tale screening dovrebbe essere implementato secondo le sottostanti modalità.

- Fascia di età: 55-64 anni. In caso di risorse limitate si può restringere la popolazione da invitare alla classe di età compresa tra i 60 ed i 64 anni di età, vista la maggior prevalenza di adenomi attesa in questa fascia di età. Saranno esclusi dall'invito i soggetti con pregressa diagnosi di neoplasia coloretale che abbiano effettuato un esame endoscopico negli ultimi due anni. Un'ipotesi di selezione della

7

popolazione potrebbe essere quella di invitare ogni anno le persone che compiono 55 oppure 60 anni.

• Periodicità: i soggetti negativi al test di screening saranno richiamati per un successivo esame di controllo (non prima di 10 anni).

1. E' da prevedersi colonscopia per i pazienti in cui siano stati individuati nel tratto distale esplorato lesioni significative.

### Carichi di lavoro

Si può stimare che durante una sessione di screening di tre ore si possano eseguire dalle 10 alle 15 sigmoidoscopie, mentre altre tre ore sono necessarie per eseguire 4-5 colonscopie. Un' unità funzionale di endoscopia digestiva costituita da un medico, due infermieri ed un amministrativo, può eseguire per 1500 ore/anno 6000 sigmoidoscopie oppure 2300 colonscopie.

### Compliance

La compliance nello screening del carcinoma del colon-retto ha da sempre rappresentato un elemento critico. Basse percentuali di adesione possono inficiare i benefici dello screening in termini di una sufficiente riduzione di mortalità o di incidenza. Una recente revisione della letteratura ha mostrato una partecipazione media, nello screening mediante ricerca del sangue occulto nelle feci, compresa tra il 40 ed il 50%. In questa modalità di screening, una maggiore adesione all'invito è stata rilevata utilizzando tests con un solo campionamento fecale e che non richiedono restrizioni dietetiche, che hanno però le limitazioni in precedenza descritte.

Numerosi studi hanno inoltre posto l'accento sul ruolo preminente del medico di medicina generale nell'aumentare l'adesione all'invito tra i propri assistiti. Il medico di famiglia ha infatti la possibilità di svolgere un compito fondamentale nel fornire un'informazione corretta ed un adeguato counseling ai propri pazienti, in tutte le fasi del programma di screening.

Raccomandazioni per la sorveglianza della popolazione con rischio aumentato di sviluppare un carcinoma del colon-retto

### Fattori ereditari

L'85-95% circa dei tumori coloretali è sporadico, non presentando elementi significativi per un'eziologia su base ereditaria. Nella restante parte dei casi di tumore coloretale (5-15%), possono essere invece identificati possibili fattori genetici. All'interno di questa popolazione si identificano alcune sindromi ben determinate, quali la Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) (1% dei casi di CCR), la HNPCC o sindrome di Lynch (3-6% di tutti i CCR) ed un gruppo di sindromi familiari rare (Cancer family syndrome).

E' stato inoltre stimato che il 10% della popolazione adulta ed il 20% dei soggetti con pregresso CCR presenta una storia familiare di 1° grado per neoplasia coloretale. Numerosi studi hanno ormai stabilito che in questi soggetti vi è un rischio di

8

sviluppare un tumore coloretale da 2 a 4 volte maggiore di quello della popolazione generale. Il rischio aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di familiari di 1° grado e con l'insorgenza precoce (prima dei 50 anni di vita) della neoplasia nella storia familiare.

Nei soggetti con FAP si raccomanda l'esecuzione di una sigmoidoscopia ogni 2 anni, a partire dai 10-15 anni, con successivo follow-up colonscopico ogni 3 anni, oppure una colonscopia ogni 3 anni a partire dalla stessa età dato l'altissimo rischio di sviluppare un CCR esistente in questi pazienti.

Nell'HNPCC si raccomanda una sorveglianza colonscopica biennale dall'età di 25 anni o, in alternativa, ad un'età di 5 anni inferiore rispetto all'età di insorgenza del CCR nel più giovane membro affetto della famiglia.

Nei soggetti con familiari di primo grado (genitori, fratelli o sorelle, figli) affetti da carcinoma coloretale (alto rischio per storia familiare) si propone la colonscopia con intervallo non inferiore ai cinque anni all'età di 60 anni (o prima) o a qualsiasi età se nel nucleo familiare vi è un altro parente di I grado affetto (nei casi di esclusione o di non adesione potrà essere suggerita la ricerca del sangue occulto nelle feci); lo screening comincerà a partire dai 45 anni o da un'età di 10 anni inferiore di quella del più giovane familiare affetto da carcinoma e sino all'età di 75 anni con esclusione di soggetti sintomatici per malattia del colon e di quelli affetti da malattie invalidanti.

#### Carichi di lavoro

Si calcola che, con i limiti sovraesposti, i familiari da screenare siano approssimativamente 1,5 per ogni nuovo cancro diagnosticato e quindi che una unità di endoscopia che diagnostica 100 neoplasie del colon all'anno debba aumentare il suo lavoro di 150-200 colonscopie all'anno in dipendenza della diversa compliance.

#### Consenso informato

In tutti i soggetti a rischio aumentato, particolare attenzione dovrà essere posta agli aspetti comunicativi, in particolare per quanto riguarda la comunicazione del rischio e le conseguenze che possono derivare dall'effettuazione dei test genetici per i soggetti stessi e per la loro prole.

I soggetti inseriti in programmi di screening o in protocolli di sorveglianza dovranno altresì ricevere un'adeguata informazione sul significato degli esami endoscopici, sui loro vantaggi e sui loro potenziali rischi, in modo che essi possano acconsentire alla loro effettuazione in modo consapevole.

#### Modalità operative di identificazione dei soggetti a rischio aumentato

Il problema principale nei proporre protocolli di sorveglianza per soggetti con rischio aumentato di sviluppare un CCR consiste nella difficoltà di individuare tali soggetti.

Possibili strategie possono essere:

- messa a punto di un'adeguata raccolta di informazioni anamnestiche sulla storia familiare dei soggetti che affluiscono ai servizi territoriali di Gastroenterologia ed

9

Endoscopia Digestiva. Tali Servizi dovranno altresì lavorare in rete con i Servizi di Genetica e con i laboratori specializzati per l'effettuazione dei tests genetici;

- coinvolgimento del Medico di Medicina Generale nella selezione degli assistiti con rischio familiare per CCR, anche all'interno di un programma di screening mediante ricerca del sangue occulto nelle feci;
- dovranno essere implementati i registri nazionali per la raccolta dei dati relativi alle famiglie affette da FAP o HNPCC.

Attivazione, controllo e monitoraggio dei programmi di screening e dei protocolli di sorveglianza

E' necessario che in ogni Azienda Sanitaria Locale siano costituiti dei comitati di controllo e monitoraggio sia delle attività di screening rivolte alla popolazione a medio rischio, sia dei protocolli clinici di sorveglianza rivolti ai soggetti a rischio aumentato di sviluppare un CCR.

Programmi di screening

In considerazione delle varie modalità di screening che sono state discusse, risultano opportune alcune considerazioni:

- la modalità di screening oggi proponibile sul territorio nazionale è quella basata sul test del sangue occulto nelle feci;
- iniziative di screening endoscopico sono proponibili in situazioni particolari e possibilmente con una valenza di studio, al fine di raccogliere dati utili in prospettiva (accettabilità, costi, prevalenza di patologia neoplastica, sensibilità e specificità, ecc.);
- il coinvolgimento dei medici di medicina generale è un punto importante per qualsiasi modello di screening.

Per quanto riguarda la struttura e gestione dei programmi di screening, si rimanda a quanto già previsto all'obiettivo specifico intermedio n°3 "Promozione di programmi di screening di documentata efficacia per la diagnosi precoce" di cui alle Linee Guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia.

Protocolli clinici di sorveglianza per soggetti ad alto rischio

Si raccomanda un monitoraggio degli studi pilota sulla sorveglianza dei soggetti a rischio aumentato, che può essere espletata con le stesse modalità operative (e le stesse risorse umane) previste per i programmi di screening rivolti alla popolazione generale.

Ogni programma di screening dovrà essere in grado di registrare i seguenti dati di attività e di risultato:

- numero dei soggetti invitati;
- numero dei soggetti partecipanti;
- tipo del test effettuato;
- numero di soggetti invitati al completamento colonscopico;
- numero di colonscopie completate;
- numero di esami RX a doppio contrasto di completamento;

10

- numero dei soggetti con lesioni suddivise in adenomi a basso rischio, adenomi ad alto rischio e cancro;
- descrizione della sede, morfologia, istologia e modalità terapeutiche delle lesioni individuate;
- numero di complicazioni verificatesi nel work-up diagnostico;
- quantità di risorse effettivamente impiegate per l'organizzazione del programma.

Al fine di migliorare gli standard diagnostico terapeutici del cancro coloretale occorre:

- garantire l'accessibilità dei soggetti sintomatici o ad alto rischio ad adeguate strutture diagnostiche;
- definire protocolli di diagnosi;
- definire azioni positive per la riduzione dei tempi di attesa agli esami colonscopici attraverso il potenziamento delle strutture esistenti e la definizione di protocolli di follow-up di provata efficacia che riducano il numero degli esami inutili.

Cura e follow-up:

Terapia medica

Tenuto conto che la scelta per un trattamento medico deve fare riferimento soprattutto ai risultati dei trials, randomizzati, ai dati delle meta-analisi, e delle conferenze di consenso, si raccomanda l'elaborazione a livello regionale o aziendale di linee guida di riferimento, nel rispetto della responsabilità che compete all'oncologo medico nel processo decisionale diagnostico-terapeutico.

Occorre peraltro garantire appropriati interventi di riabilitazione e facilitarne l'accesso ai soggetti colo-stomizzati.

Per quanto attiene i biomarcatori e la farmacoprevenzione oncologica si rimanda agli allegati 1 e 2 al presente documento.