

## S.S. Prevenzione Secondaria e Screening

**Studio di fattibilità per l'istituzione di un ambulatorio per la prevenzione del carcinoma coloretale con componente familiare la cui attività possa essere trasferita alle strutture assistenziali del SSN. Il ruolo dell'Infermiere Case Manager**

*Linea di ricerca:* 1 - Prevenzione e Cancerogenesi

*Programma:* d - Prevenzione secondaria e valutazione/gestione del rischio individuale di cancro

*Responsabile scientifico:* Luigina Bonelli

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Ilaria Poiré, Alessandra Guelfi

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* cancro coloretale; storia familiare; valutazione del rischio; colonscopia totale; fattibilità; trasferibilità

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Endoscopia Interdisciplinare (C. Cordiviola, F. Munizzi, V. Pugliese, I. Galeazzo); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M.B. Gatteschi); S.S. Centro Tumori Ereditari (L. Varesco); S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* prevenzione primaria/secondaria

### *Background*

I familiari di primo grado di soggetti affetti da carcinoma coloretale (CCR) hanno un rischio aumentato di 2-4 volte di sviluppare CCR e adenomi coloretali (AD) (Ponz de Leon 1987, Bonelli 1988; Kune 1989, St. John 1993, Fuchs 1994, Slattery 1994, Fernandez 2004). Il rischio varia in relazione al numero di parenti affetti e all'età alla diagnosi della malattia nei parenti (St. John 1993, Fuchs 1994, Slattery 1994, Sandhu 2001): è più elevato in presenza di un affetto giovane (<45 anni) e di più familiari affetti (St. John 1993, Fuchs 1994, Sandhu 2001). L'entità del rischio è, quindi, associata al peso della storia familiare (Baglietto 2006, Wark 2009). In Italia, il 10-15% dei pazienti affetti da CCR o da AD e il 3-5% dei soggetti sani hanno almeno un familiare di primo grado affetto da CCR (Ponz de Leon 1987, Bonelli 1988; Fernandez 2004). La sorveglianza mediante colonscopia totale in gruppi di soggetti con storia familiare di CCR ha dimostrato un eccesso di AD e di CCR rispetto a soggetti senza familiarità (Bazzoli 1995, Aitken 1996, Pariente 1998, Cottet 2007) e ha confermato un rischio maggiore per i soggetti con 2 o più familiari di primo grado con CRC (Gaglia 1995) e per quelli con un familiare che ha avuto un CCR o un AD avanzato prima dei 50 anni (Benamiche-Bouvier 2000, Bradshaw 2003) anche se le osservazioni non sono univoche (Dowling 2000). E' stata, inoltre, riportata una più elevata frequenza di localizzazioni prossimali in assenza di lesioni distali ma i dati in questo senso non sono concordi (Bazzoli 1995, Pariente 1998, Cottet 2007, Schoenfeld 2003, Bujanda 2008, Tytherleigh 2008).

Numerosi studi hanno valutato l'adesione alle opportunità di screening offerte a soggetti con storia familiare per CRC in diversi setting clinici (medicina di base, strutture ospedaliere, strutture collegate a servizi di Consulenza Genetica Oncologica-CGO). Una recente revisione di 30 studi relativi alla valutazione della partecipazione ad iniziative di screening da parte di soggetti con storia familiare di carcinoma coloretale (Rees 2008) ha rilevato che l'adesione a programmi che prevedano l'esecuzione di esami endoscopici è generalmente elevata (>60%) e che i fattori che si associano positivamente alla partecipazione ad iniziative di screening sono principalmente la raccomandazione da parte del medico di famiglia a partecipare alle iniziative, l'informazione da parte del chirurgo che ha operato il parente affetto sull'opportunità di effettuare un esame, il peso della storia familiare, l'aver ottenuto una valutazione del rischio legato alla familiarità da parte di un servizio di CGO.

Non sono invece disponibili dati relativi alle preferenze dei partecipanti per quanto riguarda il test di screening da adottare e alle informazioni fornite sulle possibili opzioni e sull'efficacia delle stesse (scelta informata). Quest'ultimo punto è di rilevante importanza data la mancanza di dati solidi (evidence-based) per quanto riguarda l'efficacia di uno screening differenziato rispetto alla popolazione generale per i familiari di pazienti con CCR.

Secondo le linee guida Rete Oncologica Liguria (ROL) i soggetti con un familiare di primo grado che abbia avuto la diagnosi di CCR dopo i 55 anni sono riconducibili, per quanto riguarda il rischio di CCR, alla "popolazione generale". Tuttavia, a fronte di una preoccupazione soggettiva è indispensabile che il SSN dia adeguata risposta. In Liguria si stima che almeno 600 soggetti di età pre-screening (< 50 anni) possano ricadere nella categoria. Per quanto riguarda gli ultracinquantenni, teoricamente oggetto dei programmi di screening di popolazione, il test per la ricerca del sangue occulto fecale adottato dalla Regione Liguria come test di screening non è considerato idoneo per la sorveglianza. Le Linee Guida internazionali indicano la Colonscopia Totale, quando eseguibile, come la metodica di scelta.

I punti focali sono quindi rappresentati dalla non congruenza delle informazioni disponibili per quanto riguarda peso della storia familiare (al di là delle situazioni che giungono alla CGO), tipo di sorveglianza da adottare (test, età all'inizio, ripetizione del test nel tempo) e sua efficacia.

Nonostante le incertezze, la complessa problematica relativa alla gestione dei familiari dei soggetti con CCR o AD è da anni trattata in modo empirico per lo più da gastroenterologi e chirurghi senza che sia mai stato effettuato alcun tentativo di unificare le modalità operative, di registrare l'attività effettuata e di produrre degli indicatori di processo. Questi sono punti cruciali che investono l'ambito clinico (qualità delle prestazioni effettuate e risultati ottenuti in termini di anticipazione diagnostica, possibili danni iatrogeni), psicologico (si tratta di soggetti, spesso in giovane età,

## Programmazione 2009-2011

con un elevato grado d'ansia determinato dal vissuto familiare che, in assenza di adeguata informazione, tendono a rivolgersi a più strutture e a fare un numero eccessivo di esami talvolta inadeguati per la gestione del loro rischio), economico (la mancanza di un protocollo di sorveglianza e di monitoraggio dell'attività induce un aumento dei costi non solo per il numero di esami eseguiti ma anche per l'adozione di procedure di approfondimento diagnostico e di follow up dovute ad inadeguata conoscenza della problematica).

Infine, non è stato mai preso in esame il quesito cruciale che ci si dovrebbe porre quando si decide di traslare gli atteggiamenti adottati a scopo di ricerca nella pratica corrente: ossia quantificare l'interesse della popolazione nei confronti di queste iniziative sia a breve che a lungo termine e stimare l'impatto di questi interventi sulle strutture del SSN.

Il Gruppo Ligure Screening Carcinoma ColoRettale ha affrontato la problematica convenendo sull'opportunità di adottare una modalità di intervento condivisa a livello regionale ed ha affidato all'IST il compito di definire il protocollo comportamentale e di testare il modello presso i propri ambulatori con l'obiettivo di trasferirlo, al termine della sperimentazione, presso le strutture territoriali.

Nei 2 anni in cui è stato realizzato il progetto di fattibilità "Prevenzione secondaria del carcinoma colo rettale. Proposta operativa per l'attuazione di un intervento di tipo sperimentale", finanziato dalla Regione Liguria, sono afferiti all'ambulatorio 1.135 soggetti ed il 15% di questi ha segnalato 1 familiare di primo grado con CCR. La percentuale era molto elevata rispetto a quanto stimato nella popolazione generale (3-5%) tenendo conto del fatto che nella pubblicizzazione dell'iniziativa si indicava l'età come unico fattore di rischio: questo può essere considerato un indicatore indiretto della sensibilità della popolazione nei confronti della problematica e quindi fa ipotizzare una buona adesione all'iniziativa.

L'intervento è l'equivalente di uno studio terapeutico di fase II in quanto non ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia delle procedure adottate in termini di riduzione del burden della malattia ma la dimostrazione della fattibilità dell'iniziativa e della sua trasferibilità alle strutture sanitarie territoriali. L'innovazione dell'intervento consiste nell'introduzione della figura dell'Infermiere Case Manager nella prevenzione oncologica, laddove il ruolo è tradizionalmente rivestito da medici specialisti con modalità non coordinate, in assenza di protocolli comportamentali e di registrazione nel tempo dell'adesione alle procedure proposte e del loro risultato.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo generale:

- Valutare la fattibilità e la trasferibilità alle strutture territoriali di un intervento che offra ai soggetti con storia familiare di primo grado per carcinoma coloretale una stima del loro rischio di sviluppare neoplasie coloretali in relazione al tipo di storia e conseguentemente interventi mirati a ridurre il loro rischio di malattia.

Obiettivi specifici:

- Valutare la risposta ad un invito mirato ad un sottogruppo specifico di popolazione (familiari di primo grado di soggetti con tumore colo rettale) a recarsi presso un ambulatorio gestito da un Infermiere Case Manager presso il quale ricevere informazioni sul rischio di CCR associato alla loro storia familiare e sulle possibili procedure di sorveglianza.

- Valutare l'adesione a breve e a lungo termine alle procedure di sorveglianza proposte in un ambulatorio gestito da personale infermieristico.

- Valutare la prevalenza e l'incidenza di neoplasie (benigne e maligne) e le loro caratteristiche in relazione alla storia familiare oncologica e all'età del soggetto

- Stimare l'impatto sulle strutture di endoscopia digestiva in relazione all'impegno già richiesto nel settore della prevenzione del CCR (Il livello dello screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale nei soggetti a rischio per età)

- Definire modalità organizzative degli interventi esportabili sul territorio avvalendosi della collaborazione delle Aziende tramite il coinvolgimento di figure professionali sanitarie non mediche.

- Ottenere informazioni sui costi e sull'efficacia dei modelli di sorveglianza adottati in relazione al rischio stimato

Obiettivi secondari:

- Verificare il livello di comprensione delle informazioni fornite durante il counselling in merito al rischio e al livello di certezza di efficacia delle procedure proposte

- Definire modelli di comunicazione efficaci per la gestione dei soggetti con storia familiare di CCR diretti sia al sistema sanitario sia alla popolazione

- Attuare un collegamento con i programmi di screening regionali

- Valutare la possibilità di estendere il modello alle situazioni di familiarità per neoplasia mammaria e ovarica

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Le ricadute organizzative di questo nuovo assetto, consentiranno di raggiungere l'obiettivo generale dichiarato attraverso i seguenti risultati:

- quantizzazione dell'interesse della popolazione nei confronti dell'iniziativa

- definizione di un modello di intervento che preveda una scelta informata dell'utenza

- definizione degli spazi necessari per gestire l'attività di endoscopia collegata ad un sistema che consenta una valutazione del rischio familiare e ricondotta in un percorso completo che va dalla valutazione del rischio alla sorveglianza con l'introduzione di un processo di continuità assistenziale per le persone che afferiscono all'ambulatorio

- quantizzazione dei costi

- favorire l'uniformità, l'appropriatezza e la personalizzazione dell'approccio educativo alla prevenzione del CCR da parte degli utenti a rischio aumentato per familiarità

- crescita professionale degli operatori

- attraverso il collegamento con i programmi di screening regionali sarà possibile la diffusione dell'informazione sia alla popolazione oggetto dell'intervento organizzato sia ai parenti dei casi con diagnosi di AD/CCR in corso di screening.

- indicazioni utili per costruire, se la domanda da parte della popolazione appare importante, un modello applicabile alle situazioni di familiarità per neoplasia mammaria e ovarica.

# Programmazione 2009-2011

## *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Bersaglio dell'intervento è la popolazione ligure (uomini e donne di età compresa tra 40 e 70 anni) non affetta da patologie che interessano il colon retto che, all'anamnesi oncologica familiare (limitata al solo CCR) riferiscano almeno 1 familiare di primo grado affetto dalla neoplasia, indipendentemente dall'età della diagnosi, e abbiano piena consapevolezza degli obiettivi dell'intervento proposto e della sorveglianza (consenso informato). Nell'ambito dello screening organizzato mediante FOBT si propone, durante la fase di fattibilità, alla sola ASL3-Genovese l'inserimento dell'informativa nella lettera di invito personalizzata in modo da favorire l'autoselezione dei soggetti che presentano il criterio familiarità per un trattamento differenziato rispetto alla popolazione generale.

Infine dal CTE saranno indirizzati all'ambulatorio i soggetti che dopo il triage telefonico non risultano eleggibili per la CGO, o che dopo CGO non eleggibili per il test genetico o il test genetico è risultato non informativo.

L'informativa sarà trasmessa periodicamente attraverso canali differenziati e con modalità coerenti con la situazione ai medici di famiglia e alla popolazione, alle UO di chirurgia e oncologia liguri nelle quali vengono ricoverati pazienti con CCR per trattamento allo scopo di sensibilizzare i loro parenti consanguinei alla problematica, alle UO di endoscopia digestiva liguri presso le quali vengono diagnosticati CCR per sensibilizzare i consanguinei alla problematica.

Il soggetto interessato all'iniziativa potrà telefonare alla segreteria del programma per fissare un appuntamento. Nel corso del colloquio telefonico a ciascun soggetto sarà richiesta una breve anamnesi per verificare la storia familiare di cancro: questa prima valutazione consente di stabilire, con un buon livello di adeguatezza, se sussistono i criteri per accedere all'ambulatorio.

L'ambulatorio sarà gestito da un Infermiere Case Manager (ICM) che condurrà l'incontro secondo un modello bifasico: una parte informativo-educativa nella quale fornirà le notizie relative al ruolo della familiarità nel modificare il rischio di CCR, agli esami proposti, alle loro finalità e al livello di certezza per quanto riguarda l'efficacia, verificando tramite un apposito questionario la corretta comprensione delle informazioni fornite. La seconda parte del colloquio ha lo scopo di quantificare il rischio individuale di CCR associato alla storia familiare e di fornire indicazioni per la sorveglianza mediante colonscopia. Al termine della seduta l'utente verrà invitato a leggere attentamente il consenso per poter chiedere eventuali ulteriori spiegazioni e firmarlo per presa visione. Gli utenti che al termine del colloquio decideranno di non effettuare la CT preferendo un periodo di riflessione riceveranno materiale informativo ed una lettera riassuntiva dei contenuti della seduta di counselling che potranno portare in visione al proprio medico curante.

Per i soggetti che accettano di entrare in un sistema di sorveglianza periodica l'ICM fornisce tutte le indicazioni per l'effettuazione dell'esame e concorda un appuntamento per l'effettuazione della colonscopia presso il Servizio di Endoscopia Interdisciplinare secondo le modalità già consolidate nel corso del progetto di fattibilità "Prevenzione secondaria del carcinoma colo rettale. Proposta operativa per l'attuazione di un intervento di tipo sperimentale" finanziato dalla Regione Liguria e conclusosi nel 2008.

Tutte le fasi del processo vengono registrate in un database utilizzando un programma gestionale dedicato al quale si accede via internet all'indirizzo <https://clinicaltrials.istge.it/ist/sccolon>. Il programma è ad accesso riservato con password individuale assegnata dal responsabile del sito ai singoli operatori che partecipano. Nel corso delle attività ambulatoriali solo il pedigree oncologico è compilato in modalità cartacea. Tutte le altre informazioni (seduta di counselling, esame endoscopico, esame istologico, esame radiologico) sono registrate in modalità informatizzata in tempo reale attraverso il programma gestionale.

Attività del primo anno: approvazione dell'intervento da parte del Comitato Etico; contatti con le U.O. interessate per definire il modello di collaborazione per l'informazione dell'utenza; definizione del programma di pubblicizzazione e contatto con media (giornali, partecipazione dei componenti del gruppo di lavoro a rubriche radiofoniche e televisive locali); completamento del materiale informativo per la popolazione generale e per i partecipanti al progetto; test del materiale informativo su un campione di soggetti rappresentativi della popolazione bersaglio; attivazione della segreteria organizzativa e dei canali di flusso con il CTE; inizio dell'attività ambulatoriale.

Risultati attesi: risposta delle U.O. contattate in termini di accordi e di utenti indirizzati; numero di passaggi radiofonici e televisivi dell'informazione; validazione del materiale informativo prodotto.

## *Track record*

Bonelli L.-Sciallero S.-Senore C.-Zappa M.-Aste H.-Andreoni B.-Angioli D.-Ferraris R.-Gasperoni S.-Malfitana G.-Pennazio M.-Atkin W.-Segnan N.-SCORE Working Group.

History of negative colorectal endoscopy and risk of rectosigmoid neoplasms at screening sigmoidoscopy.

Int. J. Colorectal. Dis. 21:105/113, 2006

Di Gregorio C.-Frattini M.-Maffei S.-Ponti G.-Losi L.-Pedroni M.-Venesio T.-Bertario L.-Varesco L.-Risio M.-Ponz de Leon M.

Immunohistochemical expression of MYH protein can be used to identify patients with MYH-associated polyposis.

Gastroenterology 131:439/444, 2006

Perfumo C.-Bonelli L.-Menichini P.-Inga A.-Gismondi V.-Ciferri E.-Percivale P.-Bianchi Scarrà G.-Nasti S.-Fronza G.-Varesco L.

Increased risk of colorectal adenomas in Italian subjects carrying the p53 PIN3A2-Pro72 haplotype.

Digestion 74:228/235, 2006

Meroni E.-Gatteschi B.-Fasoli A.-Munizzi F.-Fraschio F.-Pugliese V.-Truini M.

Detection of tissue abnormalities in normal mucosa surrounding colorectal cancer using an endocytoscopy system.

Endoscopy 39:369/370, 2007

Ponz de Leon M.-Bertario L.-Genuardi M.-Lanza G.-Oliani C.-Ranzani GN.-Rossi GB.-Varesco L.-Venesio T.-Viel A.

Identification and classification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): adapting old concepts to recent advancements. Report from the Italian Association for the study of Hereditary Colorectal Tumors Consensus Group.

## Programmazione 2009-2011

Dis. Colon Rectum 50:2126/2134, 2007

Regge D.-Laudi C.-Galatola G.-Della Monica P.-Bonelli L.-Angelelli G.-Asnaghi R.-Barbaro B.-Bartolozzi C.-Bielen D.-Boni L.-Borghi C.-Bruzzi P.-Cassinis MC.-Galia M.-Gallo TM.-Grasso A.-Hassan C.-Laghi A.-Martina MC.-Neri E.-Senore C.-Simonetti G.-Venturini S.-Gandini G.

Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer.

JAMA 301:2453/2461, 2009

Pezzi A.-Roncucci L.-Benatti P.-Sassatelli R.-Varesco L.-Di Gregorio C.-Venesio T.-Pedroni M.-Maffei S.-Reggiani Bonetti L.-Borsi E.-Ferrari M.-Martella P.-Rossi G.-Ponz de Leon M.

Relative role of APC and MUTYH mutations in the pathogenesis of familial adenomatous polyposis.

Scand. J. Gastroenterol. Epub Jul 10, 2009