

Prevenzione secondaria del carcinoma coloretale condotta dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) nella Provincia di Latina. Risultati preliminari

Secondary prevention of colorectal cancer conducted by the Italian League for the Fight against Cancer in the Province of Latina, Italy. Preliminary results

Nicola Sinnona*, Alberto Pacchiarotti*, Alessandro Rossi*, Alfredo Cecconi** Francesco Angelini*

* Sezione Provinciale di Latina, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Latina, Italia

** Commissariato Regionale del Lazio, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, Italia

Riassunto

Il carcinoma del colon-retto resta uno tra i “big-killers” del mondo occidentale. Nonostante i significativi progressi compiuti dalle tecniche chirurgiche e radioterapiche, nonché dalla chemioterapia sia per la fase adiuvante che nella malattia avanzata, molti pazienti cui viene posta la diagnosi oltre lo stadio I tuttora muoiono a causa del recidivare o del progredire della malattia. La prevenzione secondaria resta pertanto uno strumento critico nel ridurre la mortalità per questa neoplasia. La sezione provinciale della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) di Latina ha attuato tra il 2000 ed il 2007 una campagna di *screening* per questa patologia, invitando i familiari di I grado di pazienti operati di carcinoma coloretale a sottoporsi ad una colonscopia. Nei 501 esaminati abbiamo rilevato 98 adenomi (19,5%) e 18 carcinomi (3,5%) per un totale di 116 casi di neoplasia (23%). Le lesioni proliferative sono state sottoposte a biopsia e, quando possibile, ad asportazione endoscopica. Non si sono osservate complicanze legate alla metodica. I nostri dati sono in accordo con quelli della letteratura e

Summary

Colorectal cancer is one of the “big killers” of the western world. Despite the significant progress seen in surgical and radiotherapeutic techniques, as well as in chemotherapy both in the adjuvant phase and in the advanced stages of disease, still today many patients diagnosed later than the I stage of disease die due to relapse or progression of the disease. Secondary prevention thus remains an important instrument in reducing mortality due to this neoplasm. From 2000 to 2007, the Provincial Section in Latina of the Italian League for the Fight against Cancer (*Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori* = LILT) conducted a screening campaign for this pathology, inviting close relatives of patients operated for colorectal cancer to undergo a colonoscopy. Of the 501 people examined, we found 98 adenomas (19.5%) and 18 carcinomas (3.5%), giving an overall total of 116 cases of neoplasia (23%). Proliferative lesions underwent biopsy and, when possible, endoscopic excision. No complications have been observed following this method. Our data are in line with those in the

Received/Pervenuto 10.12.2007 - Accepted/Acettato 14.1.2008

Address/Indirizzo: Dr. Francesco Angelini, Servizio di Oncologia, LILT Sezione di Latina, c/o Ospedale “S.M. Goretti”, Polo Oncologico “Giorgio Porfiri”, Via Scaravelli, 04100 Latina, Italia - Tel. +39/0773/694124 - E-mail: lilt.latina@fastwebnet.it - angelini.f@libero.it

confermano questo *subset* di popolazione come a rischio per patologia proliferativa del colon e la pancoloscopia come metodica di scelta per la diagnosi ed il trattamento delle lesioni adenomatose. *Eur. J. Oncol.*, 13 (1), 41-46, 2008

Parole chiave: carcinoma coloretale, diagnosi precoce, procedura diagnostica, prevenzione secondaria

literature and confirm that this subset of the population is at risk for proliferative pathologies of the colon, and furthermore confirms that colonoscopy is the method of choice for the diagnosis and treatment of adenomatous lesions. *Eur. J. Oncol.*, 13 (1), 41-46, 2008

Key words: colorectal cancer, early diagnosis, diagnostic procedures, secondary prevention

Introduzione

La prevenzione del carcinoma coloretale trae la sua importanza dalla elevata incidenza di questa malattia che, con il cancro del polmone e quello della mammella, è tra i “*big killers*” nel mondo occidentale.

Tale incidenza continua a crescere, sia in Europa^{1,2} che nei paesi del secondo e terzo mondo³, in modo parallelo ai livelli di benessere progressivamente raggiunti e a un più esteso utilizzo degli esami endoscopici, che ha contribuito ad individuare neoplasie che altrimenti sarebbero rimaste misconosciute.

Infatti, i principali fattori di rischio sono il progressivo e graduale invecchiamento della popolazione, la sedentarietà, l'iperalimentazione e di conseguenza il sovrappeso e l'obesità, oltre al fumo di sigarette^{4,6}.

Nel mondo intero sono circa un milione le persone che ogni anno si ammalano. Negli Stati Uniti sono attesi per il 2007 oltre 153.000 nuovi casi di carcinoma coloretale con più di 52-55.000 decessi^{7,8}.

In Italia ogni anno vengono diagnosticati tra i 30 e i 40 mila nuovi casi di carcinoma coloretale e, nonostante i progressi nella terapia e una maggiore attenzione per una diagnosi precoce abbiano di recente prodotto una diminuzione della mortalità, ancora oggi la metà circa dei pazienti è destinata a decedere a causa di questa malattia.

In provincia di Latina ogni anno si ammalano circa 250 persone (dati del Registro Tumori di Latina), con un tasso di mortalità che colloca la nostra provincia in posizione intermedia rispetto al resto del territorio nazionale (dati anni 1996-2000 del Registro Tumori di Latina^{9,10}).

Un quarto di tutti i carcinomi del colon-retto insorge in categorie di persone con aumentato rischio, legato ad esempio a condizioni ereditarie, come la poliposi adenomatosa familiare e il carcinoma coloretale ereditario (senza poliposi) che rappresentano circa il 6% di tutti i tumori di questa sede¹¹.

Altri soggetti a rischio sono i familiari di primo grado di pazienti con carcinoma coloretale o con diagnosi di adenoma intestinale posta prima dei 60 anni¹²⁻¹⁴. Inoltre, anche i portatori di condizioni infiammatorie intestinali croniche quali la colite ulcerosa o la malattia di Crohn sono considerati categorie a maggior rischio. Infine, una storia personale di carcinoma mammario, dell'endometrio o, ovviamente, del colonretto, costituisce un fattore che incrementa la possibilità di ammalarsi¹⁵⁻¹⁷.

La sezione di Latina della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), già impegnata da anni nella prevenzione primaria attraverso un programma di educazione alimentare, ha promosso alcuni anni or sono una campagna per la prevenzione secondaria dei carcinomi coloretali.

Abbiamo a questo scopo selezionato i familiari di I grado di pazienti operati per carcinoma coloretale, che presentano, come abbiamo appena esposto, un aumentato rischio rispetto alla popolazione generale.

Quale metodica di indagine, tra quelle disponibili (sangue occulto fecale associato o meno a sigmoidoscopia, clisma opaco, colonscopia tradizionale e colonscopia virtuale), abbiamo selezionato la pancoloscopia con endoscopia flessibile che, a tutt'oggi, è ritenuta quella dotata di maggiore specificità e sensibilità.

Pazienti e metodi

Lo studio, cominciato nel gennaio 2000 e tuttora in corso, ha interessato gli abitanti della provincia di Latina, senza limite di età, mediante un reclutamento volontario di soggetti opportunamente informati e sensibilizzati da medici ospedalieri e da quelli di famiglia, a loro volta coinvolti attraverso un contatto diretto da uno o più operatori appartenenti all'*équipe* di lavoro (un oncologo, un endoscopista, un anatomopatologo, una infermiera, alcune volontarie), che hanno esposto i presupposti e le finalità dell'indagine.

Hanno aderito all'invito e si sono prenotati per l'esame 510 soggetti asintomatici, familiari di I grado di pazienti affetti da carcinoma coloretale; di questi 501 si sono presentati all'appuntamento e si sono sottoposti all'indagine di pancolonoscopia (età 28-81 anni, età media 48, M/F = 221/280); 481 hanno completato l'esame. Sono stati esclusi soggetti che si erano già sottoposti a pancolonoscopia nei cinque anni precedenti.

L'endoscopia è stata condotta sempre dagli stessi due operatori (endoscopista con l'ausilio di un'infermiera specializzata) ed effettuata in sedazione cosciente (diazepam, midazolam) nella gran parte dei casi, in sedazione profonda (propofol) in alcuni casi su espressa richiesta.

Ogni paziente è stato edotto dettagliatamente riguardo la metodica, che è stata accettata con sottoscrizione di consenso informato.

Per la preparazione intestinale è stata richiesta una dieta completamente priva di scorie nei 3 giorni che precedono l'esame, seguita dall'assunzione di una soluzione di 4 litri di polietilenglicole (PEG) nelle 24 ore precedenti l'esame stesso.

Durante la metodica, in assenza di controindicazioni alla biopsia (anamnesi negativa per coagulopatie o assunzione in corso di farmaci antiaggreganti-anticoagulanti), sono state effettuate, laddove rilevati, polipectomie endoscopiche per polipi delle dimensioni non superiori ad 1 cm. Per polipi di diametro superiore la polipectomia è stata differita in regime di *day hospital* dopo aver effettuato prove emogeniche e indicatori ematici di coagulazione (PT, PTT, INR). Per le lesioni dubbie di malignità (polipi voluminosi) e per le forme francamente eteroplastiche sono stati effettuati prelievi biotipici non inferiori al numero di 5 per ciascuna lesione.

Non si sono verificate complicanze.

Il materiale biotipico prelevato durante gli esami è stato fissato in formalina tamponata al 10%, descritto macroscopicamente, opportunamente sezionato se necessario, incluso *in toto* in paraffina, allestito in preparati istologici convenzionali e diagnosticato seguendo la terminologia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (polipo iperplastico, adenoma con displasia di basso grado, adenoma con displasia di alto grado, adenocarcinoma).

Risultati

Sono stati diagnosticati 98 adenomi (52F/46M) e 18 adenocarcinomi (10F/8M) del colon su 501 pazienti esaminati (23% di incidenza di patologia proliferativa). Nella Tabella 1 viene illustrata la ripartizione della casistica per anno e per tipo di diagnosi.

La dimensione dei polipi asportati è riassunta nella Tabella 2.

Il 50% dei polipi è stato diagnosticato nel colon prossimale (35% colon destro, 15% colon trasverso),

Tabella 1 - Suddivisione della casistica per anno

Anno	Casi	Adenomi	Carcinomi	Pat. neoplastica
2000	57	14	5	19
2001	87	20	2	22
2002	72	15	4	19
2003	64	11	1	12
2004	56	5	-	5
2005	58	13	1	14
2006	65	7	3	10
2007	42	13	2	15
	501	98 (19,5%)	18 (3,5%)	116 (23%)

Tabella 2 - Distribuzione dei polipi del colon-retto asportati nel corso dello studio (nella Provincia di Latina) in base alle dimensioni

	N.	%
< 5mm	44	44,9
5-10 mm	24	24,5
10-20 mm	15	15,3
20-30 mm	10	10,2
> 30 mm	5	5,1

mentre il rimanente 50% era situato nel colon discendente (10%), nel sigma (25%) e nel retto (15%).

Discussione

Il carcinoma del colon-retto è per incidenza al secondo posto, tra le neoplasie maligne, nei paesi occidentali e, anche se la sopravvivenza sembra tendere verso un progressivo miglioramento¹⁸⁻²⁰, il rapporto mortalità/incidenza tende ad abbassarsi più per un aumento dei nuovi casi incidenti che per una reale diminuzione della mortalità.

Il tasso di guarigione dei pazienti operati in stadio I oscilla tra l'80% ed oltre il 90%. Questa percentuale, come per tutti i tumori, diminuisce con l'avanzare dello stadio alla diagnosi ed è del 65-85% per i pazienti al II stadio, del 40-70% per i pazienti al III stadio ed inferiore al 10-15% per i pazienti in fase metastatica¹¹.

Negli anni recenti l'introduzione di nuovi farmaci, anche di tipo biologico, ed associazioni di farmaci, ha contribuito a ridurre la mortalità per questa malattia migliorando l'efficacia delle terapie precauzionali post-operatorie degli stadi II e III ed ha incrementato la sopravvivenza media dei pazienti in fase avanzata da circa 12 mesi degli anni '80 agli attuali 24 e più mesi²¹⁻²⁷.

Questi risultati sono il frutto di anni di ricerca e di enormi investimenti nella stessa e, oggi, la disponibilità di nuovi e costosissimi farmaci per una patologia così diffusa è tra le cause della scarsa sostenibilità della spesa farmacologica per la cura delle neoplasie da parte degli organismi governativi.

Altresì la ricerca di base ha condotto all'evidenza che la maggior parte dei tumori coloretali segue una via di sviluppo che passa attraverso l'insorgenza e la trasformazione di adenomi intestinali²⁸. La cancerizzazione di queste forme adenomatose richiede un processo biologico della durata a volte di molti anni e ciò, unitamente alla particolare locazione anatomica di questa malattia, rende ideale l'applicazione di forme di prevenzione secondaria.

Sono stati investigati vari metodi per la diagnosi precoce del carcinoma coloretale.

La ricerca del sangue occulto nelle feci è stata oggetto di importanti studi²⁹. Sebbene il test sia scarsamente specifico e dotato di non elevata sensibilità, vi

è una sostanziale evidenza che sia in grado di ridurre il numero di decessi per cancro del colon-retto tra il 15 ed il 30%.

La sigmoidoscopia consente di esaminare e rimuovere eventuali neoformazioni fino a 60 cm circa dall'ano. Praticamente tutti gli studi che hanno esaminato questa metodica hanno dimostrato un incremento della diagnosi di neoplasie coliche in fase precoce e un corrispondente incremento di sopravvivenza rispetto ai casi diagnosticati al di fuori delle campagne di *screening*. Il riscontro di formazioni polipomatose o neoplastiche nel colon distale impone una successiva pancoloscopia in considerazione della possibilità, di oltre il 30%, di rilevare ulteriori neoplasie più prossimalmente. Occorre osservare che circa il 50% delle neoplasie e dei polipi insorgono tuttavia nel colon più proximale e che tale percentuale, come confermato nella nostra esperienza, è maggiore proprio nei soggetti con familiarità di I grado per la malattia.

La sigmoidoscopia viene quindi indicata tra le metodiche di prevenzione per la popolazione a rischio non aumentato, possibilmente in associazione al test del sangue occulto fecale. Infine, la maggior parte degli studi che la riguardano mancano di un appropriato braccio di controllo, il che rende i risultati poco valutabili. I dati dello studio randomizzato sponsorizzato dal National Cancer Institute sulla efficacia della sigmoidoscopia nella prevenzione secondaria sono attesi per il 2008.

La pancoloscopia è l'unica tecnica di prevenzione che consente la diagnosi ed il trattamento delle lesioni pre-neoplastiche del colon-retto; inoltre essa è la via finale comune delle altre metodiche. Sebbene la sua efficacia sia strettamente operatore-dipendente, viene comunque considerata il "*gold standard*" per l'esame della mucosa coloretale.

Numerosi studi hanno evidenziato che circa il 3% dei pazienti senza adenomi distali hanno neoplasie del colon prossimale; inoltre circa la metà dei pazienti con neoplasie avanzate nel colon prossimale non hanno polipi o altre lesioni distali. Così, se la coloscopia come metodo di prevenzione fosse limitata solo ai portatori di lesioni distali, circa la metà delle neoplasie prossimali sarebbe misconosciuta.

Evidente è inoltre la superiorità dell'utilizzo della pancoloscopia rispetto alla ricerca del sangue occulto nelle feci e la sigmoidoscopia³⁰⁻³². Di qui la no-

stra scelta di utilizzare la pancoloscopia quale metodo di indagine.

Circa i soggetti da sottoporre all'indagine, abbiamo voluto arruolare coloro che potevano in qualche modo appartenere ad una categoria a maggiore rischio, nell'intento di scoprire più lesioni neoplastiche rispetto a quelle eventualmente attese nella popolazione generale.

I risultati, analoghi a quelli di una recente esperienza svoltasi a Cagliari³³, confermano, con numeri però più consistenti, l'utilità della pancoloscopia come indagine principe in soggetti asintomatici e parenti di I grado di pazienti già con diagnosi di carcinoma coloretale. Infatti, l'elevata percentuale di esami positivi ha ampiamente giustificato l'utilizzo di un'indagine invasiva e che richiede una preparazione impegnativa.

Inoltre, limitatamente alla nostra indagine, in questa categoria di pazienti la distribuzione dei polipi sembrerebbe differire rispetto a quella della popolazione a rischio medio nella quale la frequenza della localizzazione prossimale non supera il 40%³⁴: ciò sosterebbe ulteriormente l'utilizzo della pancoloscopia.

Ciò non di meno va sottolineato che, seppur nelle particolari condizioni dell'ambiente in cui ci siamo mossi (stretta e diretta collaborazione tra tutti gli operatori, donazione dello strumento endoscopico, gratuità dell'utilizzo degli ambienti sanitari, importante componente professionale costituita da volontari), i costi dell'indagine sono stati estremamente contenuti.

In conclusione, gli aspetti rilevanti di questa esperienza sono l'identificazione del "target", la determinante struttura volontaristica, un impegno economico limitato e risultati estremamente efficaci.

È quindi sconcertante come nei paesi occidentali, a fronte di così cospicui investimenti per la ricerca di nuovi farmaci per la fase avanzata, non corrisponda un pari sforzo per lo sviluppo di efficaci campagne di *screening* del carcinoma coloretale, capaci certamente di ridurre la mortalità.

In ultimo va detto che ai soggetti sottoposti all'indagine è stato raccomandato un "follow-up" in base alle linee guida raccomandate dalla Società Italiana Endoscopia Digestiva (SIED) e dall'Associazione Italiana Gastroenterologi e Endoscopisti Ospedalieri (AIGO), mentre sono restate aperte le

scelte riguardo allo studio di eventuali mutazioni geniche sul tessuto già prelevato e se sottoporre i soggetti in questione a consulenza genetica o ad altri accertamenti con diagnostica per immagini.

Bibliografia

1. Thygesen LC, Gronbaek M, Johansen C. Colorectal cancer in Denmark 1943-1997. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (7): 1232-41.
2. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, *et al.* Incidence of gastrointestinal cancer in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 877-81.
3. Pineros M, Hernandez G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer* 2004; 101 (10): 2285-95.
4. Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (21): 1577-84.
5. Tsubono Y, Otani T, Kobayashi M, *et al.* No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br J Cancer* 2005; 92 (9): 1782-4.
6. Meyskens FL Jr, Szabo E. Diet and cancer: the disconnect between epidemiology and randomized clinical trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (6): 1366-9.
7. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2007. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007pwsecured.pdf>
8. National Center for Health Statistics, Center for Disease Control and Prevention. *US mortality public use data tapes, 1969-2003*. Available at: <http://seer.cancer.gov>
9. Conti EMS, Crespi M, Caperle M, *et al.* Incidenza e mortalità per tumori maligni nella provincia di Latina. Anni 1983-1985. *Notiziario informativo socio-sanitario e dell'Osservatorio Epidemiologico regione Lazio*. 1989, 1-81.
10. AIRT Working Group. *I tumori in Italia – Rapporto 2006: Incidenza Mortalità e Stime*. *Epidemiologia e Prevenzione*, supplemento 1, 2006, 1-147.
11. De Vita V Jr. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2005.
12. Pariente A, Milan C, Lafon J, *et al.* Coloscopic screening in first-degree relatives of patients with "sporadic" colorectal cancer: a case-control study. *The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancer Digestifs (INSERM CRI 9505) Gastroenterology* 1998; 115 (1): 7-12.
13. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002; 51 Suppl 5: 17-20.

14. Guttamacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history-more important than ever. *N Engl J Med* 2004; 351 (22): 2333-6.
15. Ashan H, Neugut AI, Garbowski GC, *et al.* Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 28 (11): 900-5.
16. Fuchs GS, Giovannucci EL, Colditz GA, *et al.* A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New Engl J Med* 1994; 331 (25): 1669-74.
17. Smith RA, von Eschembach AC, Wender R, *et al.* American Cancer Society for guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. Also: update 2001 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001; 51 (1): 38-75.
18. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol* 2005; 16 (6): 981-6.
19. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, *et al.* Colon cancer in France; evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51 (1): 60-4.
20. Ponz De Leon M, Benatti P, Grossi G, *et al.* Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Incidence, mortality, familiarity and survival in the Health Care District of Modena, 1984-2004.
21. E Kapiteijn, CA Marijnen, ID Nagtegaal, *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 638-46.
22. Delaney CP, Lavery IC, Brenner A, *et al.* Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 2002; 236 (2): 203-7.
23. Colquhoun P, Wexner SD, Cohen A. Adjuvant therapy is valuable in the treatment of rectal cancer despite total mesorectal excision. *J Surg Oncol* 2003; 83 (3): 133-9.
24. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudia L, *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2343-51.
25. Ward SE, Kaltenthaler E, Cowan J, *et al.* The clinical and economic benefits of capecitabine and tegafur with uracil in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 95 (1): 27-34.
26. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 515-6.
27. Allegra C, Blanke C, Buejse M, *et al.* End points in advanced colon cancer clinical trials: a review and proposal. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3572-5.
28. Fenoglio CM, Pascal RR. Colorectal adenomas and cancer. Pathologic relationships. *Cancer* 1982; 50: 2601-8.
29. Mandel JS, Church TR, Bond JH, *et al.* The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000; 343 (22): 1603-7.
30. Cheng TI, Wong JM, Hong CF, *et al.* Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002; 101 (10): 685-90.
31. Bampton PA, Sandford JJ, Cole SR, *et al.* Interval faecal occult blood testing in a colonoscopy based screening programme detects additional pathology. *Gut* 2005; 54 (6): 803-6.
32. Moroikawa T, Kato J, Yamaji Y, *et al.* A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 422-8.
33. Scintu F, Canalis C, Capra F, *et al.* Colonoscopic screening in first relatives of patients with sporadic colorectal cancer. *Ann Ital Chir* 2000; 71 (6): 693-9.
34. Winawer SJ, O'Brien MJ, Wayne JD, *et al.* Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 789-95.