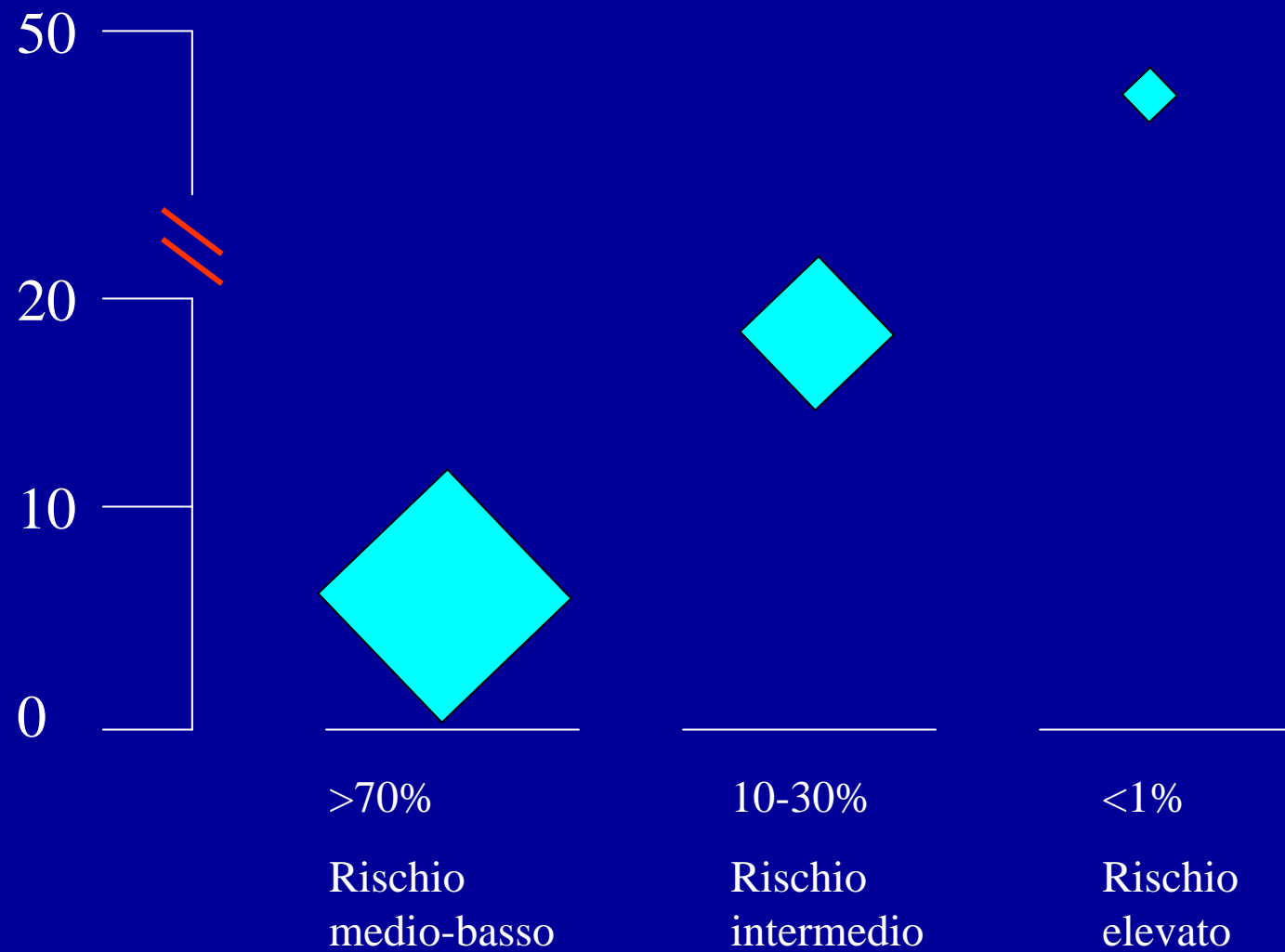


Esperienze italiane nei familiari a rischio

Luca Benazzato, ULSS20 Verona

Rischio %



Sorveglianza nei familiari

Casi di CCR

Raccomandazioni

1 parente I grado o
2 di II grado con CRC

Screening dai 40 anni

2 o più parenti I grado o 1
I grado < 60 aa con CRC

Colonscopia ogni 5 aa
partendo dai 40 aa o 10 aa
prima del I caso di CRC

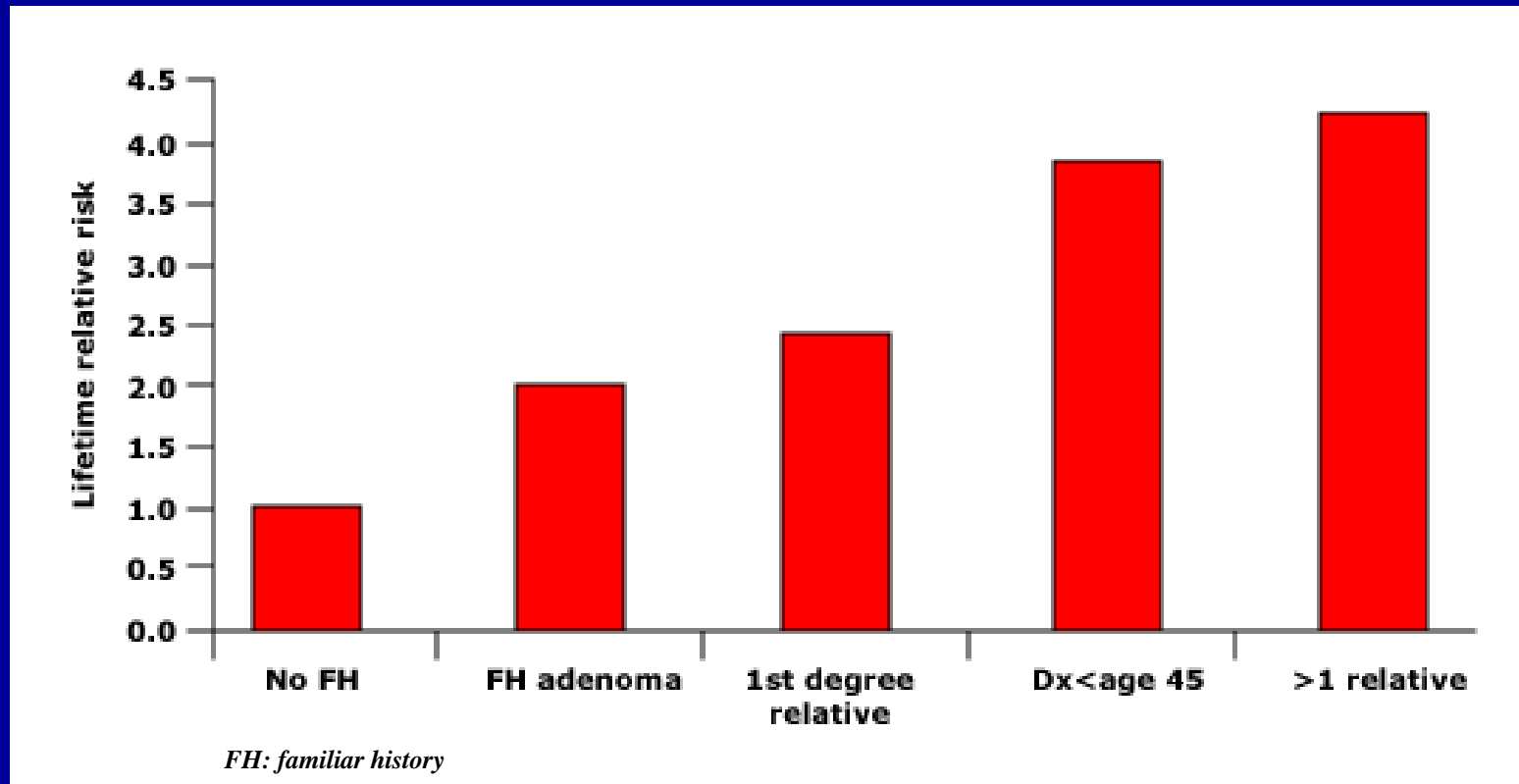
1 parente di II grado o III
grado

Come popolazione generale

Non ci sono trial randomizzati
controllati nelle persone con storia
familiare di tumore

Review sistematica 2001

20 studi caso-controllo, 7 di coorte



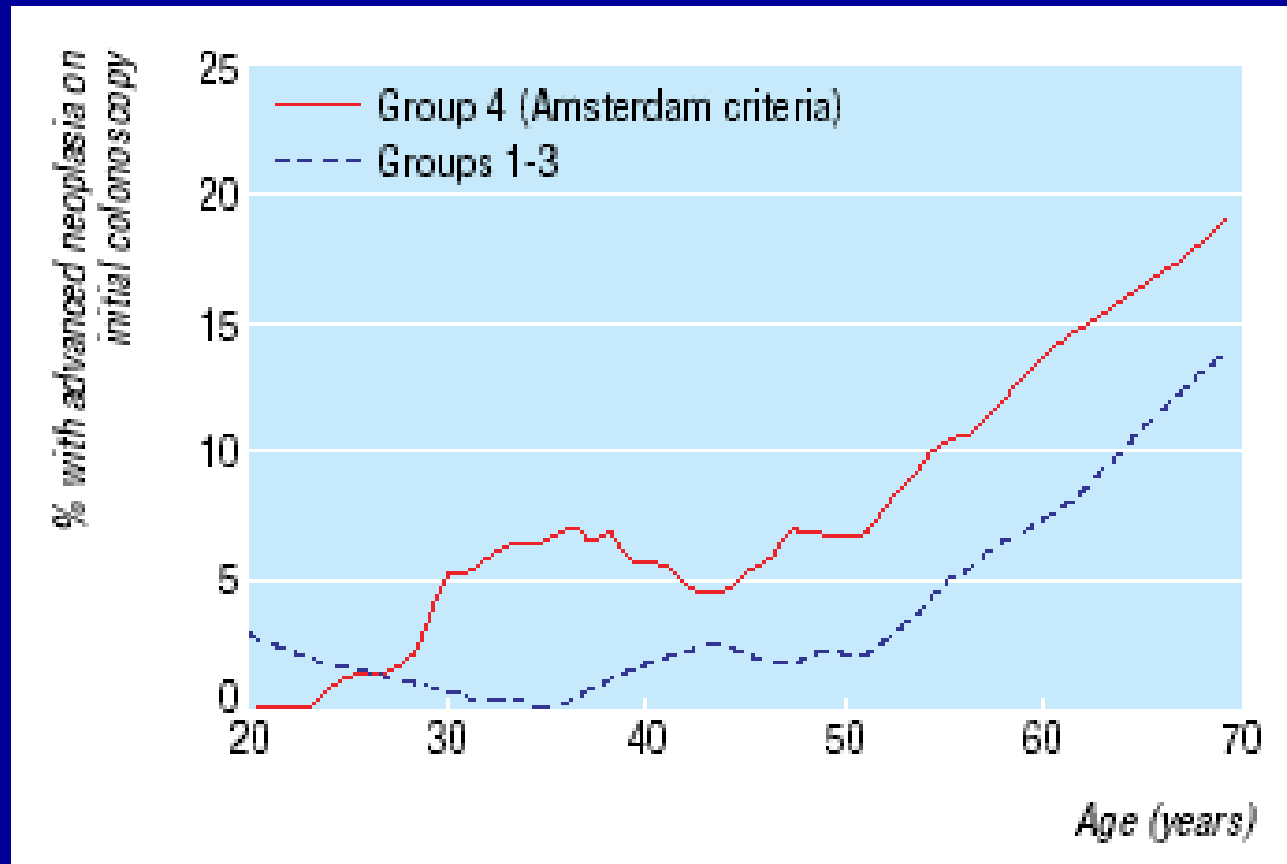
Rischio familiare e CCR

- 1678 persone (St. Mark's hospital) con diverso rischio familiare di K colon:
 - Gruppo 1: 1 familiare I grado con K colon < 45 aa
 - Gruppo 2: K colon in 2 familiari di I grado
 - Gruppo 3: K colon in 3 familiari e in 2 generazioni, no sotto i 50 aa
 - Gruppo 4: famiglie con criteri di Amsterdam
- Colonscopia ogni 5 anni a partire dai 25 anni

Riscontri alla colonscopia iniziale

	Ad. Alto rischio (%)	CCR (%)
HNPCC (gruppo 4)	5.7	0.9
3 parenti affetti, 2 generazioni (nessuno <50 aa)	3.5	0.2
2 parenti affetti	2.6	0
1 affetto I grado < 50 anni	0.5	0
Rischio gruppo 1 + 2 + 3	2.5%	0.06

Neoplasie avanzata ed età alla colonscopia



Rischio familiare di CCR

- Non ci sono evidenze significative riguardo il beneficio della sorveglianza nelle persone con una storia familiare di CCR (escluso sdr. Genetiche!!)
- Non è chiaro in chi, a che età e con che frequenza eseguire la colonscopia

Dove-Edwin, BMJ 2005

- Nelle famiglie a rischio moderato il riscontro di neoplasia avanzata è raro in età < 45 aa e se non è presente alla colonscopia iniziale rimane un riscontro raro fino ai 65 aa

- La sorveglianza colonscopica negli individui a rischio familiare moderato non sembra essere appropriata < 45 aa e in assenza di patologia significativa alla colonscopia iniziale intervalli > 5 anni potrebbero essere appropriati.



L'ESPERIENZA ITALIANA

-I probandi-

- Paziente con cancro < 60 anni o > 60 anni con almeno 1 parente di 1° grado con cancro (*Toscana, Verona*)
- Paziente con cancro ogni età (*Trento, Pavia*)
- Paziente SD con cancro < 70 anni (*Emilia-Romagna*)
- Paziente con cancro o adenomi avanzati SD età < 60 anni (*Feltre*)

-Quali familiari-

Familiari di I° grado

- Residenti età compresa tra 45 e 75 anni oppure 10 anni in meno del probando (*Toscana, Verona*)
- residenti nella stessa ASL di età 45-75 anni (*Trento*)
- età compresa tra 25 e 70 anni (*Feltre*)
- età compresa tra 50 e 74 anni oppure 10 anni in meno del probando fino a 74 anni (*Emilia-Romagna*)

TEST PROPOSTO: COLONSCOPIA

Razionale

- VPP maggiore
- Maggior rischio
- maggiore prevalenza di lesioni nel colon trasverso e destro
- Teorica maggiore disponibilità degli interessati a fare un esame invasivo

RISULTATI - Adesione

	Probandi	Fam complex	FDR includibili	Aderenti
VR	625	135 (21.6%)	238	143 (60%)
TN tot.	989	-----	1806	1113 (63%)
TN complex	989	330 (33.4%)	467	382 (82%)
Feltre	203	-----		72
Toscana	854	275 (32.2%)	410	123 (30%)
Emilia Romagna	1033	-----	1148	493 (43%)
Pavia	?????	-----	1170	151 (13%)

	CS eseguite	AAR	Cancri
VR	145	8 (5.5%)	0
TN tot.	1113	96 (8.6%)	11 (0.9%)
TN complex	382	40 (10.4%)	9 (2.3%)
TN Semplice	731	56 (7.7%)	2 (0.3%)
Feltre	72	18 (25%)	0
Toscana	123	13 (10%)	1 (0.8%)
Emilia Romagna	493	46 (9.3%)	3 (0.6%)
Pavia	151	16 (10.5%)	2 (1.3%)
SCORE3	1597	100 (6.2%)	13 (0.8%)

	n.° CS	AAR	p value	Cancri	p value
VR complex	145	8 (5,5 %)	0,02	0	0,27
VS SCORE 3 VR	483	61(12,6%)		5(1,03%)	
TN (complex) vs	382	40	ns	9	0,6
SCORE3VR	485	61		5	
TN complex+	527	48(9,1%)	0,09	9(1,7)	0,14
VR complex	483	61(12,6%)		5(1,3)	
Vs SCORE3 VR					
Tosc+VR+TN	650	61(9,4%)	0,0012	10(1,5%)	0,19
complex	1597	100(6,3%)		13(0,8%)	
vs SCORE3					
TN complex	382	40(10,5%)	0,14	9(2,4%)	0,0015
VS TN semplice	731	56(7,7%)		2(0,3%)	
TN complex	382	40 (10,5%)	0,11	9(2,4%)	0,054
VS VR complex	145	8(5,5%)		0	

Table 3 Independent variables associated with uptake of colonoscopy

Characteristics	OR (95%CI)	P
Age of FDR <60 vs. ≥60 years	2.50 (1.72 – 3.62)	<0.001
Family history complex vs. simple	1.54 (1.04 – 2.33)	0.03
Residence rural vs. urban	1.64 (1.12 – 2.44)	0.01

186/550 Adenomas or CRC (33,8%)

41 AA (7,5%)

7 CRC (1,3%)

SEX FDRs
(Male vs female)
(39,7% vs 21,5%)
P < 0,001

AGE FDRs
(63,2 y vs 57,4 y)
P < 0,001

SEX INDEX PATIENTS
(Male vs female)
(39,3% vs 25,3%)
P=0,033

1500 colonscopie in persone con storia familiare

	40-49 y	50-59 y	60-69 y	>70 y	totale	SCORE 3 55-64 y
Cancro	2 (1.4%)	3 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1.08%)	13 (0.8%)
Ad. avanzato	5 (3.5%)	17 (9.8%)	11 (9.8%)	8 (22.2%)	41 (8.80%)	100 (6.3%)

STUDI ITALIANI

- Variabilità protocolli
- Casistica non omogenea
- Perdita a cascata di soggetti
- Importante impegno organizzativo
- Mancanza "gruppo di controllo"
- Molti familiari hanno già eseguito CS → recupero referti

STUDI ITALIANI

- Tassi di identificazione variabili, mediamente bassi
- Adesione mediamente elevata, ma variabile
- Impegno probabilmente sproporzionato rispetto ai risultati

STUDI ITALIANI

- Adesione maggiore ove presente esperto dedicato
- Adesione maggiore con colloquio diretto
- Adesione inferiore ove aderiscono molti centri, ma solo uno è propositore
- Maggiore adesione se FDR giovane e se probando giovane

QUESITI APERTI

- Quanto è aumentato il rischio nei FDR della popolazione italiana?
- Quale è la miglior modalità di screening nei FDR?
- Qual' è il rapporto costo-beneficio?
- Esistono gruppi di FDR a maggior rischio?
- Quanto le sindromi ereditarie concorrono al rischio dei FDR?
- Quanti sono i casi di sindromi ereditarie misconosciuti?

- Gruppo GISCoR familiarità

Quali Time? è un
accoppiamento
senza necessità per visualizzare quest'immagine

Table 1. Amsterdam Criteria I and II for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer

Amsterdam Criteria I

- 1 Three or more relatives with histologically verified colorectal cancer, one of whom is a first degree relative of the other two: FAP should be excluded
- 2 Colorectal cancer involving at least two generations
- 3 One or more colorectal cancer cases diagnosed before the age of 50

Amsterdam Criteria II

- 1 Three or more relatives with histologically verified HNPCC-associated cancer (colorectal cancer, cancer of the endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis), one of whom is a first-degree relative of the other two: FAP should be excluded
 - 2 Colorectal cancer involving at least two generations
 - 3 One or more cancer cases diagnosed before the age of 50
-

Table 3. Bethesda criteria-modified for microsatellite instability testing of colorectal tumours

-
- (i) Individuals with cancer in families that meet the Amsterdam criteria
 - (ii) Individuals with two HNPCC-related cancers, including synchronous and metachronous colorectal cancers or associated extracolonic cancers*
 - (iii) Individuals with colorectal cancer and a first-degree relative with colorectal cancer and/or HNPCC-related extracolonic cancer and/or a colorectal adenoma; one of the cancers diagnosed at age < 50 years†, and the adenoma diagnosed at age < 40 years
 - (iv) Individuals with colorectal cancer or endometrial cancer diagnosed at age < 50 years†
 - (v) Individuals with right-sided colorectal cancer with an undifferentiated pattern (solid/cribriform) on histology diagnosed at age < 50 years†
 - (vi) Individuals with signet-ring cell-type colorectal cancer diagnosed at age < 50 years†
-

* Endometrial, ovarian, gastric, hepatobiliary, small bowel or transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter. Individuals with adenomas diagnosed at age < 40 years.

† Guidelines for age of cancer diagnosis are < 45 years, in the original Bethesda criteria. Age was adapted in the AGA Technical review, 2001.⁷⁷

Rischio familiare di CCR

	RR CCR	IC
CCR in 1 parente I grado	2.25	2-2.53
CCR in più di 1 parente di I grado	4.25	3.01-6.02
Giovane età alla diagnosi	3.87	2.4-6.22
Adenoma in parente di I grado	1.99	1.55-2.55

Linee guida europea

- There is no evidence to suggest that recommendations should differ for patients with a family history who are found to have adenomas unless it is suspected that they have one of the dominantly inherited conditions (B-IV)
- If resources are available patients presenting for surveillance after adenoma removal can be asked about family history to identify persons at risk of HNPCC (C - V)