

Regione Abruzzo - Assessorato alla Sanità

PROGETTO PER IL MIGLIORAMENTO DEGLI SCREENING ONCOLOGICI

IN ATTUAZIONE DELLA LEGGE 138/2004 ART. 2 BIS
E DELL'INTESA CONFERENZA STATO-REGIONI DEL 23 MARZO 2005

*PROGETTO DI ATTIVAZIONE DEL
PROGRAMMA DI SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE
MEDIANTE RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE*

oooooooooooooooooooooooooooo



PROGETTO DI ATTIVAZIONE DEL PROGRAMMA DI SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE MEDIANTE RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

Organizzazione dell'infrastruttura regionale

PRINCIPI ORGANIZZATIVI DEL PROGRAMMA DI SCREENING REGIONALE PER IL CARCINOMA COLORETTALE

La Gestione è affidata al **Comitato Regionale per lo Screening** designato dall'Assessore alla Sanità con funzioni di programmazione, aggiornamento e controllo della strategia di screening, di gestione e distribuzione delle risorse economiche assegnate allo screening: elabora le Linee Guida operative regionali per la gestione dello screening - programma, controlla ed aggiorna periodicamente la strategia locale - valuta l'efficacia del programma mediante la stima di indicatori "precoci" di efficacia (tasso di risposta all'invito, stima della sensibilità, etc), approva le modalità di accreditamento e del controllo di qualità delle fasi di accertamento diagnostico e di trattamento: al Comitato Regionale spettano direttive, organizzazione e controlli.

Il Comitato Regionale di Coordinamento dello Screening Coloretale è composto da:

- ✓ *Dirigente Amministrativo del competente Servizio della Direzione Regionale Sanità*
- ✓ *Responsabile della fase di reclutamento, invito e comunicazione (Dirigente Medico Prevenzione)*
- ✓ *Responsabile della fase di diagnosi di 1° livello (Dirigente Medico di Laboratorio)*
- ✓ *Responsabile della fase di diagnosi di 2° livello (Dirigente Medico di Endoscopia Digestiva)*
- ✓ *Responsabile della fase di diagnosi di 2° livello (Dirigente Medico di Anatomia Patologica)*
- ✓ *Responsabile della fase di trattamento (Dirigente Medico di Chirurgia)*
- ✓ *Responsabile della fase di follow-up (Dirigente Medico di Oncologia)*
- ✓ *Dirigente del Servizio Osservatorio Epidemiologico, Mobilità e Controllo Qualità della Direzione Regionale Sanità*
- ✓ *2 Referenti Medici di Medicina Generale*
- ✓ *Referente Medici Pediatri di Famiglia*
- ✓ *Dirigente esperto in attività di screening delle Asl regionali*
- ✓ *Un rappresentante di ciascuna delle Università di L'Aquila e Chieti*
- ✓ *Referente Regionale Screening Oncologici*
- ✓ *Amministrativo con funzioni di Segretario*
- ✓ *Alle riunioni del Comitato partecipano senza diritto di voto i Dirigenti Medici Coordinatori delle 6 Asl regionali.*



Il Comitato è diretto da un **Coordinatore**, scelto tra i componenti del comitato medesimo, a cui competono responsabilità specifiche per quanto riguarda l'organizzazione, le relazioni con i mass-media, il budget, la garanzia di qualità, la valutazione dell'efficacia, etc.

Le 6 ASL della Regione costituiranno i rispettivi **Comitati Aziendali di Screening**, nominati dal Direttore Generale, che, raccordandosi con il Comitato Regionale, sono responsabili delle attività decentrate a loro affidate: organizzazione ed attuazione aziendale dello screening secondo le Linee Guida approvate dal Comitato Regionale e le direttive impartite dal Coordinatore Regionale.

Per evidenti motivi di funzionalità e collegamento, i dipendenti dell'Azienda membri del Comitato Regionale sono membri di diritto anche del rispettivo Comitato di Azienda costituito almeno da:

- ✓ *Coordinatore Aziendale (Dirigente Medico)*
- ✓ *Responsabile della fase di reclutamento, invito e comunicazione (Dirigente Medico o Sanitario)*
- ✓ *Responsabile della fase di diagnosi di 1° livello (Dirigente Medico o Sanitario di Laboratorio)*
- ✓ *Responsabile della fase di diagnosi di 2° livello, trattamento e follow-up (Dirigente Medico)*
- ✓ *Referente Medici di Medicina Generale e Pediatri di Famiglia*
- ✓ *Dirigente Medico del Dipartimento di Prevenzione*
- ✓ *Dirigente Amministrativo*

INIZIATIVE REGIONALI SPECIFICHE DI FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Per ogni fase dello screening sarà previsto un **controllo di qualità**, necessario sia per garantire efficienza ed efficacia della prestazione sia per ottenere omogeneità dei comportamenti interoperatore. La gestione della **formazione del personale**, demandata al Coordinatore ed al Comitato Regionale di Screening, sarà articolata in distinti Programmi di verifica per ogni livello del Progetto svolti con la collaborazione delle Società scientifiche nazionali e la partecipazione di esperti di realtà di screening extraregionali (verifica di qualità in laboratorio, in colonscopia, in istologia, ecc.; verifica di qualità interna dei Laboratori di Analisi e di Anatomia Patologica) ed in un articolato Programma di aggiornamento permanente per tutti gli operatori.

SISTEMA DI GOVERNO DELLO SCREENING

Il **Comitato regionale per lo Screening**, si insedierà presso l'Assessorato alla Sanità in Pescara, terrà riunioni periodiche, esaminerà schema organizzativo e proposte del Coordinatore regionale, procedendo all'approvazione ed al controllo del programma operativo, su cui il Coordinatore relaziona trimestralmente all'Assessorato.

L'**informatizzazione** sarà comune alle 6 ASL della regione e, a regime, tutti i dati dovranno afferire ad un Server Web Centrale Regionale ubicato presso una struttura specifica che sarà individuata dal Comitato regionale per lo screening.

Si procederà all'attivazione integrata dei **Centri Operativi Aziendali** presso le strutture già dotate di sistema informatico Winsap idoneo a sostenere, congiuntamente allo screening del cervicocarcinoma, la gestione degli inviti, la tenuta delle cartelle cliniche individuali complete di tutta la diagnostica aziendale di 1° e 2° livello, la gestione dei trattamenti e dei follow-up. Le sedi di diagnostica decentrate saranno collegate in rete con il Centro Operativo e dovranno comunque garantire un idoneo volume di attività ed una regolare verifica di qualità.

L'**anagrafica aziendale** sarà quella già esistente nel sistema informatico Winsap dei Centri Operativi aziendali.

Ricognizione e pianificazione dei centri di distribuzione e raccolta dei campioni aziendali.

Istituzione **per ogni azienda** di almeno un **centro di diagnostica di 1° livello**, un **centro di diagnostica di 2° livello endoscopico** e un **centro di diagnostica di 2° livello anatomopatologico**, con possibilità di attivare sedi decentrate, in base alle esigenze di accesso, presso strutture già esistenti.

Pianificazione delle attività di **epidemiologia e statistica**.

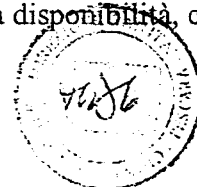
Individuare il personale medico e sanitario che parteciperà alle attività di screening e assegnare presso il Centri Operativi il personale medico, sanitario, tecnico ed amministrativo e/o operatori di computer necessari (eventuali difficoltà potranno essere risolte da contratti di prestazione d'opera o da assunzioni mirate, per garantire le attività di screening).

ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE FINALIZZATA ALLA PARTECIPAZIONE ALLO SCREENING

Per la promozione e l'adesione allo screening sarà elaborato un articolato Progetto per la comunicazione con stampa depliant e manifesti, spot e video-documentario divulgativo, sito internet collegato con i principali motori di ricerca, rapporti con i media, etc.

CRITICITÀ

La partecipazione della popolazione bersaglio è il requisito fondamentale per il successo di un programma di screening. Una bassa adesione diminuisce il beneficio in termini di riduzione della mortalità in tutta la popolazione. Paura per l'esecuzione del test, ansietà per il risultato, paura del cancro, mancanza di fiducia nella efficacia dello screening e della terapia, mancanza di fiducia nel sistema sanitario, mancanza di una adeguata informazione, sono gli ostacoli alla partecipazione che dovrebbero essere valutati anche in relazione a differenti situazioni locali, come le barriere che diminuiscono l'accessibilità alle unità di screening: la distanza, gli orari, la disponibilità, ecc.



Background Epidemiologico

Il **carcinoma coloretale (CCR)** è la seconda neoplasia per frequenza sia nei maschi che nelle femmine. Nel 1997 è stato stimato che nell'Unione Europea siano stati diagnosticati 220.973 nuovi casi (114.106 fra i maschi e 106.867 fra le femmine) di tumore coloretale mentre 110.921 soggetti (55.791 maschi e 55.130 femmine) sono deceduti per questa causa¹. Rispetto al totale dei tumori, quelli del colon-retto rappresentano il 12,9% fra i maschi e il 13,6% fra le femmine. Il cancro del colon-retto (CCR) in Italia ha una prevalenza, stimata al 1992, di 213,5/100.000 per il colon e di 110,6/100.000 per il retto, con un'incidenza annuale rispettivamente di 40 e 22/100.000². L'andamento dell'incidenza, dal 1970 al 2006 (stimata) mostra un costante incremento in tutti i paesi Europei (R. Capocaccia, A. Verdecchia *The EUROPREVAL project. Final report 2001*).

Il cancro del colon-retto rappresenta certamente uno dei settori critici del sistema sanitario della **Regione Abruzzo**, sia per la rilevanza epidemiologica e clinica che per le implicazioni clinico-assistenziali relative ai bisogni dei pazienti oncologici. A questo proposito nella tabella seguente si riportano le **stime della prevalenza regionale**.

TABELLA 1. STIME DELLA PREVALENZA NELLA REGIONE ABRUZZO DEI TUMORI DEL COLON E DEL RETTO

PATOLOGIA ONCOLOGICA	REGIONE ³	POPOLAZIONE ⁴	PREVALENZA PER 100.000	NUMERO DI TUMORI PREVALENTI
Tumore del colon (ICD-9 153)	Abruzzo	1.273.284	98,6	1.250
Tumore del retto (ICD-9 154)	Abruzzo	1.273.284	60,2	763

L'andamento dell'incidenza del CCR rispetto all'età segue la curva tipica della maggioranza delle neoplasie, con un incremento crescente all'aumentare dell'età. Infatti, le diagnosi sono sporadiche nelle età giovanili, le frequenze diventano dell'ordine di 50 casi ogni 100.000 abitanti/anno fra i 30 ed i 50 anni, aumentano a 100 fra 50 e 70 anni ed arrivano a circa 250 nelle età più avanzate. I tassi d'incidenza risultano simili tra i due sessi fino a circa 45 anni, successivamente la curva per i maschi presenta un incremento più ripido e raggiunge valori più elevati rispetto a quella delle femmine.

Tra gli oltre 40.000 casi di tumore colo-rettale incidenti raccolti dai Registri italiani fra il 1993 ed il 1997, il 68% erano insorti nel colon e il 32% nel retto. Tra i primi, il 31% aveva insorgenza nel colon prossimale (cieco, appendice, ascendente, flessura epatica, trasverso) e 47% nel colon distale (flessura splenica, discendente, sigma), oltre ad un 22% a sottosede non specificata. La maggioranza è rappresentata da **adenocarcinomi**, mentre meno dell'1% sono rappresentati da **carcinoidi**, da **sarcomi** e da **melanomi**⁶.

Per quanto riguarda l'epidemiologia di quelli che sono ormai riconosciuti come **precursori tumorali**, cioè gli **adenomi ad alto rischio** (Tabella 2), i dati sono molto più incerti in quanto tale patologia è normalmente asintomatica e si rileva soltanto in occasione di esami endoscopici; fino ad oggi, inoltre, scarse sono state le popolazioni non sintomatiche sottoposte ad esame endoscopico. In una casistica statunitense il 9,5% di 3.121 (per il 97% uomini) soggetti asintomatici, anche se probabilmente selezionati, sottoposti a colonscopia (età media 63 anni) sono risultati portatori di un adenoma ad alto rischio, così come definito nella tabella 1; il 69,3% di questi era localizzato distalmente alla flessura splenica⁷.

¹ Ferlay J, Bray F, Sankila R and Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press, 1999. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.

² Berrino F and The ITAPREVAL working group. Cancer prevalence in Italy. Tumori 1999; 85: 328-329

³ Per il calcolo dei casi prevalenti sono stati utilizzati i tassi di prevalenza nei seguenti registri: LT (Lazio, Molise, Abruzzo, Campania).

⁴ Popolazione Abruzzo al 2003, ISTAT.

⁵ Anno 1992, estratto da: Micheli A, Francisci S, Krogh V, et al. Cancer Prevalence in Italian Cancer Registry Areas: The ITAPREVAL Study. Tumori, 85: 309-369, 1999.

⁶ Rosso S, Casella C, Crocetti E, et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei Registri Tumori. Epidemiologia e Prevenzione 2001; 25 (3): 90 - 113.

⁷ Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. New England Journal of Medicine 2000; 343: 162-168.

TABELLA 2. DEFINIZIONE DI ADENOMA AD "ALTO RISCHIO" (ADVANCED COLONIC NEOPLASIA)

1. DIAMETRO > 10 MM
2. ALMENO IL 25% DI COMPONENTE VILLOSA
3. DISPLASIA DI GRADO ELEVATO (CHE COMPRENDE ANCHE LE DIZIONI DI CARCINOMA INTRAMUCOSO O "IN SITU")
4. CANCRO INVASIVO (CHE HA SUPERATO LE MUSCOLARIS MUCOSAE)

La stima del sovraccarico diagnostico e terapeutico indotto dallo screening viene effettuata partendo da un modello di screening offerto alla popolazione a medio rischio, di età compresa tra 50 e 70 anni, tramite FOBT annuale e colonscopia come esame di secondo livello.

In tutte le sei Asl della Regione Abruzzo insistono le strutture di Laboratorio di Analisi, Endoscopia digestiva, Anatomia Patologica, Radiologia, Chirurgia ed Oncologia disponibili a rispondere al carico di lavoro indotto dallo screening.

In particolare, la stima del numero di colonscopie indotto dal programma regionale di screening per i centri di endoscopia digestiva è il seguente (Tabella 3):

TABELLA 3. STIMA CARICHI DI LAVORO COLONSCOPIE REGIONE ABRUZZO

N° DI SOGGETTI 50-70 ANNI (25% DELLA POPOLAZIONE):	318.321
TEST FOBT	PROPOSTO OGNI 2 ANNI A 318.321 SOGGETTI
COMPLIANCE 50%	159.161
PERCENTUALE DI POSITIVITÀ DEL FOBT:	5% (7.958 SOGGETTI POSITIVI)
ACCETTANO DI SOTTOPORSI ALLA COLONSCOPIA	7.958 DI QUESTI SOGGETTI
CARICO DI LAVORO PER ASL (CIRCA):	1.326 COLONSCOPIE

Caratteristiche generali del programma

La proposta è stata formulata sulla base delle *Linee Guida della Comunità Europea* (Raccomandazione Consiglio 2003/878/CE), delle *Linee Guida Nazionali della Commissione Oncologica* (ediz. 1996 e 2001) e delle principali *Linee Guida delle Società Scientifiche nazionali ed internazionali*.

Le indicazioni a favore di interventi di prevenzione secondaria con programmi di screening per il CCR sono chiare. In Italia, le Linee Guida concernenti la prevenzione, la diagnosi e l'assistenza in oncologia (Provvedimento Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano 8 marzo 2001 n. 102, Supplemento GU n. 100 del 2 maggio 2001) al riguardo definiscono che "...è più concreta la possibilità di realizzare programmi di screening e diagnostica precoce capaci di incidere significativamente sulla sopravvivenza e sulla mortalità per CCR" e puntualizzano i criteri secondo i quali questi programmi devono essere impostati: "... devono tenere conto: - delle più recenti acquisizioni scientifiche in termini di riduzione di mortalità in popolazioni sottoposte a screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci e successiva indagine colonscopica nei soggetti positivi; - delle linee guida stabilite in altri Paesi della Comunità Europea ed in Paesi extraeuropei o da Organismi Nazionali o Internazionali (Comunità Europea, O.M.S.); - della necessità di censire le Regioni e le Aziende Sanitarie nelle quali sono già state avviate iniziative preventive ed identificare quelle che intendono avviare nuove proposte".

Obiettivi e risultati attesi

Realizzare nella Regione Abruzzo un programma di screening selettivo e di diagnosi precoce per il carcinoma coloretale con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e la mortalità, per questo tipo di neoplasia, nonché aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita di questi malati. Obiettivi primari previsti dal Piano sanitario nazionale che all'obiettivo "Contrastare le principali patologie" rileva che: al fine di contribuire a contrastare specifiche forme neoplastiche sono da sviluppare, nei piani regionali ed aziendali, e da estendere su tutto il territorio nazionale, campagne di screening di documentata efficacia per la diagnosi di alcune patologie neoplastiche.

Per una corretta valutazione di qualità il raggiungimento di una percentuale di adesione non

inferiore al 50% costituisce l'obiettivo generale della campagna di screening; tale obiettivo costituisce pertanto anche l'indicatore principale adottato per la valutazione economica del progetto obiettivo.

Nel nostro caso l'obiettivo principale di salute è la diminuzione dell'incidenza del carcinoma coloretale e, in parte, della mortalità causa-specifica.

L'incidenza può essere valutata con l'istituzione di un registro tumori (tasso grezzo di identificazione al primo passaggio ed ai passaggi successivi), mentre per la mortalità vale l'analisi delle cause di morte.

Non sempre una buona sensibilità esita in un impatto significativo del programma, che dipende anche dal livello di partecipazione, dalla sensibilità degli accertamenti di secondo livello, dall'adeguatezza del trattamento e del follow-up.

Per quanto riguarda la terapia deve esistere un collegamento tra il centro di screening ed il centro di terapia. Per il controllo di qualità della terapia si calcola il tasso di recidiva per tipo di lesione, per tipo di trattamento e per operatore. Si sarà così in grado di valutare se la terapia è adeguata alla lesione e se l'operatore è in grado di effettuare la terapia correttamente.

Popolazione bersaglio

Il programma di screening è rivolto alla popolazione residente nella Regione Abruzzo in età compresa tra i 50 ed i 70 anni. La popolazione residente in età da screening comprende 318.321 persone (25% circa) (149.611 maschi e 168.710 femmine): tutti saranno invitati ad eseguire un test di ricerca del sangue occulto fecale gratuitamente ogni due anni in caso di risultato negativo.

REGIONE ABRUZZO	Popolazione residente in età di screening	Maschi	Femmine
ASL Avezzano-Sulmona	51.174	24.052	27.122
ASL Teramo	72.290	33.976	38.314
ASL Pescara	75.746	35.601	40.145
ASL Lanciano-Vasto	51.907	24.396	27.511
ASL Chieti	43.858	20.613	23.245
ASL L'Aquila	23.346	10.973	12.373
Totale	318.321	149.611	168.710

Software

Il software utilizzato per lo screening, salvo diverse indicazioni ministeriali, dovrà essere per tutte le Aziende il Winsap, lo stesso utilizzato per lo screening del cervicocarcinoma e quindi già sperimentato in ambito regionale, opportunamente implementato per l'attivazione della gestione dello screening coloretale. Il sistema supporterà le attività attraverso protocolli operativi per tutte le fasi del programma e monitorerà la storia clinica delle persone coinvolte. Inoltre garantirà l'organizzazione del controllo di qualità attraverso la produzione di indicatori per le valutazioni di processo e di efficacia.

Sarà valutata la fattibilità di attivare una struttura basata su architettura Web server e LAN aziendali, con eventuale integrazione congiunta con lo screening del cervicocarcinoma.

Tutti i modelli di refertazione diagnostica, approvati dal Comitato regionale e appositamente impostati con check-list specifiche, dovranno essere uguali in tutta la regione.

Campagna informativa

Il progetto sarà diffuso alla popolazione utilizzando una specifica strategia informativa: presentazione alla stampa del progetto tramite apposite riunioni scientifiche, conferenze ed incontri con la popolazione (anche tramite le organizzazioni di volontariato, etc.), realizzazione di opuscoli illustrativi e spot televisivi in modo che l'informazione preceda paese per paese la lettera di invito al test.

L'uso dei mass-media può svolgere un ruolo importante, sia cercando di rimuovere le barriere alla

partecipazione, sia informando la popolazione bersaglio sul programma e sull'organizzazione, chiarendo gli scopi, le modalità ed i benefici dello screening, fornendo infine i risultati ottenuti. Nelle piccole città e nelle piccole comunità l'organizzazione della vita sociale (associazioni, circoli, parrocchie, ecc...) può consentire di identificare specifiche opportunità per informare la popolazione e promuovere la partecipazione.

La pubblicità attraverso i mass-media ha effetto per un breve periodo di tempo e dovrebbe essere pianificata ad intervalli regolari, per rinforzare il messaggio. Inoltre il contatto con la popolazione dovrà essere sufficiente, altrimenti l'effetto sarà irrilevante. I giornali e le stazioni radiotelevisive possono offrire spazi gratuiti per la pubblicità e si possono trovare sponsor per finanziare l'informazione. Sono utili, inoltre, i mezzi pubblicitari a stampa, come l'invio di lettere informative ai diretti interessati o ai figli studenti, l'affissione di locandine nei supermercati, negozi, posti di lavoro, ambulatori medici, consultori, ospedali e l'affissione di manifesti murali in punti strategici delle città e dei paesi.

Ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG-PLS)

Il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale, in relazione al loro rapporto di fiducia con la popolazione, è di estrema importanza in quanto essi possono convincerli, meglio di ogni altro mezzo, a partecipare. In alcune esperienze, la collaborazione dei MMG è associata ad un significativo aumento dell'adesione all'invito⁸. Il MMG può infatti collaborare con il programma di screening, svolgendo numerose ed importanti funzioni, quali:

- ✓ il controllo di qualità delle liste degli assistiti da invitare,
- ✓ l'attiva informazione nei confronti della popolazione per spiegare il significato e l'importanza del test,
- ✓ l'informazione mirata alle persone *non rispondenti* e loro recupero allo screening,
- ✓ la consegna dei kit,
- ✓ il richiamo dei soggetti con test positivo,
- ✓ l'attivazione del "counselling" e la presa in carico dell'assistito positivo al test avviandolo all'iter diagnostico previsto dalle linee guida.

Ogni medico riceverà dal Comitato di Screening Aziendale una lettera che lo informa sul progetto e ribadisce l'importanza della sua partecipazione.

La loro partecipazione al programma deve essere promossa tramite:

- ✓ Partecipazione al Comitato di Screening
- ✓ Definizione degli obiettivi e sviluppo di linee guida dedicati all'attività ambulatoriale dei Medici di Medicina Generale in collaborazione con il Comitato di Screening
- ✓ Programmi di formazione professionale continua
- ✓ Produzione di materiale adeguato a disposizione del Medico di Medicina Generale per l'informazione dei propri assistiti
- ✓ Definizione delle modalità di incentivazione professionale ed economica del Medico di Medicina Generale.

Modalità di invito

Il programma di screening è rivolto alla popolazione in fascia di età compresa tra i 50 ed i 70 anni. La popolazione bersaglio è desunta dalle liste anagrafiche aggiornate già esistenti nell'archivio informatico dei Centri Operativi Aziendali presso le strutture già dotate di sistema informatico Winsap, che saranno periodicamente aggiornate (di norma ogni 6 mesi, in base a decessi, emigrazioni ed immigrazioni).

La realizzazione di questa attività comporta l'implementazione del software Winsap con la "Procedura screening coloretale".

L'invito avviene tramite lettera prestampata firmata dal Dirigente Medico Coordinatore del Programma

⁸ Grazzini G, Castiglione G, Isu A, et al. Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience. Tumori, 86: 384-8, 2000.

o dal Medico curante che aderisca, spedita per posta o consegnata dai MMG a tutti i residenti in età da screening.

A chi non si presenta al test verrà inviata una successiva lettera di sollecito, entro tre mesi. Dopo un'indagine sulle cause di non partecipazione, entro lo stesso anno, si provvederà ad un ulteriore sollecito (o per lettera o telefonico). Coloro che non parteciperanno saranno considerati non-rispondenti: riceveranno, comunque, annualmente una lettera di invito allo screening.

Nel primo round, sarà raccomandata ai singoli Centri Aziendali per l'invito (1 per ognuna delle 6 ASL) l'adozione di criteri di priorità per situazioni ritenute a maggior rischio (fascia di età, zona geografica svantaggiata, ecc).

Nel Centro Operativo aziendale di invito, distribuzione e raccolta lavoreranno, dedicati allo screening del colon-retto, un dirigente medico, un operatore di computer, un amministrativo e un autista.

Modalità di Accesso

Nell'invito deve sempre essere indicato in maniera chiara la sede e l'orario previsti per la distribuzione e la raccolta del test. Costituiscono sedi di prelievo gli ambulatori dei presidi ospedalieri regionali, gli ambulatori distrettuali, gli ambulatori dei consultori e della guardia medica, gli eventuali locali messi a disposizione dagli stessi comuni o gli ambulatori dei medici di medicina generale, le eventuali altre sedi di prelievo che possano disporre di un locale idoneo (come, ad esempio, le fabbriche o altri luoghi di lavoro), eventuali locali messi a disposizione da associazioni di volontariato, da farmacie o da istituti bancari.

Chi si occupa dell'organizzazione ed è responsabile di questa fase deve sempre tenere presente la situazione dei **punti di distribuzione e raccolta**: devono essere dislocati adeguatamente per favorire la popolazione, devono avere degli orari favorevoli e deve essere fatto periodicamente un controllo di qualità, utilizzando magari delle interviste ai non-rispondenti, per poter apportare le necessarie modifiche sia dell'orario che della dislocazione delle sedi.

Modalità di Prelievo

I prelievi vengono eseguiti dagli interessati a domicilio e successivamente consegnati presso i centri di raccolta. L'allestimento dell'esame viene eseguito con modalità standardizzate dal tecnico di laboratorio opportunamente addestrato nel centro di riferimento dove opera il dirigente responsabile della diagnostica di I livello.

Test di screening

Ricerca del sangue occulto fecale con frequenza biennale nella popolazione a rischio. L'evidenza, derivante da studi caso-controllo, condotti nell'ambito di programmi che utilizzano i più recenti test immunologici, e da studi che hanno confrontato direttamente la performance di questi test con quella del test al *guaiaco*, è suggestiva per una maggiore accuratezza dei test immunologici. Questi ultimi risulterebbero più sensibili (cut-off 100 ng/ml) e specifici rispetto al test al guaiaco e garantirebbero un effetto protettivo più prolungato. Questi test non richiedono inoltre alcuna restrizione dietetica e sono automatizzabili.

Un test positivo per sangue occulto non conferma la presenza di lesione, ma ne suggerisce la presenza: una colonscopia è indispensabile per individuare la fonte del sangue occulto.

Un test negativo non esclude la presenza di tumore.

Nell'uso diagnostico per selezionare i pazienti da inviare ad ulteriori indagini è necessario raggiungere uno standard qualitativo da parte degli operatori del centro che lo utilizza.

Il test si basa sul fatto che la maggior parte degli adenomi e dei CCR sanguinano: il sanguinamento è intermittente e il sangue è distribuito nelle feci in maniera non omogenea; inoltre l'entità del sanguinamento dipende dalle dimensioni dell'adenoma o del CCR.

E' stata dimostrata, in tutti gli studi, una significativa riduzione della mortalità per CCR, variabile dal 15 al 33%. Una riduzione dello stadio d'invasività dei tumori rinvenuti e la rimozione degli adenomi

conseguente alla colonscopia totale con polipectomia, impiegata come esame di secondo livello, è stata la ragione della diminuzione di mortalità.

L'entità della riduzione della mortalità per carcinoma coloretale, in una determinata area geografica, è in funzione della percentuale di popolazione interessata dallo screening, della fascia d'età inserita nel programma, della partecipazione da parte della popolazione invitata, dell'adeguatezza della terapia, dei controlli e del follow-up.

Fase di I livello – Esecuzione del test

Utilizzando il metodo immunologico al lattice per la ricerca quantitativa dell'emoglobina umana, le feci vengono raccolte in un apposito **flacone di prelievo** contenente una soluzione tampone nella quale si diluiscono. Il flacone viene consegnato al paziente nell'apposito sacchetto con le specifiche istruzioni per eseguire la raccolta del campione in autonomia. Il campione deve essere riportato in laboratorio in tempo utile per eseguire il test (preferibilmente conservando il flacone a temperatura ambiente non oltre 5 giorni, conservandolo in frigorifero non oltre 10 giorni).

Consenso informato: Il soggetto deve essere dettagliatamente informato dei vantaggi, degli svantaggi e dei rischi dell'esame.

Il centro di screening deve disporre di un apposito servizio accettazione del test con personale qualificato ed attento, che provvede al controllo della corrispondenza tra il numero di identificazione del campione e della rispettiva scheda.

Consegna dei referti negativi

Come protocollo, i **risultati dei test negativi** vanno spediti direttamente ai pazienti, entro 10 giorni dal prelievo o, previa richiesta dell'interessato al momento del prelievo e riportata sulla scheda, tramite il medico curante oppure presso la sede di raccolta dei prelievi e consegnate personalmente dall'operatore autorizzato.

I pazienti con i **risultati del test positivo** passano, invece, alla fase di II° livello, dopo contatto telefonico o tramite il medico curante o tramite lettera, non oltre i 15 giorni dall'esecuzione del test. Per *caso positivo* si intende la positività della ricerca del sangue occulto fecale.

In presenza quindi di un test positivo, *prima di adottare una terapia*, è necessaria la localizzazione della lesione da cui proviene il sangue, la valutazione della estensione della lesione e la diagnosi istopatologica sulla base di biopsie mirate eseguite in corso di colonscopia in uno o più settori.

In una fase preliminare è necessario verificare l'entità del **personale** esistente e chiedere preventivamente la disponibilità di tempo da dedicare alle attività oltre che la disponibilità a spostarsi sul territorio (saranno valutati eventuali incentivi). Eventualmente sarà assunto personale mirato all'attività itinerante sul territorio.

Nel Centro di diagnostica di 1° livello (Laboratorio di Analisi) di riferimento aziendale lavoreranno almeno un dirigente **medico o biologo** ed un **tecnico di laboratorio** dedicati al test di screening.

Fase di II livello – Approfondimenti diagnostici

L'accertamento diagnostico dei casi positivi al test di screening si basa sulla **colonscopia** e sulla **biopsia mirata**.

L'accertamento colonscopico centralizzato è da preferire in quanto è garantita in tal modo la presenza di un limitato numero di operatori esperti che eseguono un elevato numero di colonscopie. Ne deriva un migliore addestramento, con una maggiore sensibilità, mentre l'elevato numero d'esami consente un corretto controllo di qualità. Saranno considerati i parametri d'esami/anno per operatore suggeriti dal Comitato Regionale di Coordinamento dello Screening Coloretale, incaricato della verifica di qualità.

Per garantire alla popolazione una maggiore facilità d'accesso, e quindi una maggiore adesione allo screening, per l'esecuzione della colonscopia sono previste sedi decentrate.

Nel Centro di diagnostica di 2° livello (Endoscopia Digestiva) di riferimento aziendale lavoreranno almeno un dirigente **medico** ed un **infermiere** professionale dedicati al test di screening.

Nel Centro di diagnostica di 2° livello (Anatomia Patologica) di riferimento aziendale lavoreranno almeno un dirigente medico ed un tecnico di laboratorio dedicati al test di screening.

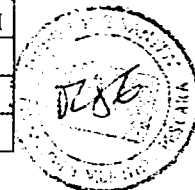
COLONSCOPIA (CS)

La colonscopia costituisce l'indagine di secondo livello dello screening per il carcinoma del colon-retto. Essa riveste un ruolo di primaria importanza tanto da essere considerata il "gold standard" di riferimento per tutte le altre metodiche. Infatti, è l'unica tecnica che permette un'esplorazione completa ed affidabile di tutto il colon essendo allo stesso tempo *diagnostica* ed, in un discreto numero di casi, *terapeutica*, poiché consente di rimuovere agevolmente i polipi adenomatosi, precursori del CCR. Molteplici studi hanno, infatti, documentato la sua elevata specificità e sensibilità che sono nettamente superiori a tutte le altre metodiche attualmente disponibili.

TABELLA 4: "PERFORMANCES" DELLA COLONSCOPIA.

	CANCRO	ADENOMI GRANDI	ADENOMI PICCOLI
SENSIBILITÀ	96.7 %	85 %	78.5 %
SPECIFICITÀ	98 %	98 %	98 %

(WINAWER SJ, 1997)



La procedura

La colonscopia richiede un'adeguata preparazione del colon, che si effettua mediante l'assunzione per os di lassativi o di abbondanti quantitativi di soluzioni catartiche.

Al fine di ridurre il "disagio" legato alla procedura in sé, è generalmente adottata una sedazione cosciente per via endovenosa, in modo tale che i pazienti possono interagire con l'operatore, in caso di fastidio o di dolore, e cooperare alla procedura senza poi conservarne un ricordo particolarmente negativo⁹. In un piccolo numero di casi selezionati può trovare indicazione l'esecuzione di una narcosi più profonda.

Sebbene alcuni centri continuino ad eseguire un dosaggio preliminare dei marcatori virali (HBV, HCV ed HIV), le attuali tecniche di disinfezione degli strumenti, se correttamente eseguite, consentono un'assoluta tranquillità dal punto di vista infettivo.

I polipi eventualmente riscontrati possono essere rimossi da una combinazione di elettrocauterizzazione e di trazione con pinze o con ansa diatermica.

La durata complessiva di un esame esente da particolari difficoltà è di circa 15-20 minuti per un endoscopista esperto¹⁰. I pazienti possono avvertire un dolore transitorio durante e dopo la procedura, legato prevalentemente alla distensione gassosa. Anche nei casi in cui viene effettuata una sedazione, i soggetti possono rientrare al proprio domicilio una o due ore dopo l'esame, purché accompagnati e con la raccomandazione di non effettuare lavori od attività di responsabilità.

Caratteristiche di qualità.

Le tecniche endoscopiche sono nettamente migliorate da quando la procedura è stata introdotta nella pratica clinica nei primi anni 70, anche se la variabile di maggior peso era ed è la *competenza dell'operatore*.

Il cieco viene raggiunto tra l'80% e il 95% degli esami¹¹ e la profondità di inserzione dipende principalmente dall'esperienza dell'endoscopista e dall'accuratezza della preparazione¹². La maggior parte dei dati di performance provengono da valutazioni diagnostiche e da sporadiche esperienze di

⁹ - Schrock TR. Conceptual developments through colonoscopy. Surg Endosc 1988;2:240-44

¹⁰ - Williams et al. Colonoscopy in the management of colon polyps. Br J Surg 1974;61:673-4

¹¹ - Liebermann et al. Screening for colon malignancy with colonoscopy. Am J Gastroenterol 1991; 86: 946-5

- Rex et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender and family history. Am J Gastroenterol 1993;88:625-31

- Godreau CJ. Office based colonoscopy in a family practice. Fam Pract Res 1992;12:313-20

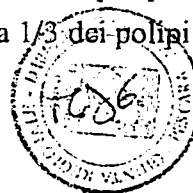
¹² - Anderson ML et al. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. Gastrointest Endosc 1992;38:560-3

- Cass OW, et al Objective evaluation of endoscopy skills during training Ann Intern Med 1993;118:40-3

screening: in due studi di screening mediante colonscopia, il cieco è stato raggiunto nel 98% circa dei casi (Anderson 98.6% - Lieberman 97.2%)¹³. Se una colonscopia non viene completata potrebbe essere necessario ripetere l'esame o far eseguire un Clisma opaco a doppio contrasto; tale indicazione deriva sia dall'indicazione all'esame sia dai reperti riscontrati nel tratto esplorato.

Tuttavia nemmeno la colonscopia, che come già detto è considerata lo standard di riferimento nello studio della patologia del colon, è in grado di evidenziare il 100% delle lesioni, soprattutto se di piccole dimensioni. Uno studio retrospettivo di 429 pazienti che erano stati sottoposti a colonscopia preoperatoria ha dimostrato che i risultati della colonscopia correlavano con l'esame del pezzo operatorio nel 97% dei casi, con una mancata segnalazione del 3% delle lesioni¹⁴. Altri studi hanno valutato la sensibilità della colonscopia per i polipi di piccole dimensioni e, riassumendoli, possiamo concludere che la colonscopia **non individua il 25% dei polipi < 5 mm e il 10% dei polipi < 10 mm**¹⁵.

Risultati falsamente positivi sono una rara evenienza, anche se circa 1/3 dei polipi rimossi non risultano essere adenomi all'esame istologico.



Organizzazione generale:

La colonscopia deve essere condotta in un ambito organizzativo ineccepibile, con tutte le strutture, gli strumenti e le competenze abitualmente richiesti. E' necessario che le Unità di Endoscopia siano accreditate o che comunque posseggano tutti i requisiti necessari per esserlo. L'identificazione degli indicatori di qualità, il loro periodico controllo e confronto con i valori soglia sono elementi cruciali per garantire la buona qualità della colonscopia. Gli indicatori più condivisi sono: la *completezza del referto*, l'*uso della sedazione*, la *registrazione delle complicanze*, la *soddisfazione del paziente*, la *percentuale d'esami impossibili* per inefficace preparazione intestinale, la *percentuale di raggiungimento del fondo cecale*.

Appuntamenti:

Il contatto con la struttura endoscopica deve essere facile, il candidato allo screening deve disporre del numero di telefono diretto e del nome dello specialista di riferimento; è utile prevedere liste di attesa dedicate ed essere disponibili per colloqui preliminari.

Consenso informato:

È ormai entrato nella routine di tutti i centri di endoscopia. Il soggetto deve essere dettagliatamente informato dei vantaggi, degli svantaggi e dei rischi dell'esame.

Preparazione del colon:

È cruciale sia dal punto di vista del disturbo del paziente che da quello dell'efficacia dell'esame. Ogni centro endoscopico dovrà usare la preparazione che ha dimostrato di dare i migliori risultati.

Sedazione:

Non meno importante e cruciale. E' molto difficile pensare ad una soddisfacente partecipazione se anche solo pochi pazienti riferiscono di aver avvertito dolore. Dovrebbe essere routinaria ed efficace; la sedazione "a domanda" lo è meno.

¹³ - Anderson ML et al. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc* 1992;38:560-3
- Lieberman DA Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer *NEJM* 2000; 343 (3): 162-168

¹⁴ - Byrd RL, et al. Reliability of colonoscopy *Dis Colon Rectum* 1989;32:1023-5

¹⁵ - Wameke J, et al. Accuracy of colonoscopy for the detection of colorectal polyps *Dis Colon rectum* 1992;35:981-5

- Hixson LJ, et al. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1769-72

- Hoff G, et al. Epidemiology of polyps in the colon and rectum. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:853-62

- Wayne JD, et al. Small colon polyps *Am J Gastroenterol* 1988;83:120-2

DIAGNOSI

Il CRC origina in oltre il 90% dei casi da un precursore focale, l'**adenoma o polipo adenomatoso**. La distribuzione degli adenomi nel grosso intestino rispecchia quella del cancro coloretale:

SIGMA-RETTO	44-53%
COLON DISCENDENTE/TRAVERSO	32-36%
CIECO/COLON ASCENDENTE	14-20%

Da un punto di vista morfologico i **polipi adenomatosi** possono essere sessili o peduncolati; da un punto di vista istologico vengono classificati in adenomi tubolari, villosi e tubulo-villosi. Il rischio di trasformazione maligna varia a seconda del tipo istologico; la maggiore incidenza di cancro si osserva negli adenomi villosi:

FREQUENZA DI CARCINOMA	
ADENOMA TUBULARE	4.8 %
ADENOMA TUBULO-VILLOSO	22.5 %
ADENOMA VILLOSO	40.7 %



In generale, il **rischio di cancro** aumenta con le dimensioni del polipo:

POLIPI < 1 CM = RISCHIO POPOLAZIONE GENERALE
POLIPI 1-2 CM = 10%
POLIPI > 2 CM = 50%

La degenerazione inizia alla sommità del polipo con la **displasia** attraverso i suoi gradi fino al "**carcinoma in situ**" cui segue l'invasione della muscolaris mucosae, dei linfonodi e dei vasi, la penetrazione nell'eventuale peduncolo, l'invasione della muscolare e della sierosa.

La **progressione tumorale** (sequenza adenoma-cancro) è di 2.5/1000 adenomi/anno, con un tempo stimato di 10-15 anni: è stato calcolato che il ciclo vitale prevede un periodo di almeno **5 anni** perché da una mucosa normale si sviluppi un adenoma e, nei soggetti predisposti, **altri 5 anni** sono necessari per arrivare al cancro invasivo.

In una piccola percentuale di casi (5-10%), specie del colon destro, il carcinoma sembra non essere preceduto da lesioni adenomatose.

E' acquisito che la cancerogenesi coloretale implica l'**accumulo sequenziale di mutazioni di oncogeni e di geni soppressori tumorali** (*Apc, Ras, DCC, MCC, p53*), eventualmente accelerato da alterazione dei meccanismi molecolari che normalmente controllano la stabilità del genoma (instabilità genomica: geni *hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2*) che va ritenuta una via alternativa rispetto alla via classica (instabilità cromosomiale) che conduce alla perdita di funzione di diversi geni oncosoppressori o all'attivazione di oncogeni. Sono infatti oggi riconosciute due distinte vie di cancerogenesi coloretale, con alterazioni molecolari distinte e probabilmente un diverso tropismo anatomico ed una diversa prognosi: colon destro per le *alterazioni della stabilità del genoma* e colon sinistro per le *alterazioni della stabilità cromosomiale*.

E' bene ricordare che la conoscenza dei geni implicati è da considerare ancora incompleta; tale incompletezza è ben dimostrata, a titolo d'esempio, da situazioni in cui, potendo documentare un'instabilità dei microsatelliti, non risulta possibile, poi, identificare il gene mutato tra quelli noti.

Ogni evento mutazionale è in grado di orientare la storia naturale e la morfogenesi della neoplasia, sicché alcuni di essi possono essere impiegati come marcatori prognostici e/o essere correlati con specifiche caratteristiche morfologiche con l'*impiego di tecniche di Biologia Molecolare*.

Morfologia dei polipi

Caratterizzazione sulla base di:

- ✓ Aspetti macroscopici (sessile, peduncolato, piatto)
- ✓ Tipo istologico architetturale
- ✓ Grado di displasia
- ✓ Presenza di carcinoma (adenoma cancerizzato) e di eventuale invasione vascolare e linfatica
- ✓ Stato del margine di resezione

I criteri di riferimento sono quelli proposti nel fascicolo WHO " Pathology & Genetics Tumours of the Digestive System" (IARC Press Lyon, 2000): Histological classification of tumours of the colon and rectum.

La rigorosa valutazione degli aspetti istologici architeturali é finalizzata al riconoscimento di una significativa componente villosa, essendo tale tipo di architettura correlata al potenziale di trasformazione maligna del polipo e, soprattutto, di sviluppo di lesioni adenomatose coloretali sincrone e/o metacrone.

<i>Tubulare:</i>	> 80% architettura tubulare.
<i>Villoso:</i>	> 80% architettura villosa.
<i>Tubulo-villoso:</i>	due componenti, ciascuna <80%.



Grading della displasia

Nei polipi coloretali la displasia é graduata in *lieve, moderata e grave*. L'accorpamento dei vari gradi in due sole categorie, "*basso grado*" (lieve e moderata) ed "*alto grado*" (grave) trova tuttavia ragione in considerazione della scarsa riproducibilit  della distinzione tra lieve e moderata. Allo stato attuale delle conoscenze non appare fondata la ponderazione differenziata dei *parametri architeturali* della displasia (ramificazioni e gemmazioni delle cripte, back-to-back, crescita intraghiandolare) rispetto a quelli *cito-cariologici* (stratificazione, ipercromasia, perdita di polarit  nucleare, mitosi atipiche, alterazioni della differenziazione etc.): di conseguenza tutti i parametri vengono considerati cumulativamente nel grading. Altrettanto infondata   la distinzione nella distribuzione istotopografica delle aree di displasia grave tra le localizzazioni prossime alla superficie del polipo e quelle a ridosso della muscolaris mucosae.

Displasia lieve: Architettura generale relativamente conservata, con tubuli ghiandolari solo lievemente allungati o tortuosi ed iniziali accenni alla gemmazione; perdita del gradiente di differenziazione cellulare dalla base della cripta alla superficie. Nuclei allungati, ingranditi, polarizzati e stratificati.

Displasia moderata: Le caratteristiche morfologiche sono intermedie tra quelle della lieve e della grave.

Displasia grave: Cripte con ramificazioni e gemmazioni irregolari, variamente coalescenti. Nuclei francamente ipercromici, tondeggianti od ovali, marcatamente ingranditi, nucleolati, per lo pi  privi di orientamento polare. Le cellule, stratificate, hanno citoplasma omogeneamente denso, senza differenziazione mucipara. Strutture epiteliali complesse (aspetti cribriformi, crescita back-to-back) costituite da cellule meno differenziate e pi  polimorfe di quelle della displasia grave spesso riportate come "*Carcinoma in situ*". Sicura infiltrazione neoplastica limitata alla tonaca propria o che dissocia, ma senza superarla, la muscolaris mucosae viene da molti patologi riferita come "*Carcinoma intramucoso del colon*".

Adenoma cancerizzato (Carcinoma stadio T1): Adenoma comprendente area di carcinoma invasivo che supera la muscolaris mucosae e si estende alla tonaca sottomucosa¹⁶; costituisce la forma pi  precoce di carcinoma, dotato di potenzialit  metastatiche. Il rischio di metastasi linfonodali   complessivamente del 10%. Si possono tuttavia, sulla base delle caratteristiche patologiche, suddividere due gruppi: uno a basso rischio ed uno ad alto rischio. Tale distinzione   utile al fine di

¹⁶ A seguito di ripetute torsioni cui vanno incontro prevalentemente ma non esclusivamente gli adenomi con lungo peduncolo pu  verificarsi la dislocazione

o la erniazione nella sottomucosa di isole di tessuto displastico (c.d. pseudoinvasive). Se il tessuto distopico   ad alto grado di displasia la diagnosi differenziale con il carcinoma invasivo   piuttosto impegnativa.

programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs. follow up clinico-endoscopico).

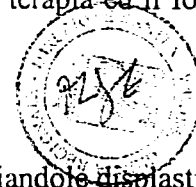
I parametri istologici predittivi del rischio di metastasi linfonodali sono:

- ✓ Livello di infiltrazione del peduncolo: terzo superficiale, medio e profondo (per definizione il livello negli adenomi cancerizzati ad estrinsecazione sessile é da considerarsi "profondo").
- ✓ Stato del margine di resezione endoscopica: specificare se indenne, adenomatoso o carcinomatoso. Questa ultima evenienza si realizza effettivamente quando si identifichino cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine , oppure nel contesto della banda di diatermo-coagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa compreso.
- ✓ Grado istologico di differenziazione del carcinoma (Grado I e II versus III; il carcinoma a cellule ad anello con castone é equiparato al Grado III); segnalazione di eventuale componente anaplastica, anche minima.
- ✓ Embolizzazione neoplastica (linfatica e/o venosa).
- ✓ Rapporto quantitativo Tessuto Adenomatoso/Carcinoma. Lesioni con piccoli focolai di carcinoma invasivo hanno un potenziale metastatico più basso degli adenomi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo.

Una lesione poliposa costituita interamente da carcinoma infiltrante la sottomucosa in assenza di residui di tessuto adenomatoso viene classificata come "Carcinoma polipoide": la terapia ed il follow-up dipendono dagli stessi parametri prognostici dell'adenoma cancerizzato.

Le caratteristiche a favore della pseudoinvasione sono:

- ✓ Assenza di reazione desmoplastica nello stroma,
- ✓ *Mantello connettivale* con le caratteristiche della lamina propria attorno alle ghiandole displastiche,
- ✓ Depositi emosiderinici.



Cancro

Il sospetto endoscopico di CCR rende indispensabile il campionamento biptico della lesione, con biopsie multiple (almeno 8-10) ai margini ed al centro della lesione, per identificare, quando possibile, il tipo istologico (classificazione sec. WHO):

ADENOCARCINOMA, NON ALTRIMENTI SPECIFICATO (NAS)
ADENOCARCINOMA MUCINOSO
CARCINOMA A CELLULE AD ANELLO CON CASTONE
CARCINOMA SQUAMOSO.
CARCINOMA ADENOSQUAMOSO,
CARCINOMA A PICCOLE CELLULE (OAT CELL CARCINOMA)
CARCINOMA INDIFFERENZIATO
ALTRI TIPI(SPECIFICARE).

La esatta tipizzazione avverrà sul pezzo operatorio, con accurata analisi sia macro che microscopica.

Il processo clinico richiede, a questo punto, la **stadiazione della neoplasia in preparazione all'intervento chirurgico.**

La pianificazione degli esami necessari alla stadiazione dovrà definire:

- a. IL GRADO DI INFILTRAZIONE (T)
- b. LA PRESENZA DI LINFONODI INTERESSATI (N)
- c. LA PRESENZA DI METASTASI (M)

Colon: la determinazione dei parametri T e N non influenza il trattamento chirurgico. La *ecografia epatica* offre una prima informazione sulla presenza di metastasi epatiche. La TAC, in particolare la *TAC spirale* è indicata per la determinazione dell'estensione del tumore, della infiltrazione adiposa e della più esatta definizione delle metastasi epatiche evidenziate da una ecografia iniziale. Le metastasi polmonari devono essere sempre ricercate con un *Rx torace*. Le metastasi ossee e cerebrali sono più

rare.

Retto: l'esplorazione rettale, l'endoscopia, l'ecografia transrettale e la TAC pelvica danno informazioni essenziali sulla operabilità e sulla opportunità di terapia radiante pre-operatoria. E' prevedibile un maggiore spazio per la RMN della pelvi che ha dimostrato di fornire indicazioni precise sulla possibilità di ottenere una radicalità chirurgica nel cancro del retto. Ecografia epatica e TAC dell'addome superiore vanno utilizzate come per il colon. Le metastasi polmonari devono essere sempre ricercate con un Rx torace. Le metastasi ossee e cerebrali sono più rare e non vengono ricercate routinariamente.

Per quanto riguarda la determinazione preoperatoria del CEA, viene raccomandata per avere un valore basale prima di ogni trattamento. Ciò è utile in quei pazienti che risultano avere un valore alterato di questo marcatore prima dell'intervento; in questo caso la periodica valutazione di CEA potrà essere di ausilio nel valutare la radicalità dell'intervento stesso e nel monitorare un'eventuale ripresa di malattia durante il follow-up. E' opportuno ricordare che i valori di questo marcatore non sono sempre correlati con l'estensione della malattia.

La tabella che segue riporta il sistema di stadiazione del CCR secondo UICC-TNM classification of malignant tumours, sesta edizione 2002.

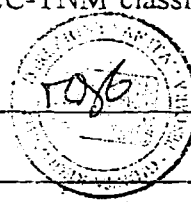


TABELLA 5 UICC - TNM

T	Tumore primitivo
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria ¹⁷
T1	TUMORE CHE INVADE LA SOTTOMUCOSA.
T2	
T3	Tumore che invade la muscolare propria. Tumore che invade, attraverso la muscolare propria, la sottosierosa o i tessuti pericolici o
T4	perirettali non ricoperti dal peritoneo. Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale ^{18 19} .
N	Linfonodi regionali²⁰
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi ²¹
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
M	Metastasi a distanza
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Non evidenza di metastasi sistemiche
M1	Metastasi a distanza presenti

¹⁷ Tis include cellule neoplastiche confinate entro la membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o la lamina propria (intramucosa) senza estensione attraverso la muscolaris mucosae nella sottosierosa.

¹⁸ L'invasione diretta in T4 comprende l'invasione di altri segmenti del colon-retto attraverso la sierosa; per esempio invasione del colon sigmoideo da un carcinoma del cieco.

¹⁹ Un tumore che macroscopicamente aderisce alle altre strutture o organi viene classificato come T4. Tuttavia, se non vi è evidenza istologica di tumore a livello della zona di adesione, la classificazione deve essere pT3.

²⁰ Sono considerati regionali i linfonodi pericolici, perirettali e quelli situati lungo le catene ileo-colica, colica destra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferiore, rettale (emorroidaria) superiore, iliache interne.

Un nodulo necrotico nel tessuto adiposo pericolico o perirettali, senza evidenza istologica di tessuto linfatico residuo, viene classificato nella categoria pN come metastasi linfatica regionale se il nodulo ha la forma e i margini netti di un linfonodo. Se il nodulo ha margini irregolari, deve essere classificato nella categoria T e anche come V1 (invasione venosa microscopica) o V2, se il nodulo era macroscopicamente evidente, in quanto vi è alta probabilità che vi possa essere invasione venosa.

²¹ pN0: L'esame istologico del materiale ottenuto con una linfadenectomia regionale comprende abitualmente 12 o più linfonodi. Se i linfonodi sono negativi, ma il numero di linfonodi è inferiore a quello usualmente esaminato, si classifica come pN0.

L'applicazione della stadiazione TNM é obbligatoria. E' importante che il referto anatomopatologico fornisca dati sufficienti per l'applicazione della stadiazione e che sia specificato con esattezza dal patologo.

Criteri diagnostici minimi

Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi, cioè parametri che devono essere sempre riportati nella refertazione di resezioni chirurgiche per carcinoma del colon-retto:

- ✓ istotipo
- ✓ grado di differenziazione
- ✓ livello di infiltrazione della parete e della sierosa e/o di altri organi e strutture
- ✓ adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto)
- ✓ numero di linfonodi metastatici e di linfonodi esaminati.

Altri parametri che dovrebbero essere compresi nel referto sono:

- ✓ dimensioni (diametro maggiore)
- ✓ presenza di perforazione macroscopica
- ✓ distanza dal margine di resezione prossimale o distale più vicino
- ✓ distanza dal margine di resezione radiale (nel retto)
- ✓ stadiazione patologica (TNM o altro specificato)



Trattamento terapeutico

L'atto chirurgico costituisce il momento fondamentale per il trattamento di tutti i tumori primitivi del grosso intestino. L'obiettivo é l'eradicazione di tutta la malattia macroscopicamente individuabile. Altre modalità terapeutiche sono poi necessarie per eliminare residui microscopici di malattia tanto a livello locale quanto a livello sistemico (*radioterapia e chemioterapia*).

L'integrazione di queste tre modalità terapeutiche avviene tuttavia in modo diverso per i tumori del colon fino al retto superiore rispetto a quanto avviene per i tumori del retto extraperitoneale. Questi ultimi sono infatti caratterizzati da una diversa storia naturale, in particolare da una incidenza nettamente superiore di recidive locali rispetto ai tumori dei distretti intestinali più a monte.

Ad eccezione dei pazienti con tumore primitivo e metastasi sincrone all'esordio che devono essere valutati collegialmente dal chirurgo e dall'oncologo medico per programmare una strategia terapeutica ottimale prima di qualsiasi intervento, tutti i malati con tumore primitivo del colon al di sopra della riflessione peritoneale vengono indirizzati inizialmente all'intervento chirurgico e poi, soltanto dopo l'acquisizione di una stadiazione patologica completa, all'oncologo medico per valutare la necessità di un trattamento chemioterapico complementare. La radioterapia non trova invece generalmente indicazione nel trattamento complementare del cancro del colca intraperitoneale.

I tumori del retto extraperitoneale richiedono invece un approccio multidisciplinare con una valutazione collegiale da parte del chirurgo, del radioterapista e dell'oncologo medico, supportata dal gastroenterologo e dal radiologo, prima dell'atto chirurgico. Vista la maggiore incidenza di recidive locali, il rischio di sacrificio dello sfintere anale e la peggior prognosi globale é, infatti, generalmente necessario un trattamento radiante o chemioradiante complementare che può seguire e/o precedere l'intervento chirurgico. Questo concetto é stato recentemente ribadito dai risultati di uno studio randomizzato pubblicato sul NEJM nel 2001 che ha dimostrato che anche quando venga impiegata una tecnica chirurgica ottimale (escissione totale del mesoretto), un trattamento radioterapico (in questo caso preoperatorio) é in grado di determinare una significativa riduzione delle recidive locali rispetto ai pazienti trattati con la sola chirurgia. La scelta delle modalità terapeutiche da impiegare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) e del timing per la loro integrazione dipende dallo stadio.

Follow-up postchirurgico



Obiettivi

- ⇒ mediante il programma di sorveglianza identificare i pazienti con malattia recidiva per i quali possa essere instaurata una terapia curativa.
- ⇒ diagnosticare e trattare eventuali lesioni sincrone (in particolare nei pazienti operati in condizioni di urgenza) o metacrone.

Dimensione del problema

Circa il 70% dei pazienti operati per cancro colon-rettale viene sottoposto ad un intervento potenzialmente "curativo". Tutti questi soggetti sono teoricamente inseribili in un programma di follow-up.

Un tumore recidivante si osserva nel 25-42% dei casi dopo chirurgia "curativa" ed un cancro metacrono viene diagnosticato nell'1-5% dei pazienti.

Polipi adenomatosi si sviluppano nel 10-15% degli operati, nei due anni dopo l'intervento chirurgico.

La maggior parte delle recidive si osserva nei primi due anni dopo l'intervento e solo l'1-12% con un intervallo > 5 anni.

Il rischio di recidiva di malattia è modificato da numerose variabili (età, sesso, stadio della lesione primitiva, familiarità, area geografica etc.) tuttavia non esiste nessun sottogruppo escludibile "a priori" da un programma di follow-up. Infatti anche i pazienti con neoplasia di stadio I hanno un rischio di recidiva >10%.

Strumenti disponibili per identificare una recidiva tumorale

Storia clinica, sintomi ed esame obiettivo: identificano solo il 20-40% delle recidive, in genere in fase avanzata, quando la probabilità di reintervento curativo è molto bassa. Solo il sintomo dolore da recidiva pelvica dopo un intervallo asintomatico è di qualche utilità.

Esami di laboratorio: non sono in generale sufficientemente sensibili e specifici per essere utili.

La ricerca del sangue occulto nelle feci, utilizzato in alcuni studi, è positivo solo nel 20-30% delle recidive, sia perché solo una piccola parte di queste è intraluminale, sia per i problemi intrinseci alla metodica. La bassa sensibilità si riflette anche sulla scarsa resa per la diagnosi di lesioni metacrone.

Tra i *markers tumorali* proposti quello di scelta è l'antigene carcinoembrionario (CEA). Il 60-70% delle recidive si associa a valori di CEA >10 ng/ml (v.n. <2.5 ng/ml). Tuttavia sono presenti frequentemente falsi positivi (fumatori, chemioterapia, malattie non neoplastiche ecc.)

Il CEA può essere identificato come il marcatore di scelta nel monitoraggio del carcinoma del colon-retto; altri markers sierici quali, ad esempio, il CA 19-9, vengono ancora ritenuti oggetto di valutazione.

Indagini radiologiche e di imaging

La ultrasonografia è relativamente economica, ma ha una scarsa sensibilità per identificare lesioni epatiche di dimensioni < 1 cm (53-80%), è poco utile nelle recidive locali. Per questi motivi, e con le dovute limitazioni, tale metodica può essere comunque proposta come esame di follow-up, in quanto consente di individuare un certo numero di casi teoricamente passibili di trattamento con intento curativo

La tomografia computerizzata è più utile sia per le recidive locali che a distanza avendo una sensibilità compresa tra il 70 ed il 90%, ma la specificità è relativamente bassa, soprattutto per le recidive locali.

La risonanza magnetica non è stata impiegata ancora in un numero sufficiente di studi per poter essere valutata adeguatamente, sembra comunque fornire risultati simili alla TAC.

Nessuna altra indagine radiologica è consigliabile in un programma di sorveglianza considerando che il clisma opaco può identificare solo le lesioni intraluminali, mentre lo studio radiologico del torace consente di identificare solo le lesioni polmonari, delle quali <15% sono lesioni singole resecabili. Pur con le riserve espresse, è accettabile, almeno nel follow-up dei carcinomi del retto, l'esecuzione di una radiografia del torace nelle due proiezioni standard a cadenza annuale.

Endoscopia

L'impiego della colonscopia consente di porre diagnosi solo nei pazienti con recidiva anastomotica (15%, spesso conseguenti a lesioni ad origine extraluminali). È però in grado di diagnosticare i cancri metacroni (1-5%) ed i polipi adenomatosi (10-15%).

Conclusioni

Solo il 3-6% dei pazienti nei quali viene diagnosticata una recidiva di CCR è curabile e nessun programma di follow-up sembra offrire sicuri vantaggi in termini di costo beneficio. Peraltro la metanalisi²² di trials prospettivi e di studi di sorveglianza indicano una tendenza ad una maggiore sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 9 ed il 16%, verosimilmente legati ad una più precoce diagnosi di recidiva, nei pazienti inseriti in programmi di follow-up. In particolare, l'impiego di indagini finalizzate ad identificare ricadute extra intestinali (CEA eseguito con frequenza trimestrale e TAC) riduce la mortalità per malattia del 9-13%, che è certamente consistente e sostanzialmente paragonabile con il beneficio ottenuto con la terapia precauzionale nei casi Dukes C.

In una valutazione complessiva si deve considerare anche l'effetto positivo sulla qualità della vita del paziente derivante dall'inserimento in un programma di sorveglianza più aggressivo.

Nonostante questa recente metanalisi, può dunque essere considerato favorevolmente un **programma di minima**, che si rivolga esclusivamente ai soggetti sottoposti a intervento chirurgico curativo e con condizioni generali tali da consentire un eventuale intervento chirurgico di resezione epatica, ectomia polmonare o reintervento per recidiva locale. E' inoltre indispensabile che sia stata eseguita una valutazione colonoscopica preoperatoria per escludere la presenza di lesioni sincrone benigne o maligne. Qualora l'indagine non fosse stata effettuata, va eseguita al più presto.

Ciò premesso, è da considerarsi accettabile un **controllo endoscopico** a 1, 3 e 5 anni dopo l'intervento. Un dosaggio del CEA può essere eseguito ogni 3 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per altri tre anni. Per quanto riguarda l'**ecografia dell'addome**, si propone l'esecuzione ogni 6 mesi per i primi due anni, quindi ogni anno per altri tre anni.

Per quanto riguarda le neoplasie del retto, può essere utile effettuare una **rettosigmoidoscopia** a 6, 12 e 24 mesi, sia nei pazienti non sottoposti a radioterapia adiuvante, sia in quelli trattati; lo scopo è quello di valutare lo stato dell'anastomosi e, nel caso dei pazienti trattati, le eventuali alterazioni secondarie al trattamento radiante.

Deve essere sottolineato che "l'intensità" di un programma di follow-up deve essere calibrata oltre che sul tipo e sulla sede della malattia, anche sulle condizioni generali e sulla eleggibilità del singolo paziente per ulteriori trattamenti curativi o palliativi. ¶

Aspetti comunicativi

La partecipazione della popolazione bersaglio è il requisito fondamentale per il successo di un programma di screening. Una bassa adesione diminuisce il beneficio in termini di riduzione della mortalità in tutta la popolazione.

A tutti i soggetti deve essere garantito l'assoluto rispetto della privacy in ogni fase dello screening.

La partecipazione allo screening è diversamente associata con l'età, lo stato civile, lo stato socio-economico, la frequenza di contatto con il sistema sanitario, ecc..

²² - Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST: Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002;324,813-6

L'adesione della popolazione al programma di screening dovrà essere aumentata in vari modi: inviando inviti personali con appuntamento prefissato; facendo firmare l'invito anche dal medico di famiglia o, in una comunità, da altre persone stimate; incoraggiando i non partecipanti ad aderire anche con telefonate personali.

Saranno redatte apposite **Linee Guida** operative per la gestione dello screening che illustrino le varie fasi e procedure per gli operatori e saranno distribuite a tutto il personale coinvolto ed alle Autorità.

Saranno inoltre organizzati periodici appuntamenti pubblici per illustrare lo stato d'avanzamento del progetto e presentarne i risultati: è questa una tappa di notevole importanza sia per aumentare le motivazioni degli operatori coinvolti, sia per ottenere un'adesione sempre maggiore nella popolazione.

Formazione del personale

L'accreditamento e la verifica di qualità costituiscono cardini irrinunciabili per una corretta gestione dello screening. L'istituto dell'accreditamento è il riconoscimento formale del possesso di specifici requisiti a tutela di un corretto servizio reso al cittadino.

Per ogni fase dello screening è previsto un controllo di qualità, necessario sia per garantire efficienza ed efficacia della prestazione sia per ottenere la necessaria omogeneità dei comportamenti interoperatore.

L'operatore che non operi nel rispetto dei compiti attribuiti e delle linee guida adottate, che non partecipi a corsi di formazione finalizzati o che non accetti di essere sottoposto a controllo di qualità non partecipa allo screening.

Le eventuali attività di prevenzione del carcinoma coloretale (screening spontaneo o su chiamata), in atto presso le singole Aziende, dovranno essere ricondotte nell'ambito del presente programma regionale di screening.

La validazione sulle attività di prevenzione oncologica è compito precipuo della Commissione Oncologica Regionale: ogni attività di screening che venga effettuata al di fuori dei programmi regionali comporta la responsabilità etica ed economica del gestore.

Per la verifica di qualità debbono comunque essere osservate le direttive concordate a livello del Comitato Regionale di Screening.

Per il controllo di qualità dell'esame di ricerca del sangue occulto nelle feci sarà previsto un rapporto di collaborazione con specifici esperti regionali e nazionali.

Per il controllo di qualità degli operatori dei centri di endoscopia e di diagnostica anatomopatologica del II livello, nonché dei centri di trattamento e follow-up, saranno considerati indicatori concordati con i rappresentanti regionali delle Società Scientifiche specifiche per disciplina.

Ogni operatore adotterà i modelli di refertazione diagnostica, uguali in tutta la regione, approvati dal Comitato Regionale di Screening e appositamente impostati con check-list specifiche nel software di gestione. Sarà prevista una scheda computerizzata per gli esami endoscopici, con riferimento alla classificazione adottata secondo le linee guida, che sarà compilata con accuratezza e sottoscritta dall'operatore.

La verifica della qualità della diagnosi colonscopica ed anatomopatologica sarà effettuata:

- ✓ mediante confronto della lettura (endoscopica ed anatomopatologica) fra operatori
- ✓ con lettura di set colonscopici ed istologici predisposti e verificati da esperti esterni (utilizzando anche immagini digitali)
- ✓ con frequenza dei corsi di accreditamento ed aggiornamento professionale (concordati e/o suggeriti dal Comitato Regionale di Screening)
- ✓ con frequenza di stage di aggiornamento presso qualificati Centri riconosciuti a livello nazionale (ed organizzati dal Comitato Regionale di Screening).

Il centro di terapia deve prevedere un collegamento con il centro operativo aziendale di screening. Per il controllo di qualità della terapia si dovrà calcolare il tasso di recidiva per tipo di lesione, per tipo di trattamento e per operatore. Si sarà così in grado di valutare se la terapia è adeguata alla lesione e se l'operatore effettua la terapia correttamente.

Incentivazione

Per i Medici di Medicina Generale e per il personale dipendente dirigente e non che partecipa alle attività di screening sarà previsto un incentivo economico annuale, che viene assegnato a chi opera nel rispetto dei compiti attribuiti e delle linee guida adottate. Gli importi e le modalità di corresponsione saranno stabiliti dal Comitato Regionale di Screening Colorettaie.

Monitoraggio del programma

L'archiviazione dei dati è indispensabile per effettuare una valutazione globale dello screening. Non disponendo di standard valutabili saranno considerati gli **indici** di pazienti in cura o i cosiddetti indicatori di presenza (*tasso di partecipazione al programma, quota di popolazione partecipante* distinta per area di residenza e condizioni socioeconomiche, *numero di test* eseguiti annualmente, ecc.), la compliance alla colonscopia ed alla terapia, l'integrazione fra centri di raccolta-prelievo, centri di diagnosi e centri di trattamento di II livello, percentuali di indagini di secondo livello (numero prestazioni eseguite, numero di risultati negativi, numero di biopsie eseguite benigne e maligne, confronto dei suddetti tassi interoperatore).

Il monitoraggio epidemiologico è uno degli strumenti per il controllo e la valutazione del programma di screening: in particolare è lo strumento per studiare l'efficacia del programma (intendendo per *efficacia la capacità di un programma di raggiungere gli obiettivi di salute per il quale è stato creato*).

INDICATORI DI PROCESSO E STRUTTURA

- ◆ Tasso di partecipazione
- ◆ Tasso di positività al test (invio in colonscopia)
- ◆ Compliance all'approfondimento
- ◆ Tasso di identificazione diagnostica per
 - Cancro
 - Adenoma
 - Adenoma avanzato
- ◆ Valore predittivo positivo per
 - Cancro
 - Adenoma
 - Adenoma avanzato
- ◆ Localizzazione delle lesioni per sede colica
- ◆ Stadio dei cancri screen-detected
- ◆ Tipo istologico delle lesioni rilevate
- ◆ Tempi di attesa test negativo-referto
- ◆ Tempi di attesa test positivo-approfondimento
- ◆ Percentuale test non valutabili (per la ricerca del sangue occulto fecale)
- ◆ Percentuale di colonscopie complete sul totale
- ◆ Percentuale di adenomi trattati con chirurgia
- ◆ Compliance al trattamento
- ◆ Compliance della colonscopia
- ◆ Compliance del trattamento
- ◆ Numero di colonscopie per operatore
- ◆ Intervallo tra indicazione chirurgica e intervento



SCHEMA PRELIMINARE DI BILANCIO



SCREENING PER TUMORI
LEGGE 138/2004 ART.2 BIS
PIANO FINANZIARIO 2004 - 2006

OBIETTIVO 2 - ATTIVAZIONE DELLO SCREENING PER IL COLON RETTO

“Definizione del programma regionale di screening attraverso la determinazione di criteri, obiettivi e requisiti di qualità che garantiscono l'equo accesso ai Livelli Essenziali di Assistenza sul territorio della Regione Abruzzo”

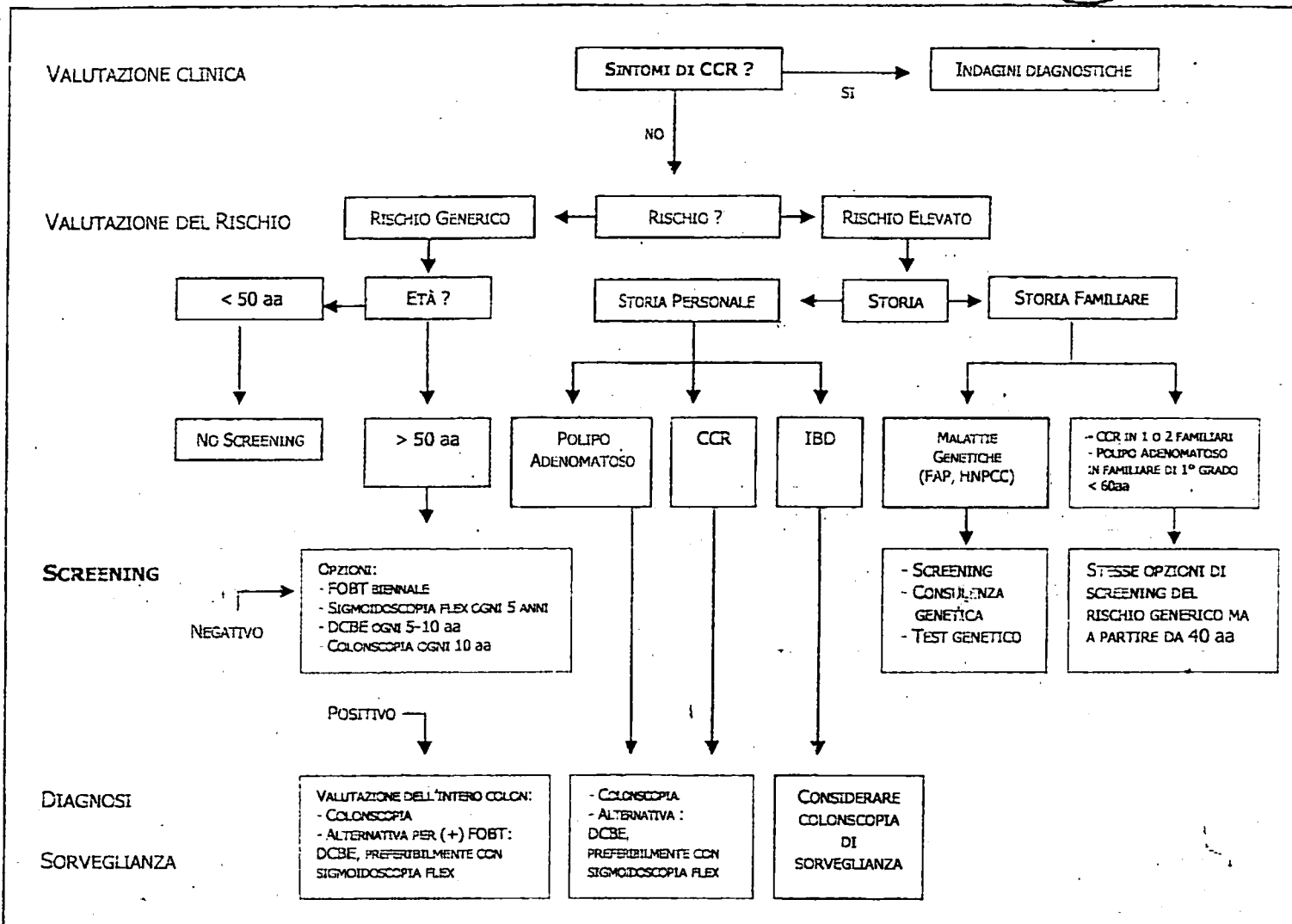
FINANZIAMENTO ANNUALITÀ 2004 (RIPARTIZIONE CCM) - OBIETTIVO 2	€. 38.575,00
di cui:	
<i>Segreteria ed assistenza comitati (regionale ed aziendali)</i>	€. 3.575,00
<i>Produzione e stampa linee guida</i>	€. 20.000,00
<i>Attività di monitoraggio delle risorse aziendali</i>	€. 5.000,00
<i>Attività di informazione e coinvolgimento degli operatori</i>	€. 10.000,00

SCREENING PER TUMORI
PIANO NAZIONALE PREVENZIONE 2005-2007 INTESA STATO – REGIONI 25 .03.05
PIANO FINANZIARIO 2005 - 2007

COMPATIBILMENTE CON LE RISORSE DA DESTINARE AGLI ALTRI PROGETTI PREVISTI DAL PIANO

FINANZIAMENTO ATTIVITÀ TRIENNALE	€. 8.674.500,00
di cui:	
SPESE PER IL PERSONALE	€. 4.914.500,00
<i>Personale dipendente</i>	€. 2.472.500,00
<i>Altro personale</i>	€. 2.072.000,00
<i>Formazione e Comunicazione</i>	€. 250.000,00
<i>Trasferte</i>	€. 120.000,00
SPESE PER BENI E SERVIZI	€. 3.260.000,00
<i>Informatizzazione e altre Attrezzature (inclusi canoni, leasing, noleggi)</i>	€. 2.000.000,00
<i>Reattivi e Materiali</i>	€. 990.000,00
<i>Collaborazioni specialistiche</i>	€. 150.000,00
<i>Altri servizi</i>	€. 120.000,00
SPESE GENERALI	€. 500.000,00
<i>Spese generali</i>	€. 500.000,00

ALGORITMO PER IL CARCINOMA COLORETTALE



SOMMARIO



ORGANIZZAZIONE DELL'INFRASTRUTTURA REGIONALE.....	2
BECKGROUND EPIDEMIOLOGICO.....	4
CARATTERISTICHE GENERALI DEL PROGRAMMA.....	5
OBIETTIVI E RISULTATI ATTESI.....	5
POPOLAZIONE BERSAGLIO.....	6
SOFTWARE.....	6
CAMPAGNA INFORMATIVA.....	6
RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG).....	7
MODALITÀ DI INVITO.....	7
MODALITÀ DI ACCESSO.....	8
MODALITÀ DI PRELIEVO.....	8
TEST DI SCREENING.....	8
FASE DI I LIVELLO – ESECUZIONE DEL TEST.....	9
FASE DI II LIVELLO – APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI.....	9
TRATTAMENTO TERAPEUTICO.....	16
FOLLOW-UP POSTCHIRURGICO.....	17
ASPETTI COMUNICATIVI.....	18
FORMAZIONE DEL PERSONALE.....	19
INCENTIVAZIONE.....	20
MONITORAGGIO DEL PROGRAMMA.....	20
SCHEMA PRELIMINARE DI BILANCIO.....	21
ALGORITMO PER IL CARCINOMA COLORETTALE.....	22