

## STUDIO TCCOLON

### Uno studio osservazionale multicentrico della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta sulla colonscopia virtuale nei soggetti sintomatici con basso rischio per patologia organica del colon.

#### Razionale

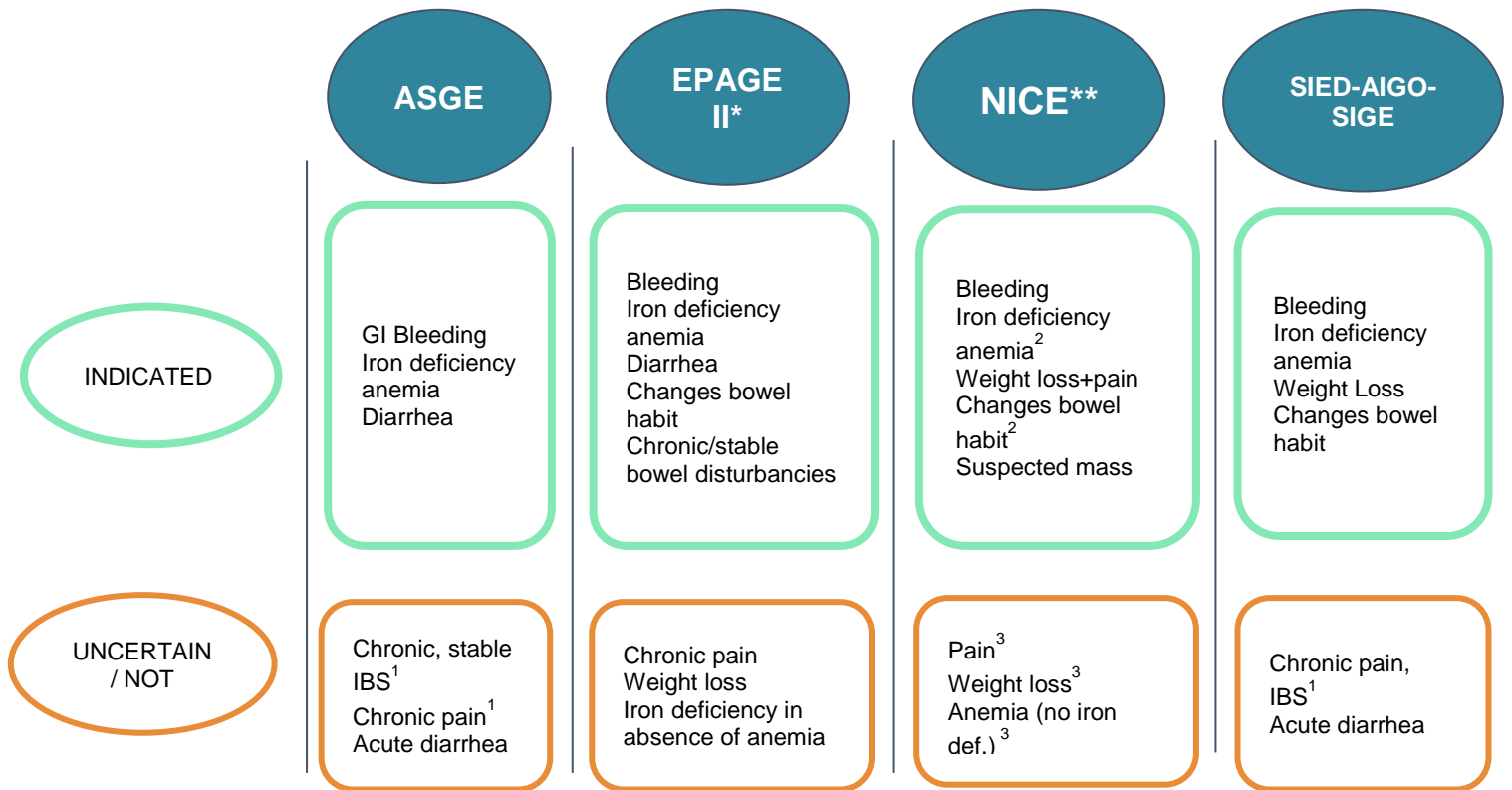
La colonscopia convenzionale rappresenta oggi il “gold standard” per lo studio del colon in soggetti sintomatici con sospetto di patologia organica del colon. Essa offre la possibilità di poter eseguire contestualmente manovre diagnostiche-terapeutiche (polipectomie, biopsie etc). Tuttavia, si tratta di un esame invasivo con un rischio di complicanze non trascurabile, soprattutto nei pazienti anziani o con comorbidità. L'introduzione dello strumento e l'insufflazione di aria spesso provoca dolore rendendo necessaria la sedazione.

Negli ultimi anni vi è stato un sensibile incremento delle richieste di colonscopie. Una recente survey riporta un incremento del numero delle colonscopie eseguite negli Stati Uniti da 3 a 4 volte tra il 1998 ed il 2004; in Europa si registra una tendenza simile (Gimeno-Garcia 2015). Questa crescente domanda ha determinato un allungamento delle liste e dei tempi d'attesa, con il rischio di compromettere l'accessibilità e la fruibilità delle prestazioni da erogare. Nel 2015 in Piemonte la metà delle ASL e dei principali centri ospedalieri hanno registrati tempi di attesa superiori ai 60 giorni; a Torino il tempo di attesa minimo indicato dal Sovracup è pari a 45 giorni (dati del sito della Regione Piemonte 2015, link: <http://www.aslcn2.it/media/2015/09/Tempi-Attesa-Prestazioni-Mese-08-2015.xls>; <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/documentazione/category/189-visite-ed-esami-specialistici-2015>). È noto che parte del problema è costituito dalla prescrizione di esami non appropriati.

Sono diverse le linee guida che assistono il clinico nel valutare le indicazioni alla colonscopia ottica. Le linee guida più citate sono quelle dell'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), dell'European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE, di cui qui si riporta la versione II), del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) e le raccomandazioni congiunte delle società italiane gastroenterologiche SIED/AIGO/SIGE (vedi Figura 1). Per alcuni sintomi associati ad un alto rischio di patologia organica (come ad esempio nel caso di sanguinamento gastrointestinale o di anemia sideropenica) l'indicazione alla colonscopia ottica è universalmente condivisa. Per altre indicazioni, in cui il rischio di patologia organica è inferiore, esistono invece differenti raccomandazioni; in alcuni casi, come ad esempio nelle linee guida EPAGE II, ad alcune indicazioni viene associato un livello di appropriatezza incerto, come illustrato nella Figura 1. Alcune differenze possono essere espressione della necessità di fornire criteri chiari sulla base dei quali prioritizzare il servizio, come ad esempio nelle linee guida NICE.

Nonostante le diverse raccomandazioni, il livello di inappropriata prescrizione riscontrato nella pratica clinica rimane elevato. La review di Gimeno-Garcia e Quintero cita tassi di inappropriata prescrizione fino al 30% (Gimeno Garcia 2015); in Italia sono stati evidenziati tassi d'inappropriata prescrizione anche superiori al 40% (Marcosignori 2012). L'inappropriata prescrizione è in parte giustificata dal timore della mancata diagnosi di lesioni organiche (Gimeno-Garcia 2015), preoccupazione legittimata da studi che rilevano un valore predittivo positivo per

cancro colorettales dell'1-4% in soggetti con sintomi associati a indicazioni inappropriate/incerte (NICE 2015).



**Figura 1. Sintomatologia sulla base della quale la colonscopia ottica è: indicata/con indicazione incerta/non indicata, secondo le principali raccomandazioni nazionali e internazionali.**

\*Le linee guida EPAGE II includono una descrizione dettagliata di 463 diverse indicazioni, sulla base delle specifiche condizioni di rischio, età, sintomi ed esami precedenti. Per brevità, si indicano qui le indicazioni per i soggetti senza specifici fattori di rischio, età superiore ai 50 anni e senza altri accertamenti recenti.

\*\*Le raccomandazioni NICE variano sulla base dell'età, vengono qui presentate le indicazioni per i soggetti con età superiore ai 50 anni, salvo diversamente specificato. Nei casi indicati viene prescritto un percorso di indagine entro due settimane.

<sup>1</sup> In alcuni casi, la colonscopia può essere eseguita una sola volta per escludere la malattia, specie quando i sintomi non rispondono a terapia.

<sup>2</sup> Colonscopia ottica indicata a partire dai 60 anni. Per i soggetti con età inferiore ai 60 anni viene consigliato il test di sangue occulto fecale.

<sup>3</sup> Indicato il test di sangue occulto fecale (a partire dai 60 anni per i soggetti con anemia non sideropenica).

L'esecuzione di una colonscopia ottica non è esente da rischi. Le linee guida dell'ASGE (ASGE 2011) riportano un tasso di eventi avversi severi intorno allo 0.3%. Una revisione della letteratura presentata nell'ambito dello sviluppo delle linee guida EPAGE II riporta tassi di perforazione e emorragie in generale inferiori allo 0.1% e 0.3% rispettivamente. Differenze nei livelli riportati possono essere legate, fra altri fattori, alla procedura eseguita, all'indicazione all'esame e al tempo di follow-up post-esame durante il quale le complicazioni

vengono registrate. Diversi studi recenti hanno analizzato retrospettivamente su casistiche ampie (tra i 20,000 e i 150,000 soggetti) l'incidenza di eventi avversi gravi (tali cioè da richiedere ospedalizzazione o una visita al pronto soccorso) nei 30 giorni successivi alla colonscopia ottica (Warren 2009; Singh 2010; Ko 2010; Rutter 2012; Zafar 2014). Tutti gli studi hanno considerato eventi avversi gastrointestinali (perforazioni, sanguinamenti), e alcuni studi hanno incluso anche eventi cardiovascolari. Tutti gli studi concordano nel rilevare un aumento del rischio di sanguinamenti, perforazioni ed altri eventi avversi gastrointestinali all'aumentare dell'età; l'aumento del rischio nella fascia di età 75-85 anni, rispetto alla fascia di età 65-75 anni, è quantificato in letteratura dal 35% al 64% (Warren 2009; Singh 2010; Rutter 2012). La probabilità di eventi avversi aumenta anche nel caso di fragilità del paziente dovuta alla presenza di comorbidità. Warren e collaboratori ad esempio hanno osservato un aumentato rischio di eventi avversi in pazienti con storia personale di ictus, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, e broncopneumopatie ostruttive croniche (Warren 2009). Anche l'utilizzo di terapia anticoagulante espone ad un maggior rischio di sanguinamenti (Ko 2010), in particolar modo durante l'esecuzione di polipectomie, e quindi è necessario in ogni caso predisporre adeguati protocolli di gestione per questi pazienti, che possono includere la sospensione della terapia farmacologica, con i relativi rischi associati.

La colonscopia virtuale è un esame radiologico che consente di esaminare la superficie interna del colon mediante la tomografia computerizzata (TC) dopo aver introdotto nel lume intestinale gas attraverso un sottile sondino rettale. Le immagini ottenute sono elaborate con un software specializzato che produce immagini bidimensionali (2D) e tridimensionali (3D). L'esame richiede una blanda preparazione intestinale e la marcatura delle feci tramite la somministrazione per os di mezzo di contrasto iodato. Sono disponibili numerosi studi di confronto tra le prestazioni di colonscopia convenzionale e virtuale (Pickhardt 2003, Regge 2009, Johnson 2008, Atkin 2013, Laghi 2014) che forniscono risultati sovrapponibili. In particolare essi dimostrando come la colonscopia virtuale sia una metodica sensibile nell'identificazione delle lesioni colon-rettali, con performance diagnostiche che non si discostano da quelle della colonscopia se le dimensioni delle lesioni supera i 10 mm (sensibilità del 93-98% per i cancro e del 82-100% per i polipi superiori ai 10 mm).

La colonscopia virtuale è generalmente ritenuta un esame più sicuro della colonscopia ottica, con un tasso di eventi avversi inferiori. Il tasso di perforazioni è molto basso (~0.02%) e tipicamente associato a tecniche di acquisizione obsolete come l'insufflazione manuale e l'uso di cateteri rigidi (Iafraite 2013). Inoltre, essendo la colonscopia virtuale un'indagine radiologica (come tale evidenzia molto bene la perforazione), vengono immediatamente diagnosticati eventi che nel caso dell'ottica avrebbero un decorso subclinico e non sarebbero riportati (Burling 2006). Nello studio di Zafar e collaboratori (Zafar 2014), è stato confrontato il tasso di eventi avversi severi verificatisi nel percorso diagnostico con colonscopia virtuale come prima indagine coloretale contro il tasso riscontrato nel caso di colonscopia ottica iniziale. Lo studio ha incluso 6,114 pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno eseguito la colonscopia virtuale, e un campione di 149,202 pazienti che hanno eseguito la colonscopia ottica. Nella valutazione degli eventi avversi nel percorso diagnostico sono stati presi in considerazione tutti gli eventi avversi riscontrati nei 30 giorni successivi al primo esame. Nel percorso con colonscopia virtuale erano quindi inclusi gli eventi avversi associati ad eventuali polipectomie eseguite entro trenta giorni a seguito di esame virtuale iniziale positivo. La colonscopia virtuale è stata associata ad un minor rischio di sanguinamenti (OR 1.91), di disturbi gastrointestinali severi (OR 1.35) ed eventi

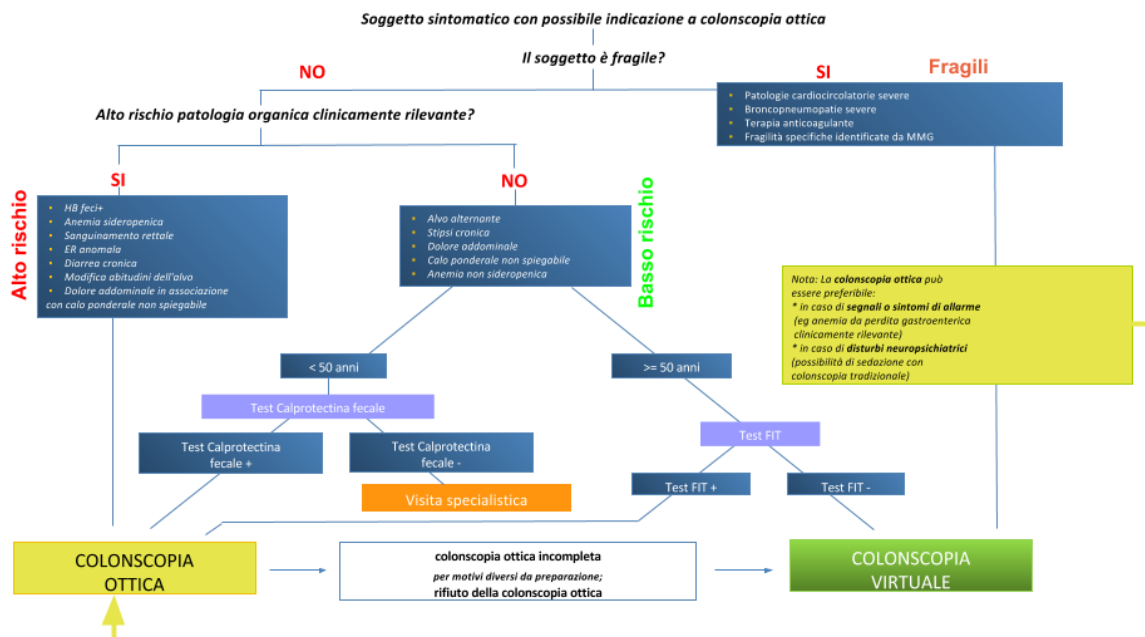
cardiovascolari rispetto alla colonscopia ottica (OR 1.38).

Nel 2016, nell'ambito del progetto TC COLON promosso dalla Rete Oncologica, sono state elaborate delle raccomandazioni per l'utilizzo della colonscopia tradizionale e virtuale nei pazienti sintomatici con sospetto di patologia organica del colon-retto. Lo scopo di queste raccomandazioni è fornire un supporto sulla base dell'attuale evidenza scientifica per l'individuazione delle categorie di soggetti per cui appare più dubbio il bilancio rischi/benefici dell'esecuzione di una colonscopia ottica e per cui un'indagine meno invasiva come la colonscopia virtuale può risultare preferibile. Obiettivo finale è il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva ed una riduzione delle liste di attesa. I criteri adottati nella definizione delle raccomandazioni tengono in considerazione il rischio di patologia organica del colon, determinata sulla base dei sintomi, del risultato del FIT e l'eventuale condizione di fragilità del paziente. Non sono presi in considerazione i pazienti asintomatici che eseguono l'esame per prevenzione, per motivi personali e/o familiari e i pazienti in follow-up dopo polipectomia o chirurgia.

Le raccomandazioni saranno oggetto di revisione annuale da parte della Rete Oncologica sulla base dei dati raccolti nell'ambito di questa sperimentazione dai medici di medicina generale (MMG), dal Centro di Colonscopia Virtuale della Città della Salute e dai Servizi di Endoscopia Digestiva aderenti allo studio.

## Le raccomandazioni

Il diagramma nella Figura 2 riassume i percorsi diagnostici consigliati in base all'età e alle condizioni cliniche del soggetto, e alla sintomatologia presentata.



**Figura 2. Percorso diagnostico consigliato in caso di sintomatologia riconducibile a patologia coloretta.**

## **Indicazioni nel paziente fragile**

Nei soggetti fragili, in cui il rischio di complicanze in corso di CT è aumentato, è indicato eseguire una CV. In particolare, un aumento del rateo di complicanze in corso di CT è dimostrato in presenza di bronco-pneumopatia severa, di gravi patologie dell'apparato cardiocircolatorio e nei soggetti che fanno uso di anticoagulanti orali. Per contro nei soggetti con gravi problemi neuropsichiatrici nei quali la sedazione è comunque necessaria, è preferibile il ricorso alla CT. Il medico curante potrà individuare altre gravi patologie per cui porre indicazione alla CV. Nei soggetti fragili in cui è elevato il sospetto di malattia infiammatoria cronica e per coloro che presentano sintomi di allarme quali l'anemia da perdita gastroenterica clinicamente rilevante, è necessario che il medico curante valuti i rischi/benefici derivanti dal sottoporre il paziente direttamente all'esecuzione della CT.

## **Valutazione della sintomatologia**

I soggetti non fragili sono suddivisi in 2 categorie di rischio. Nella categoria ad *alto rischio* sono inclusi i soggetti sintomatici e/o con test del sangue occulto positivo (valori di almeno 100 ng/mL) per i quali la probabilità di avere una patologia organica è più elevata. I sintomi correlati con l'alto rischio sono i seguenti: sanguinamento rettale, diarrea cronica, modifica delle abitudini dell'alvo, anemia sideropenica, esplorazione digitale rettale positiva (in congiunzione con altri sintomi) e dolore addominale in associazione a calo ponderale non giustificabile da altre cause. I soggetti di cui sopra, ad alto rischio, saranno invitati a eseguire una CT.

Nella categoria a *basso rischio* sono inclusi i soggetti portatori dei seguenti sintomi: stipsi cronica, alvo alternante, dolore addominale non rispondente a terapia, calo ponderale e anemia non sideropenica. Nei giovani sintomatici (< 50 anni) il rischio di CCR è ridotto, ma per contro in questa fascia d'età esiste un rischio elevato di malattia infiammatoria cronica, per cui si consiglia l'esecuzione della *calprotectina fecale* come test preliminare di triage. La calprotectina fecale, prodotto della degradazione di granulociti neutrofili, è un marker di infiammazione colica e presenta una buona accuratezza nella diagnosi delle malattie organiche del colon, in particolare di quelle di tipo infiammatorio. In caso di esito positivo del test, è indicata l'esecuzione della CT; in caso di test negativo è indicata una visita specialistica la cui finalità sarà quella di stabilire l'eventuale proseguimento del percorso diagnostico. Nei soggetti a basso rischio con età superiore ai 50 anni si consiglia l'esecuzione del test del sangue occulto fecale. In caso di test positivo, si raccomanda l'esecuzione della CT, mentre in caso di test negativo è indicata la CV.

Infine, nei soggetti con malattia diverticolare nota la CV è indicata nei casi in cui sia necessario valutare l'estensione della malattia, l'eventuale presenza di stenosi e l'entità dell'estensione intramurale e peritoneale del processo flogistico, quanto sopra in particolare nei soggetti anziani. Al contrario, nei soggetti più giovani quando la diagnosi non è ancora definita, è preferibile l'utilizzo della CT, poiché i sintomi potrebbero essere ascrivibili anche alla presenza di malattia infiammatoria.

## **Rifiuto dell'approfondimento con colonscopia tradizionale**

Nel caso in cui il soggetto rifiuti l'esecuzione della CT, la CV rappresenta l'esame più indicato in alternativa al clisma opaco, da considerarsi un'indagine ormai obsoleta. Nel

consigliare la CV in luogo della CT è necessario informare il paziente riguardo la prevalenza di patologia in presenza dei sintomi dichiarati, e deve essere sottolineato che un esito positivo della CV comporterebbe in ogni caso l'esecuzione di un esame endoscopico tradizionale. Vanno altresì considerati nel corso del colloquio con il paziente eventuali elementi che possano essere motivo giustificato di rifiuto all'esame di CT: precedente esame di CT incompleta per varianti anatomiche quali il dolicocolon, la presenza di aderenze post-intervento, di ernie inguino-scrotali, di malattia diverticolare o di qualsiasi altra condizione che possa ostacolare la progressione dello strumento. Infine, può emergere che in molti casi il soggetto non rifiuta esplicitamente l'esecuzione dell'esame di CT, ma semplicemente non aderisce all'esame prescritto. Tali casi possono essere gestiti con colloqui successivi al fine di indagare se la proposta di una metodica alternativa, meno invasiva come la CV, possa indurre all'esecuzione di un approfondimento diagnostico.

### ***Colonscopia tradizionale incompleta***

In questi casi è necessario, in primo luogo, accertarsi delle motivazioni per cui una CT è incompleta. Se la qualità dell'esame è inficiata dalla preparazione si consiglia di ripetere la CT. Tuttavia, in alcuni casi nei quali la preparazione è risultata particolarmente debilitante per il paziente potrà essere indicata una CV con basso carico di lassativi. Anche in tutti gli altri casi (non superiori al 15-20%) nei quali la CT sia risultata incompleta, è indicata l'esecuzione della CV. Le principali cause di esame incompleto sono: dolicocolon, aderenze post-chirurgiche, angolatura del viscere, ernie inguino-scrotali e stenosi del viscere. Qualora l'esame sia risultato incompleto per motivi diversi dalla preparazione, la CV di completamento dovrebbe essere eseguita lo stesso giorno così da evitare al paziente il disagio di ripetere la preparazione una seconda volta.

### ***Controindicazioni***

Entrambe le indagini diagnostiche sono controindicate nell'addome acuto, ad eccezione di casi selezionati. In presenza di diverticolite acuta, recente intervento chirurgico sul colon-retto, occlusione e quadro di peritonite l'esame più appropriato è la TC dell'addome con mezzo di contrasto. Nei soggetti sottoposti a rimozione di polipi di grosse dimensioni, a biopsia profonda o mucosectomia l'eventuale CV dovrà essere programmata a distanza di almeno un mese dalla procedura endoscopica.

### **Obiettivi dello studio**

Obiettivo del presente studio osservazionale è la valutazione dell'efficacia (effectiveness) delle linee guida descritte nelle precedenti sezioni nel contesto locale.

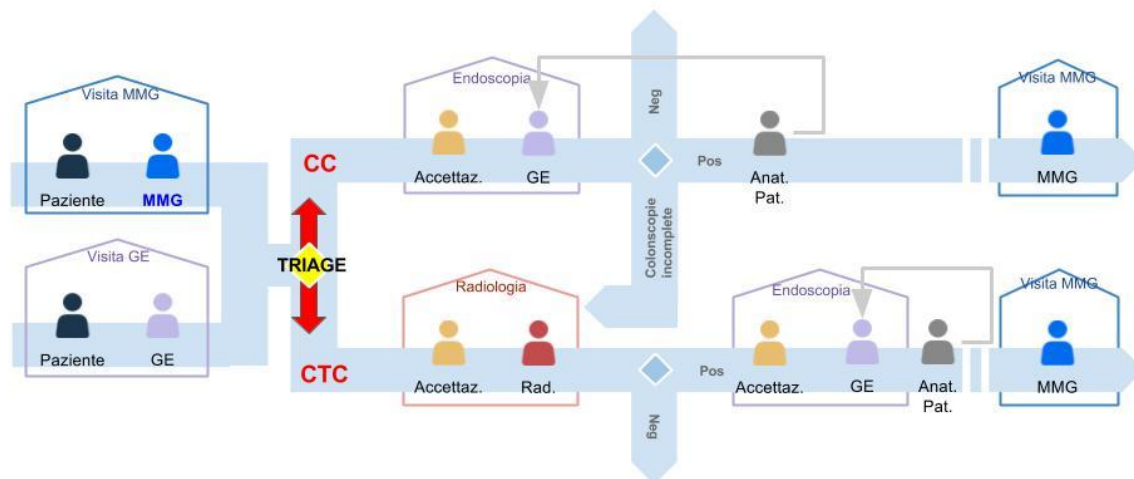
L'endpoint primario è la valutazione dell'appropriatezza dell'indirizzamento alla colonscopia virtuale nei soggetti sintomatici a basso rischio, valutata tramite la misurazione del tasso di soggetti positivi in colonscopia virtuale inviati in colonscopia ottica ed il relativo tasso predittivo positivo per neoplasia avanzata per ciascuna delle indicazioni previste dalle linee guida. I valori target considerati appropriati saranno quelli dello screening (tasso approfondimento del 10% per i soggetti con età inferiore ai 65 anni, 15% per i soggetti con età superiore; PPV per neoplasia avanzata pari al 50%).

Un importante endpoint secondario sarà l'analisi delle indicazioni all'esame di tutti i soggetti (partecipanti allo studio) indirizzati a valutazione (trriage) in quanto classificati a basso rischio dai clinici referenti, come dettagliato nei metodi. Questa analisi permetterà di identificare se esistono criteri/indicazioni o combinazione degli stessi associati ad una non corretta selezione dei soggetti a basso rischio per i quali il percorso in colonscopia virtuale rappresenta un migliore equilibrio di rischi/benefici. Tale analisi eventualmente potrà portare ad un affinamento dei criteri stessi per migliorare l'accuratezza nella selezione dei soggetti a basso rischio e/o potrà indicare eventuali attività di diffusione da prevedere al fine di migliorare la corretta interpretazione delle raccomandazioni stesse.

Ulteriori endpoint secondari saranno la stima dell'impatto del progetto sulle liste di attesa e sull'appropriatezza prescrittiva, l'analisi dei costi del percorso colonscopia ottica/virtuale, la valutazione della riduzione delle endoscopie negative, l'analisi degli eventi avversi, il tasso di extracolici rilevati in colonscopia virtuale, il monitoraggio dei parametri di qualità dei percorsi e la valutazione dell'efficacia degli strumenti per la diffusione e applicazione delle nuove raccomandazioni e per il miglioramento dei flussi tra le gastroenterologie e la radiologia.

## Metodi

I soggetti reclutabili possono essere indirizzati sia dal medico di medicina generale, sia dal gastroenterologo/specialista (Figura 3). Sono dettagliati nel seguito i due diversi percorsi.



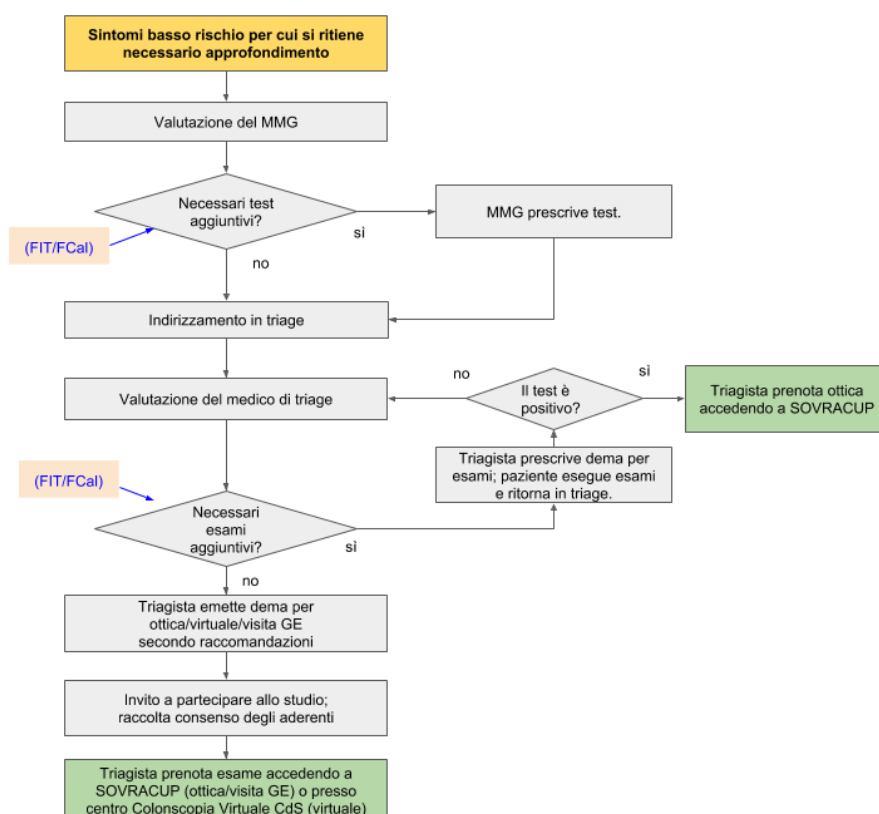
**Figura 3. Percorso dei soggetti**

### Flusso soggetti provenienti da Medico di Medicina Generale (MMG)

## Indirizzamento presso il medico di medicina generale

Il flowchart del percorso dei soggetti indirizzati dal medico di medicina generale è illustrato in Figura 4. Il soggetto con sintomi di patologia coloretta si reca presso il MMG che valuta necessario un esame o una visita diagnostica di approfondimento. Nel caso in cui i sintomi abbiano associato un basso di rischio di patologia organica al colon (ovvero nel caso di stipsi cronica, dolore addominale non rispondente a terapia, anemia non sideropenica, alvo alternante o calo ponderale non spiegabile; come indicato nelle raccomandazioni illustrate Figura 2), il paziente viene invitato ad eseguire una visita di approfondimento (triage) per individuare/confermare l'esame diagnostico più appropriato sulla base delle raccomandazioni sopra descritte e gli vengono spiegate le modalità per effettuare la prenotazione della visita di triage. Nel caso in cui le raccomandazioni richiedano l'esecuzione di un test fecale (FIT o calprotectina fecale) per determinare il percorso del soggetto, il MMG prescrive il test fecale previsto, specificando di portare l'esito al medico di triage.

Dopo la valutazione, al paziente viene spiegato brevemente lo studio e gli viene consegnata una lettera informativa, nella quale è illustrato lo studio.



**Figura 4. Flusso dei soggetti provenienti da medico di medicina generale.**

## Valutazione in triage e reclutamento

Il paziente si reca presso il centro dove viene effettuato il triage. La sua situazione viene valutata dal medico incaricato del triage, che indica la visita o l'esame più corretto da



e eseguire. Nel caso in cui risulti mancante l'esito di un test fecale necessario per indirizzare il paziente (FIT o calprotectina fecale), il medico incaricato di triage emette una ricetta dematerializzata per l'esame necessario e invita il paziente a ritornare in triage con l'esito. Quando in possesso di tutte le informazioni necessarie (ovvero con l'esito di eventuali test aggiuntivi), il medico di triage prescrive la visita o l'esame diagnostico indicato tramite ricetta dematerializzata e fornisce le indicazioni per la corretta preparazione all'esame. Per agevolare i pazienti (qualora essi lo desiderino), si prevede di dare al medico di triage la possibilità di prenotare direttamente l'esame o la visita richiesta. Per la prenotazione della visita gastroenterologica o della colonscopia ottica, la prenotazione avviene tramite un accesso agevolato al SOVRACUP. Per la prenotazione della colonscopia virtuale, si effettua la prenotazione direttamente tramite il Centro di Colonscopia Virtuale della Città della Salute. Dopo la valutazione, al paziente viene proposto lo studio, viene data risposta ad eventuali domande e raccolto il consenso informato dei partecipanti.

## **Flusso soggetti provenienti dallo specialista**

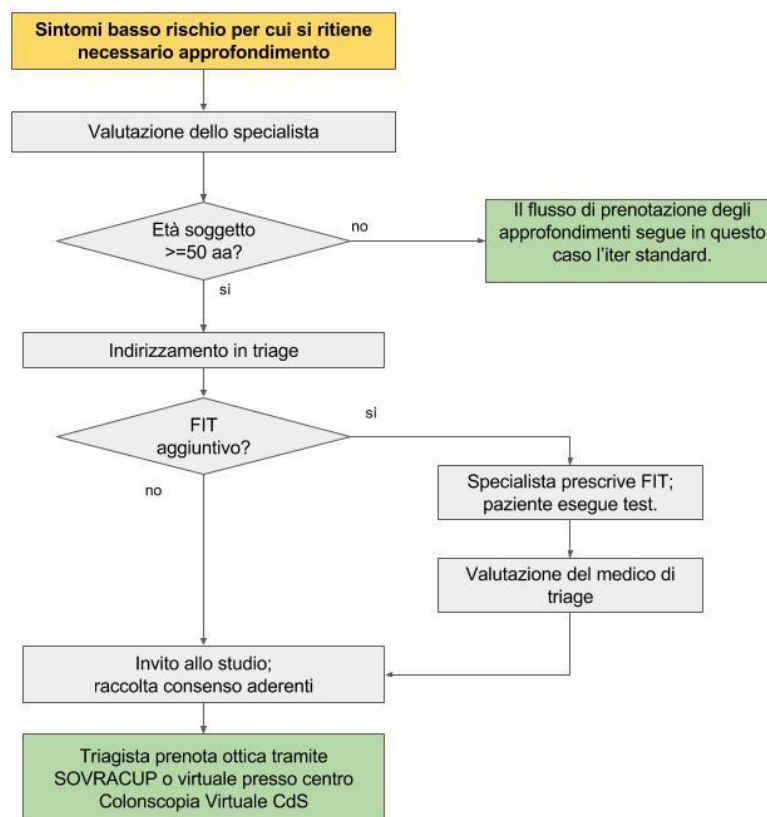
### *Indirizzamento presso lo specialista*

Il flowchart del percorso dei soggetti indirizzati dallo specialista è illustrato in Figura 5. Il soggetto con sintomi di patologia coloretale si reca presso lo specialista che valuta necessario un esame o una visita diagnostica di approfondimento.

Nel caso in cui i sintomi abbiano associato un basso rischio di patologia organica al colon (ovvero nel caso di stipsi cronica, dolore addominale non rispondente a terapia, anemia non sideropenica, alvo alternante o calo ponderale non spiegabile; come indicato nello schema in Figura 2), il soggetto abbia un'età maggiore o uguale a 50 anni e lo specialista ritenga che il percorso di approfondimento clinico più appropriato per il paziente sia la colonscopia virtuale, lo specialista prescrive una ricetta dematerializzata per la colonscopia virtuale. Al paziente viene spiegato brevemente lo studio e viene consegnata una lettera informativa, nella quale è illustrato lo studio e le modalità per ritirare la descrizione della preparazione presso il centro di Colonscopia Virtuale.

Nel caso in cui le raccomandazioni richiedano l'esecuzione di un test fecale aggiuntivo per determinare il percorso del soggetto, lo specialista prescrive il test fecale previsto ed il paziente viene invitato ad eseguire una visita di approfondimento (trriage) per confermare l'esame diagnostico più appropriato sulla base delle raccomandazioni sopra descritte e dell'esito del test. Al paziente viene spiegato brevemente lo studio e viene consegnata una lettera informativa, nella quale è illustrato lo studio e le modalità per prenotare telefonicamente la visita di triage.

Se il soggetto ha meno di 50 anni, non viene indirizzato in triage, in quanto le raccomandazioni prevedono in questo caso come possibile approfondimento proprio la visita specialistica (in caso di test fecale negativo).



**Figura 5. Flusso dei soggetti provenienti dallo specialista.**

### *Valutazione in triage e reclutamento*

Il paziente si reca presso il centro di Colonscopia Virtuale, dove viene effettuato il triage. Nel caso in cui siano stati effettuati test fecali aggiuntivi, la sua situazione viene valutata dal medico incaricato del triage, che indica la visita o l'esame più corretto da eseguire (sempre secondo le raccomandazioni descritte nella sezione precedente ed illustrate nello schema in Figura 2). Nel caso in cui risulti mancante l'esito di un test fecale necessario per indirizzare il paziente, il medico incaricato di triage emette una ricetta dematerializzata per l'esame necessario e invita il paziente a ritornare in triage con l'esito. Quando in possesso di tutte le informazioni necessarie (ovvero con l'esito di eventuali test aggiuntivi mancanti), il medico di triage prescrive l'esame diagnostico indicato tramite ricetta dematerializzata e fornisce le indicazioni per la corretta preparazione all'esame. Per agevolare i pazienti (qualora essi lo desiderino), si prevede di dare al medico incaricato del triage la possibilità di prenotare direttamente l'esame. Per la prenotazione della colonscopia ottica, la prenotazione avviene tramite un accesso agevolato al SOVRACUP. Per la prenotazione della colonscopia virtuale, si effettua la prenotazione direttamente tramite il Centro di Colonscopia Virtuale della Città della Salute. Dopo la valutazione, al paziente viene proposto lo studio, viene data risposta ad eventuali domande e raccolto il consenso informato dei partecipanti.

Nel caso in cui il soggetto si presenti con ricetta dematerializzata per Colonscopia Virtuale da parte dello specialista, non viene fatta una rivalutazione del soggetto, ma, contestualmente alla consegna del foglio descrittivo della preparazione, al paziente viene proposto lo studio, viene data risposta ad eventuali domande e raccolto il consenso informato dei partecipanti.

## Raccolta dati

La raccolta dei dati inerenti all'indicazione all'esame e all'anamnesi del paziente verrà effettuata contestualmente alla proposta dello studio, dopo la firma del consenso informato. Per quanto riguarda la raccolta dei dati per l'endpoint primario, si specifica che i dati raccolti rientrano tra i dati normalmente raccolti per la pratica clinica. La raccolta dei dati della normale pratica clinica presso il centro di Colonscopia Virtuale della Città della Salute avverrà inoltre in modo automatizzato tramite un sistema informativo dedicato. La presenza di funzionalità dedicate per il management dei dati dello studio messe a disposizione dal partner tecnico im3D permetterà quindi di raccogliere i dati dello studio senza incidere sulla normale attività del radiologo. Le misure di sicurezza atte a garantire un'adeguata protezione dei dati sensibili delle funzionalità dedicate saranno conformi a quelle del sistema informativo stesso e sono descritte in maggiore dettaglio nell'allegato tecnico "Misure per la protezione dei dati".

Verrà definito un piano per il monitoraggio della qualità dei dati, individuando i controlli da effettuare per ogni variabile significativa.

Per quanto riguarda le colonscopie, indicate in prima battuta o a seguito di CTC positiva, l'esito dell'esame di approfondimento verrà recuperato direttamente presso le gastroenterologie dei centri partecipanti allo studio nel caso in cui il soggetto scelga di effettuare la colonscopia ottica in un centro partecipante o tramite follow-up in caso contrario, sempre nel rispetto della vigente normativa sul corretto trattamento dei dati. Verrà anche raccolto l'esito dell'analisi patologica. Eventuali dati mancanti, inerenti ad esempio a approfondimenti su eventuali reperti extracolici individuati, potranno essere raccolti tramite follow-up.

Il Primary Investigator ed il Co-Primary Investigator saranno garanti dell'integrità dello studio e avranno accesso a tutti i dati raccolti.

## Analisi Statistica

### Dimensione dello studio e potenza

- Con 2090 soggetti sarà possibile determinare con una precisione del +/- 2% il tasso di positivi in colonscopia virtuale inviati in colonscopia ottica, separatamente sul campione di soggetti di età maggiore a 65 anni e inferiore a 65 (necessari 865 soggetti under 65; 1225 over 65). Ipotizzando che circa il 60% dei soggetti inviati a triage sia indirizzato in colonscopia virtuale, si prevede il reclutamento di circa 3000 pazienti.
- Ipotizzando PPV per neoplasia avanzata pari al 50%, con 1824 soggetti sarà possibile determinare con una precisione del +/-6.5% il PPV per neoplasia avanzata sul campione complessivo (ipotizzando un tasso di positivi pari al 10% sul campione sotto i 65 anni e al

15% sul campione di età maggiore o uguale a 65 anni).

La durata prevista dello studio è di 3 anni.

## **Analisi ad Interim**

Durante il primo anno di sperimentazione saranno svolti controlli al fine di valutare la risposta alle linee guida in termini di flussi e di appropriatezza diagnostica prescrittiva. Al termine del secondo anno di sperimentazione sarà effettuata un'analisi ad interim che consentirà di determinare con una precisione del +/- 2% il tasso di positivi in colonscopia virtuale inviati in colonscopia ottica sul campione complessivo (necessari 1051 soggetti).

## Bibliografia

National Guideline Clearinghouse (NGC), Rockville MD, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Suspected cancer: recognition and referral, consulted in May 2016.

National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Jun 23. 95 p.(NICE guideline; no. 12).

National Guideline Clearinghouse (NGC), Rockville MD, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ACR Appropriateness Criteria®; acute (nonlocalized) abdominal pain and fever or suspected abdominal abscess, consulted in May 2016.

US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;315(23):2564-2575. doi:10.1001/jama.2016.5989.

[Linee Guida della Federazione AIGO - SIED - SIGE](http://www.sied.it/files/LineeGuidadellaFederazioneAIGOSIEDSIGE.pdf), 10 Febbraio 2005, (<http://www.sied.it/files/LineeGuidadellaFederazioneAIGOSIEDSIGE.pdf> (consultato in dicembre 2016)).

Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), Cancro colon-retto, Linee guida nazionali, 2002.

European Panel on Appropriateness in Gastrointestinal Endoscopy II, <http://www.epage.ch/> (consultato in dicembre 2016).

[ASGE Standards of Practice Committee](#), [Early DS](#), [Ben-Menachem T](#), [Decker GA](#), [Evans JA](#), [Fanelli RD](#), [Fisher DA](#), [Fukami N](#), [Hwang JH](#), [Jain R](#), [Jue TL](#), [Khan KM](#), [Malpas PM](#), [Maple JT](#), [Sharaf RS](#), [Dornitz JA](#), [Cash BD](#). Appropriate use of GI endoscopy. [Gastrointest Endosc](#). 2012 Jun;75(6):1127-31. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.011.

ASGE Guidelines, Complications of Colonoscopy, Gastrointestinal Endoscopy, Vol 74, No. 4, 2011.

Blumenstein I, Tacke W, Bock H, Filmann N, Lieber E, Zeuzem S, Trojan J, Herrmann E, Schröder O. Prevalence of colorectal cancer and its precursor lesions in symptomatic and asymptomatic patients undergoing total colonoscopy: results of a large prospective, multicenter, controlled endoscopy study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 May;25(5):556-61. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835d1ef4.

Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, Casetti T, Colecchia A, Festi D, Fiocca R, Laghi A, Maconi G, Nascimbeni R, Scarpignato C, Villanacci V, Annibale B. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. United European Gastroenterol J. 2014 Oct;2(5):413-42. doi: 10.1177/2050640614547068.

[Gimeno-García AZ](#), [Quintero E](#), Colonoscopy appropriateness: Really needed or a waste of time?, [World J Gastrointest Endosc](#). 2015 Feb 16;7(2):94-101. doi: 10.4253/wjge.v7.i2.94.

Goddard AF1, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1309-16. doi: 10.1136/gut.2010.228874. Epub 2011 May 11.

Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng K, Marshall T. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. *BMC Med*. 2009 Apr 17;7:17. doi: 10.1186/1741-7015-7-17.

Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005 Aug 22;93(4):399-405.

Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng KK, Marshall T. The importance of anaemia in diagnosing colorectal cancer: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):323-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604165. Epub 2008 Jan 22.

Halligan S, Dadswell E, Wooldrage K, Wardle J, von Wagner C, Lilford R, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials). *Health Technol Assess* 2015;19(54).

Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem*. 2010 May;47(Pt 3):259-63. doi: 10.1258/acb.2009.009061. Epub 2009 Sep 9.

[Juillerat P](#), [Peytremann-Bridevaux I](#), [Vader JP](#), [Arditi C](#), [Schussel  Filliettaz S](#), [Dubois RW](#), [Gonvers JJ](#), [Froehlich F](#), [Burnand B](#), [Pittet V](#), Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, and analysis of complications. *Endoscopy*. 2009 Mar;41(3):240-6. doi: 10.1055/s-0028-1119643.

Kim SJ, Ha SY, Choi BM, Lee MY, Jin JY, Yeom SJ, Kim TW, Kim YM, Lee K. The prevalence and clinical characteristics of cancer among anemia patients treated at an outpatient clinic. *Blood Res*. 2013 Mar;48(1):46-50. doi: 10.5045/br.2013.48.1.46. Epub 2013 Mar 25.

Ko CW et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (2):166-73.

Kok L, Elias SG, Witteman BJM, Goedhard JG, Muris JWM, Moons KGM and de Wit NK, Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fecal Calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease in Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study, June 2012 vol. 58 no. 6 989-998, *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 5.

Laghi A. Computed tomography colonography in 2014: An update on technique and

indications, *World Journal of Gastroenterology*, 2014 Dec 7; 20 (45): 16858–16867.

Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006 Jul;15(3):267-71.

Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Prevalence of polyps greater than 9 mm in a consortium of diverse clinical practice settings in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;3(8):798-805.

Lieberman DA, de Garmo PL, Fleischer DE, Eisen GM, Chan BK, Helfand M. Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2000 Jun;51(6):647-51.

Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, and Lehmann FS. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 5.

Marcosignori M, Lorenzini I, Tomarelli LM, Benedetti A, Gabrielli B, Pomponio G, Inappropriatezza prescrittiva delle colonscopie: un audit clinico. *Evidence* 2012; 4(8):e1000030.

Metcalf JV, Smith J, Jones R, Record CO. Incidence and causes of rectal bleeding in general practice as detected by colonoscopy. *Br J Gen Pract*. 1996 Mar;46(404):161-4.

Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Sep;48(9):1048-54. doi: 10.3109/00365521.2013.816771. Epub 2013 Jul 24.

Pickhardt PJ, Kim DH, Colorectal Cancer Screening With CT Colonography: Key Concepts Regarding Polyp Prevalence, Size, Histology, Morphology, and Natural History, *AJR*:193, July 2009.

Plumb et al. Use of CT colonography in the English Bowel Cancer Screening Programme, *Gut* 2014. 63(6):964-973.

Rutter CM et al. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(2):289-96.

Shapley M, Jordan JL and Jordan KP. Positive predictive values of  $\geq 5\%$  in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract*. 2010 Sep 1; 60(578): e366–e377.

Singh H et al. Predictors of serious complications associated with lower gastrointestinal endoscopy in a major city-wide health region. *Can J Gastroenterology* 2010; 24(7).

Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, De Haan MC, Dumonceau JM, Ferlitsch M, Halligan S, Helbren E, Hellstrom M, Kuipers EJ, Lefere P, Mang T, Neri E, Petruzzello L, Plumb A, Regge D, Taylor SA, Hassan C, Laghi A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline, Endoscopy. 2014 Oct;46(10):897-915. doi: 10.1055/s-0034-1378092. Epub 2014 Sep 30.

Stephens MR, Hopper AN, White SR, Jugool S, Stratford R, Lewis WG, Allison MC. Colonoscopy first for iron-deficiency anaemia: a Numbers Needed to Investigate approach. QJM. 2006 Jun;99(6):389-95. Epub 2006 May 8.

Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15.

von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):803-13. Epub 2007 Feb 23.

Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Jan 28;9:21-9. doi: 10.2147/CEG.S51902. eCollection 2016.

Warren JL et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. Ann Intern Med. 2009; 150(12):849-57.

Zafar HM et al. Adverse events Following Computed Tomographic Colonography compared to Optical Colonoscopy in the Elderly. Prev Med Rep 2014; 1:3-8.