

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo XXXI

**Settore Concorsuale: 06/C1**

**Settore Scientifico Disciplinare: MED/18**

**OUTCOMES CLINICI NEI PAZIENTI OPERATI  
PER CARCINOMA COLORETTALE ASSOCIATO A RCU**

**Presentata da: Dott. Nicola Renzi**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof.ssa Annalisa Patrizi**

**Supervisore**

**Prof. Gilberto Poggioli**

**Esame finale anno 2019**



## **INDICE**

### **1. INTRODUZIONE**

**La rettocolite ulcerosa  
Chirurgia della rettocolite ulcerosa**

### **2. SCOPO DELLO STUDIO**

### **3. MATERIALI E METODI**

### **4. RISULTATI**

### **5. DISCUSSIONE**

### **6. CONCLUSIONI**

### **7. BIBLIOGRAFIA**

# OUTCOMES CLINICI NEI PAZIENTI OPERATI PER CARCINOMA COLORETTALE ASSOCIATO A RCU

## 1. INTRODUZIONE

La rettocolite ulcerosa (RCU) ed in generale le malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD) sono associate ad un più elevato rischio di carcinoma coloretale (CCR)<sup>1</sup>. Il rischio di cancro varia considerevolmente secondo i vari studi presenti in letteratura, con l'evidenza assodata che esso aumenta con la durata dell'infiammazione<sup>2,3</sup>; ulteriori importanti fattori di rischio per cancro includono, tra l'altro, l'estensione colica della malattia, la familiarità per CCR e l'associazione con la colangite sclerosante primitiva.

Il presentarsi di CCR associato a malattia infiammatoria cronica intestinale, e in particolare a RCU, si differenzia significativamente dal CCR sporadico: innanzitutto l'età più giovane dei pazienti con diagnosi di tumore; inoltre, mentre nella neoplasia sporadica la displasia è tipicamente preceduta dal polipo adenomatoso, la neoplasia associata ad IBD può essere piatta o polipoide, è spesso multifocale e di difficile identificazione endoscopica<sup>4</sup>. Questi cancri si differenziano inoltre per il diverso pattern genetico-molecolare e meccanismo cancerogenetico coinvolto nella degenerazione neoplastica<sup>5</sup>, determinandone il differente comportamento biologico e verosimilmente l'aggressività.

L'impatto di queste differenze in termini di prognosi sui pazienti è ancora alquanto dibattuto: infatti, mentre molti studi non hanno indicato differenze in termini di sopravvivenza tra individui affetti da neoplasie associate o non associate ad RCU<sup>4,6-8</sup>, altri studi hanno indicato che la presenza di IBD conferisce prognosi peggiore<sup>9,10</sup>.

L'utilizzo inoltre di immunosoppressori come le tiopurine ed i più recenti agenti biologici anti-TNF $\alpha$ , hanno cambiato profondamente la gestione delle IBD negli ultimi anni; i loro effetti sullo sviluppo del cancro non è ancora ben definito, benché recenti evidenze suggeriscano che possano aumentare il rischio di cancro nei pazienti ad essi esposti<sup>11-13</sup>.

In letteratura sono presenti diversi studi riguardanti gli outcomes oncologici nei pazienti affetti da cancro su RCU<sup>6-11</sup>; la maggior parte di questi studi sono raccolte di casistiche che derivano da centri che non possono vantare assodata esperienza nel campo delle malattie infiammatorie croniche

intestinali: ancora pochi sono gli studi effettuati in centri chirurgici ad alto volume di chirurgia coloretale e delle IBD. Al momento attuale infatti, non esiste nessuno studio prospettico per la valutazione degli outcomes clinico-oncologici dei pazienti operati per questa condizione; i restanti studi, condotti mediante indagini retrospettive e spesso su casistiche operatorie non recenti, escludono molti di quei pazienti sottoposti a terapie mediche esclusive dell'era dei biologici.

### **La rettocolite ulcerosa**

La RCU è una patologia cronica e debilitante del colon-retto, caratterizzata da un'inflammatione idiopatica non correlata a infezioni intestinali o all'uso di farmaci antinfiammatori; l'inflammatione interessa tipicamente la superficie mucosa determinando ulcere superficiali, alterazione del pattern vascolare e granulazioni (Fig.1). L'invasione della mucosa e della lamina propria del colon da parte di cellule immunocompetenti può determinare ascessi criptici, ma solitamente non fistole o granulomi (reperti anatomopatologici al contrario tipici della malattia di Crohn). La colite ha un andamento recidivante e remittente, a interessamento costante del retto e a estensione prossimale in maniera continua fino a poter interessare l'intero viscere.

In funzione della sua estensione, la RCU viene definita come *proctite ulcerosa*, *colite sinistra* (o proctosigmoidite), *colite estesa* o *pancolite ulcerosa* se ad essere interessato è tutto il colon sino al cieco (Fig.2). L'incidenza della RCU sta crescendo in tutto il mondo negli ultimi decenni, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, mostrando maggiore incidenza, oltre che rapido incremento, nei paesi occidentali ed industrializzati. Colpisce prevalentemente i giovani con un picco di età attorno ai 20 anni; un ulteriore picco di incidenza è documentato tra i 50 e 60 anni di età.

I pazienti affetti da RCU si presentano tipicamente con diarrea anche ematica, scariche intestinali frequenti e di piccolo volume, associate a dolore addominale, urgenza defecatoria, tenesmo o incontinenza. L'insorgenza è solitamente graduale con sintomi progressivi nelle settimane successive; la severità della malattia varia da forme lievi sino a severe forme associate a sintomi sistemici.

La terapia della colite ulcerosa è in prima battuta medica, a base di antibiotici, steroidi, antinfiammatori intestinali, immunosoppressori o immunomodulatori come i più recenti farmaci biotecnologici (i così detti biologici: anti-TNF- $\alpha$ , anti-interleuchine e anti-integrine).

Le complicanze acute sono la colite fulminante con sviluppo di distensione colica e megacolon tossico, l'emorragia massiva e la perforazione del viscere, che sono indicazioni chirurgiche urgenti

alla colectomia. Le indicazioni chirurgiche differite o d'elezione, comprendono la refrattarietà alla terapia con farmaco-resistenza o steroido-dipendenza e l'insorgenza di displasia o tumore.

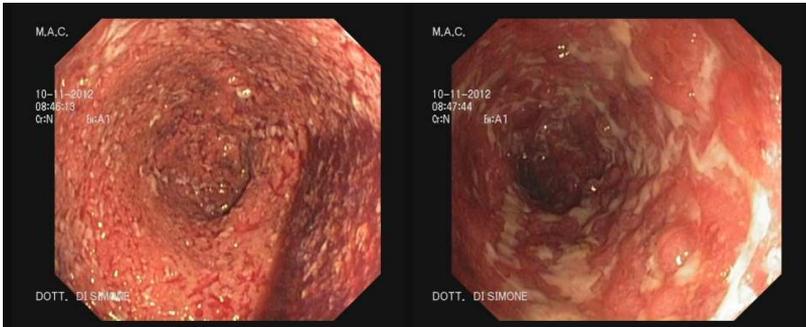


Fig.1  
Quadro endoscopico di colite ulcerosa

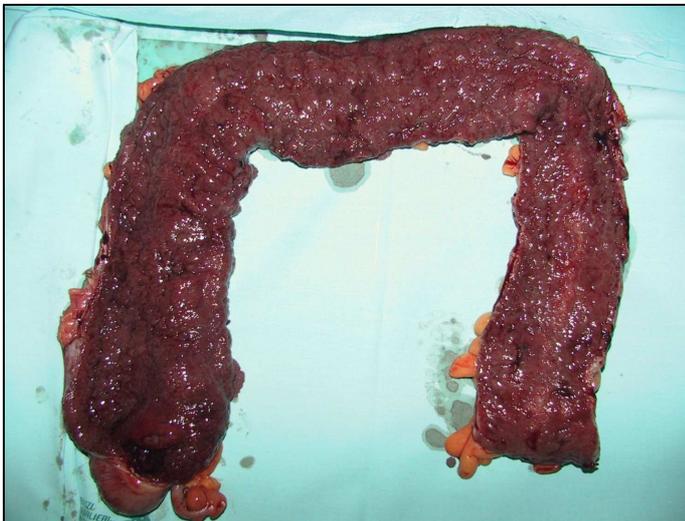


Fig.2  
Quadro di pancolite ulcerosa su pezzo chirurgico di colectomia totale

### Chirurgia della rettocolite ulcerosa

Il trattamento chirurgico di una forma acuta o subacuta di colite, o l'intervento in un paziente particolarmente defedato, consiste in colectomia totale addominale e ileostomia terminale. Tale intervento non prevede il confezionamento di suture ed è la procedura di scelta in pazienti ad alto rischio di complicanza; si rimanda ad un secondo intervento chirurgico, differito di almeno 6-8 mesi, l'asportazione del retto residuo ed il ripristino della continuità intestinale con un'anastomosi ileo-ale su un reservoir fecale ileale (*ileal pouch*) solitamente confezionato a J (*Ileo-Pouch Anal Anastomosis* o IPAA). La chirurgia della colite attiva è pertanto sempre una chirurgia a steps, che

prevede diversi interventi per giungere alla ricanalizzazione intestinale definitiva: *three-stage procedure* o *two-stage-modified procedure*.

Diversa invece è la chirurgia del paziente con diagnosi di displasia o tumore invasivo del colon-retto non associato a colite attiva, oppure del paziente con RCU cronica, ad attività minima e con regime farmacologico contenuto (non terapia biologica, non immunosoppressiva né steroidea ad alte dosi). In questo caso, l'intervento chirurgico previsto è la proctocolectomia totale restaurativa con IPAA in tempo unico (*single-stage procedure*) o più spesso protetta da una stomia di protezione temporanea chiusa in un secondo piccolo intervento di completamento (*two-stage procedure*, Fig.3).

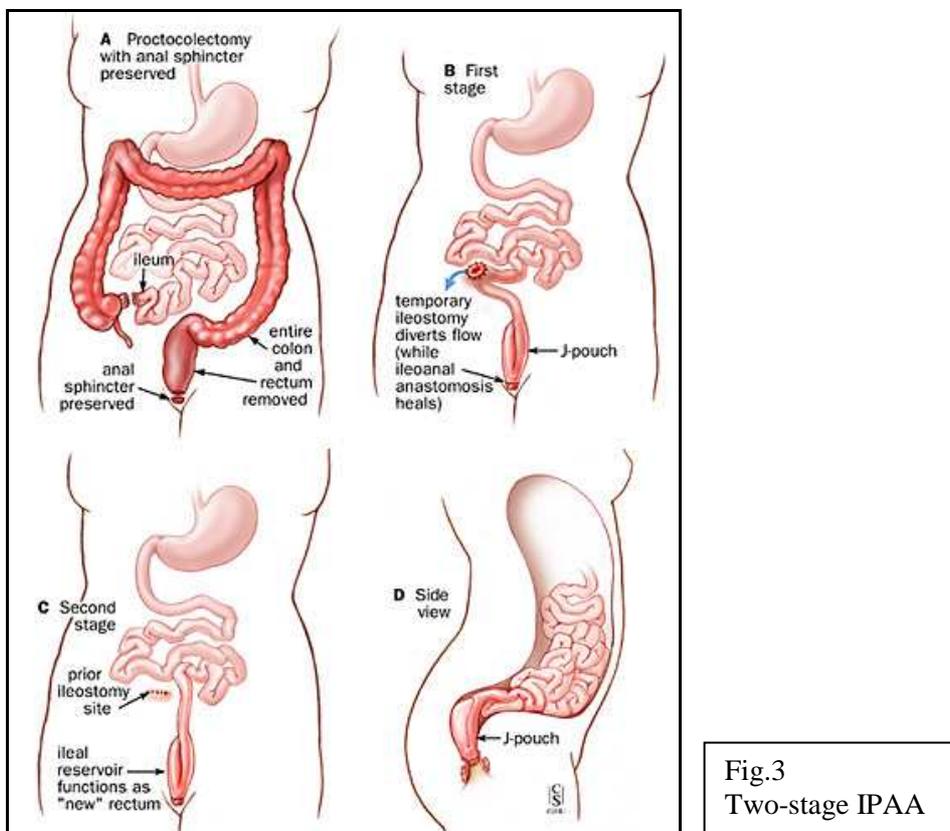


Fig.3  
Two-stage IPAA

Nel paziente anziano che non ha una buona continenza anale di base, nei pazienti in cui le condizioni tecniche non lo permettono, o in chi rifiuta l'intervento di chirurgia restaurativa con IPAA preferendo una stomia permanente, il trattamento chirurgico prevede un unico atto demolitivo: proctocolectomia totale ed ileostomia definitiva.

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del presente studio è dimostrare la sicurezza, l'efficacia e i risultati a medio-lungo termine del trattamento chirurgico del carcinoma coloretale associato a RCU, eseguito in un centro chirurgico specializzato nel trattamento delle IBD.

I risultati oncologici in termini di sopravvivenza globale e soprattutto di sopravvivenza libera da recidiva tumorale, sono misurati su una popolazione che per le caratteristiche di base (infiammazione cronica intestinale) tende a sviluppare il tumore colo-rettale in età più precoce e che per meccanismi genetico-molecolari ancora non ben chiariti, presenta istotipi tumorali notoriamente più aggressivi: tumori mucinosecarnenti (adenocarcinoma mucinoso e a cellule ad anello con castone).

Nell'ambito della chirurgia coloretale in generale e della RCU in particolare, si incontra la problematica della ricanalizzazione intestinale che, in virtù della giovane età dei pazienti affetti, riveste notevole impatto clinico ed emotivo. L'analisi finale di questo studio vuole, infatti, anche definire la fattibilità di una chirurgia restaurativa (IPAA) nei pazienti sottoposti a proctocolectomia totale nella cura oncologica della malattia.

L'obiettivo primario è quindi stato definito come sopravvivenza libera da recidiva neoplastica (disease-free survival) nei pazienti operati; gli outcomes secondari considerati sono rappresentati dalle complicanze chirurgiche (complicanze a breve termine) e lo sviluppo, per i pazienti sottoposti a chirurgia restaurativa, di complicanze della pouch ileale che hanno potuto portare a pouch failure con stomia definitiva (complicanze a lungo termine).

## **3. MATERIALI E METODI**

Nell'U.O. di Chirurgia Generale Prof. Poggioli del Policlinico Sant'Orsola di Bologna vengono gestiti e costantemente aggiornati con raccolta prospettica i dati dei pazienti operati per RCU.

Dal suddetto database sono stati analizzati i pazienti con diagnosi nota o riscontro accidentale di adenocarcinoma associato a RCU sottoposti a intervento chirurgico dal Gennaio 2009 al Gennaio 2018; i pazienti operati tra il Gennaio 2009 e il Dicembre 2014 sono stati individuati in maniera retrospettiva; questi stessi pazienti e tutti i nuovi operati per cancro RCU-relato tra il Gennaio 2015 e Gennaio 2018, sono quindi stati seguiti e analizzati in maniera prospettica, attraverso controlli ambulatoriali di follow up oncologico a cadenza semestrale.

I criteri di inclusione comprendevano:

- diagnosi di RCU nota e istologicamente dimostrata
- adenocarcinoma infiltrante del colon-retto sul pezzo operatorio

I criteri di esclusione comprendevano:

- forme istologicamente diverse dall'adenocarcinoma
- recidiva di carcinoma coloretale
- pazienti affetti da sindromi ereditarie (FAP, HNPCC, sd. di Gardner ecc.)
- chirurgia palliativa o non resettiva (laparotomia esplorativa, bypass intestinali, sola ileostomia derivativa, ecc.)

La raccolta dei dati è avvenuta tramite compilazione di un database informatico (formato *Office Excel*<sup>®</sup>) creato appositamente per lo studio dei pazienti con carcinoma coloretale.

I dati in particolare raccolti sono stati i seguenti:

dati preoperatori

- sesso
- età alla diagnosi di RCU
- estensione e attività della colite all'atto chirurgico
- durata della RCU dalla diagnosi all'intervento oncologico per CCR associato
- anamnesi farmacologica in particolare riferimento all'utilizzo di farmaci biologici
- progressi trattamenti chirurgici sul colon
- età alla diagnosi di tumore
- indicazione chirurgica (cancro, displasia, chir. d'urgenza, mancata risposta della colite alla terapia, altri interventi programmati per motivi non oncologici con successiva diagnosi incidentale di CCR)
- eventuale terapia neoadiuvante

dati intraoperatori e su esame istologico

- localizzazione tumorale (colon destro, colon sinistro o retto)
- caratterizzazione anatomopatologica del tumore, eventuali tumori sincroni
- stadiazione tumorale

dati postchirurgici e follow up

- follow up clinico e strumentale in concerto con i Colleghi Oncologi a cui i pazienti venivano rimandati

Sono stati così inclusi nello studio 58 pazienti che corrispondevano ai criteri di inclusione ed arruolati nei follow up.

#### 4. RISULTATI

Tra il Gennaio 2009 e il Gennaio 2018, nell'U.O. di Chirurgia Generale Prof. Poggioli del Policlinico Sant'Orsola di Bologna, sono stati operati per carcinoma coloretale associato a RCU 58 pazienti, 23 femmine (60.3%) e 35 maschi (39.7%), di età compresa tra i 21 e 75 anni (età media  $49\pm 12$  anni).

La popolazione oggetto di studio è caratterizzata da individui con insorgenza di colite ulcerosa di età molto variabile: range 9-61 anni, con età media alla diagnosi di RCU di  $27\pm 12$  anni.

La caratteristica peculiare è che quasi tutti sono arrivati a intervento chirurgico per carcinoma coloretale dopo una lunga durata di malattia: durata media di colite ulcerosa  $21.5\pm 9.9$  anni.

L'analisi delle caratteristiche cliniche della RCU mette in evidenza che la maggior parte dei pazienti presentava all'intervento un quadro di colite estesa o pancolite (il 44.8% dei pazienti) anche se una discreta quota (22.4%) presentavano colite ulcerosa in remissione clinica ed endoscopica; infatti solo il 15.5% soffriva di colite ad attività severa, mentre di attività moderata o lieve erano il 34.5% e il 27.6% rispettivamente.

Tra i pazienti operati per cancro su RCU, nessuno aveva diagnosi di colangite sclerosante primitiva; 11 dei 58 pazienti ha fatto uso di biologici nella sua storia clinica per una durata media di 18.6 mesi (range 5-36 mesi).

Solo un paziente è stato operato d'urgenza (perforazione intestinale) per RCU la cui diagnosi oncologica è stata fatta accidentalmente sul colon asportato; ben 17 pazienti (29.3%) sono stati sottoposti a proctocolectomia per la sola diagnosi di displasia su RCU (carcinoma invasivo diagnosticato sul pezzo operatorio); pochi (6.9%) infine sono stati operati per indicazioni programmate non oncologiche (2 pazienti per IPAA secondo tempo e altri 2 pazienti per RCU non responsiva alla terapia medica), mentre l'indicazione chirurgica più frequente è stata ovviamente la diagnosi nota di cancro colo-rettale invasivo (36 pazienti su 58, 62.1%).

L'intervento più frequentemente eseguito è stato la proctocolectomia totale e IPAA con loop ileostomy di protezione eseguito in 29 pazienti (50%), seguita dall'intervento di colectomia ed ileostomia terminale (16 casi, 27.6%).

Tab.1 Caratteristiche cliniche e anagrafiche della popolazione

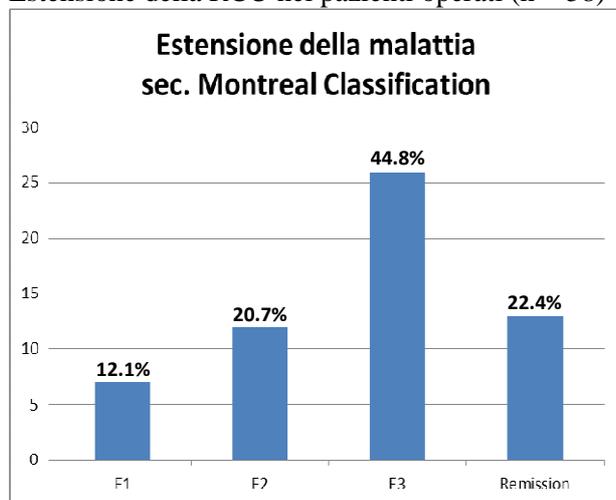
58 pazienti	23 femmine; 35 maschi
Età alla diagnosi di cancro	Media $49\pm 12$ anni (range 21-75)
Età alla diagnosi di RCU	Media $27\pm 12$ anni (range 9-61)
Durata media di RCU alla diagnosi di cancro	$21\pm 9.9$ anni

Tab.2 Tipologia di interventi eseguiti (totale 58 interventi per carcinoma coloretale su RCU)

Colectomia totale e ileostomia terminale	16 pazienti
Proctocolectomia totale e IPAA in tempo unico	29
Proctocolectomia totale e ileostomia definitiva	5
Proctectomia residua e ileostomia definitiva	4
Proctectomia residua e IPAA (II tempo)	2
Resezione segmentaria di colon	2

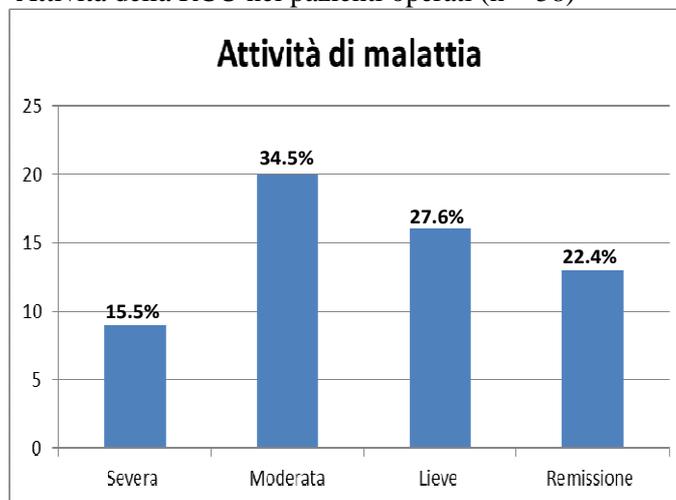
Graf.1

Estensione della RCU nei pazienti operati (n = 58)



Graf.2

Attività della RCU nei pazienti operati (n = 58)



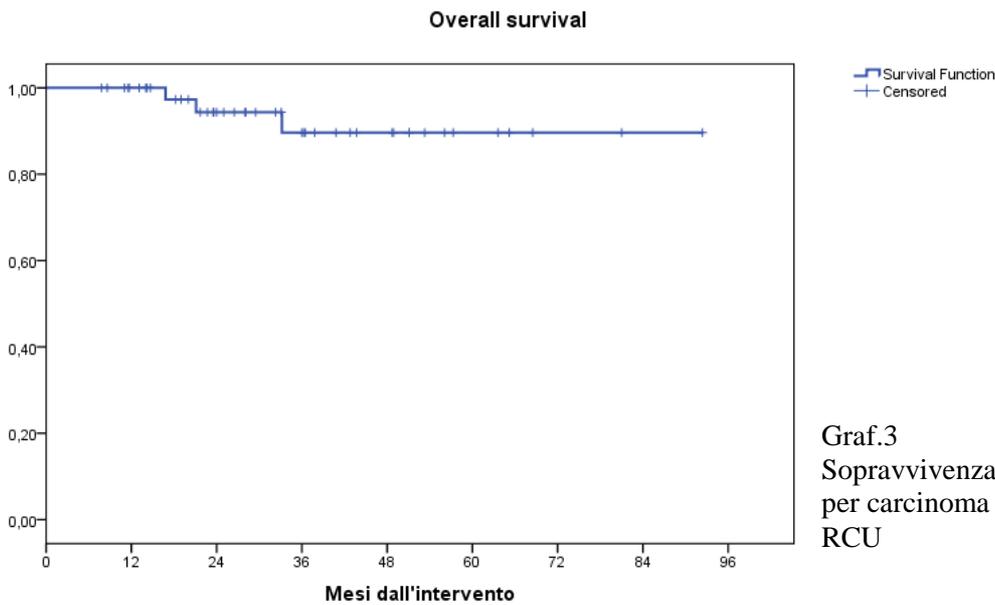
Nei 58 pazienti con tumore del colon-retto, 30 neoplasie (51,7%) erano localizzate a livello anorettale; 18 (31,0%) tumori erano a carico del colon sinistro e 10 (17,3%) del colon destro. Sul colon di 5 pazienti (8,6%) si è documentata la presenza di tumori sincroni (doppio tumore).

L'istologia delle lesioni mostrava una notevole prevalenza di forme mucinose e forme a cellule con castone: nel complesso 24 tumori su 58 (41,4%) erano di natura mucinosecarnente, prevalentemente con grading G2 e G3 (rare le forme ben differenziate, G1).

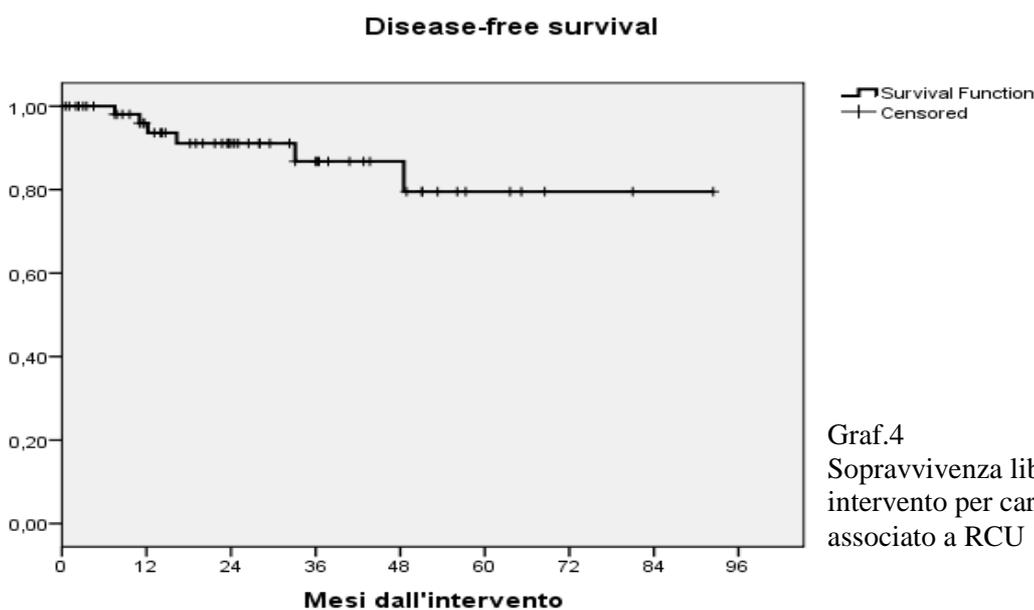
I casi di tumore già metastatizzato all'intervento erano 4 (6,9%): 1 paziente presentava metastasi epatica sincrona, gli altri 3 si sono rivelati, già all'intervento, forme particolarmente avanzate con presenza di carcinosi peritoneale. Le forme non metastatiche, ma con interessamento linfonodale locale (N+) erano 15 (25,9%), mentre le forme precoci in stadio I e II sono state riscontrate nel 67,2% dei pazienti operati per cancro associato a RCU (39 pazienti in totale sui 58 esaminati).

Il follow up di questi pazienti ha ovviamente un ampio range, che va da pochi mesi ad alcuni anni, con una media di 29,8±22 mesi. Nell'ambito di questo periodo di osservazione si sono verificate 6

recidive, 2 puramente locali e 4 locali associate a secondarismi a distanza; il tempo di recidiva medio si è attestato su 21.4 mesi dall'intervento con un minimo di 7.5 ad un massimo di 48.5 mesi. A 5 anni dall'intervento, circa il 20% dei pazienti ha presentato recidiva di neoplasia, con una sopravvivenza globale a 5 anni dall'intervento di oltre il 90% dei pazienti operati di carcinoma coloretale su RCU (vedi curve di sopravvivenza, Graf.3 e Graf.4).

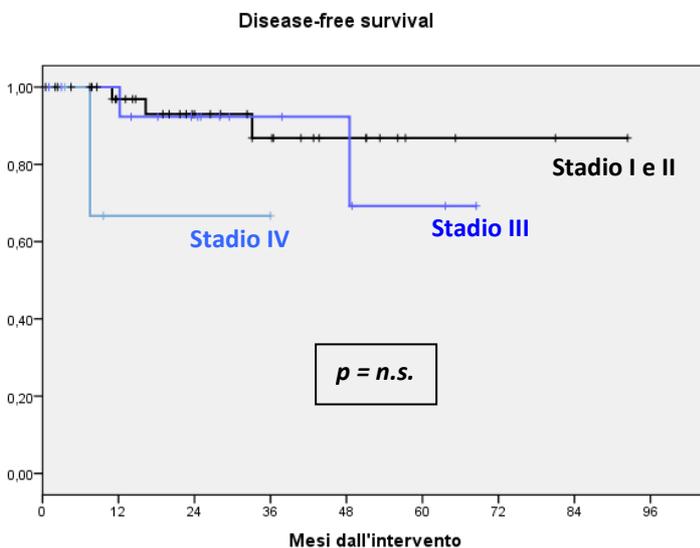


Graf.3  
Sopravvivenza globale dopo intervento per carcinoma coloretale associato a RCU

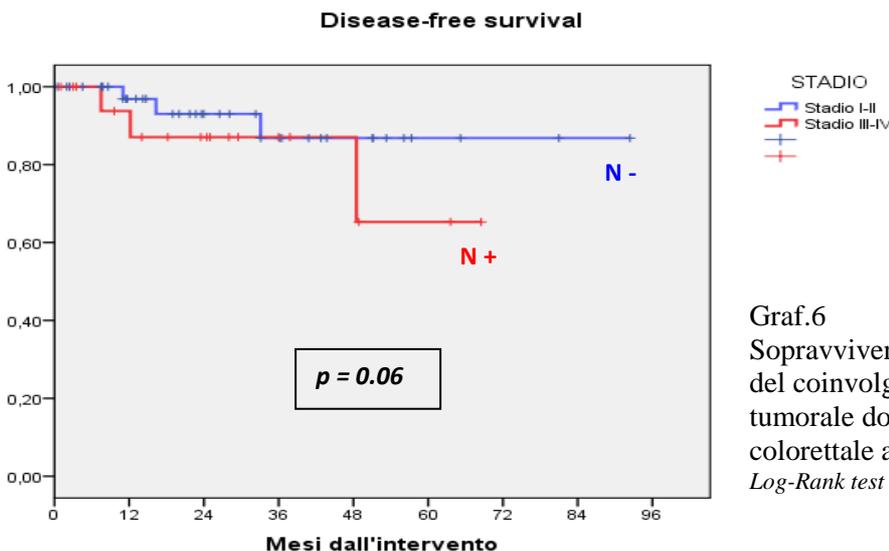


Graf.4  
Sopravvivenza libera da malattia dopo intervento per carcinoma coloretale associato a RCU

L'analisi della sopravvivenza in funzione dello stadio tumorale, mostra chiaramente un andamento peggiore per le forme già avanzate al momento della chirurgia, benché non raggiunga criteri per dimostrarne una significatività statistica. Già nel Graf.5 si vede chiaramente come i pazienti con adenocarcinoma già metastatizzato al momento del trattamento chirurgico (stadio IV) vadano incontro a più elevato rischio di recidiva rispetto ai pazienti in stadio III o addirittura quelli in stadio I e II; nell'analisi comparativa della sopravvivenza libera da recidiva tra i pazienti che non presentano coinvolgimento linfonodale e quelli che lo hanno (vedi Graf.6) il Log-Rank test mostra una tendenziale significatività.



Graf.5  
Sopravvivenza libera da recidiva in funzione dello stadio di malattia tumorale dopo intervento per carcinoma coloretale associato a RCU  
Log-Rank test (Mantel Cox)



Graf.6  
Sopravvivenza libera da recidiva in funzione del coinvolgimento linfonodale di malattia tumorale dopo intervento per carcinoma coloretale associato a RCU  
Log-Rank test (Mantel Cox)

Rare nel complesso le complicanze chirurgiche precoci, che consistevano sostanzialmente in ileo postoperatorio, sanguinamento postoperatorio, infezioni del sito chirurgico e raccolte addominali; ancora più rare le complicanze mediche postoperatorie; in considerazione dei bassi numeri ottenuti non si è proceduto ad analizzare queste variabili. La mortalità postoperatoria (nei 30 giorni successivi all'intervento) è stata nulla.

Nell'analisi del lungo periodo, 38 pazienti su 58 (65.5%) ha goduto del confezionamento di una pouch ileale nel corso della proprio vita: se non nell'intervento oncologico considerato, comunque in uno step chirurgico successivo si è pertanto giunti ad un obiettivo restaurativo nella maggior parte dei pazienti operati. In questi pazienti, le complicanze a lungo termine legate alla pouch si sono registrate in 12 pazienti (su 38 che hanno avuto la pouch, 31.6%) nella maggior parte dei casi (8 su 12, 66.7%) dovute a fatti flogistici: pouchiti o cuffiti. Nel periodo che è stato sino ad ora possibile analizzare, sono documentati solo 2 casi di effettivo "pouch failure": uno in cui si è ritornati alla stomia derivativa e l'altro in cui si è dovuto procedere ad amputare la pouch.

## 5. DISCUSSIONE

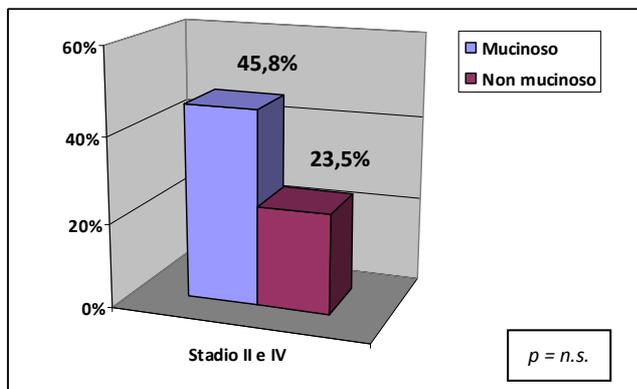
Il carcinoma coloretale si conferma un'importante e temibile complicanza della RCU e ne rappresenta oggi un ben definito fattore di rischio. La prima importante e ormai storica meta-analisi che ha stabilito il rischio di CCR nei pazienti con IBD, mostrava un rischio del 2% dopo 10 anni dalla diagnosi di RCU, 8% a 20 anni e 18% dopo 30 anni dallo sviluppo di colite<sup>2</sup>. In realtà altri studi più recentemente suggeriscono che il tasso di CCR su RCU si stia riducendo<sup>14</sup>.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo del tumore del colon nei pazienti affetti da RCU sono rappresentati principalmente dalla coesistenza di colangite sclerosante primitiva, estensione di malattia infiammatoria colica, la durata di malattia infiammatoria, l'anamnesi familiare per CCR e lesioni stenose, polipose e displastiche del colon stesso<sup>15</sup>. Curiosamente, nella nostra casistica, nessuno dei pazienti è affetto da colangite sclerosante. Come individuato nell'analisi della malattia infiammatoria dei pazienti operati, la maggior parte dei pazienti operati mostra forme estese di colite ulcerosa con oltre il 65% dei pazienti con interessamento del colon sinistro o estensioni più prossimali (44.8% RCU estesa prossimalmente la flessura splenica). Da non tralasciare, comunque, il fatto che il 22.4% dei pazienti operati era in remissione clinico-endoscopica di malattia e più della metà dei pazienti aveva attività di malattia da lieve a moderata (27.6% e 34.5% rispettivamente); nonostante l'infiammazione attiva rappresenti essa stessa un fattore promuovente il cancro ed un

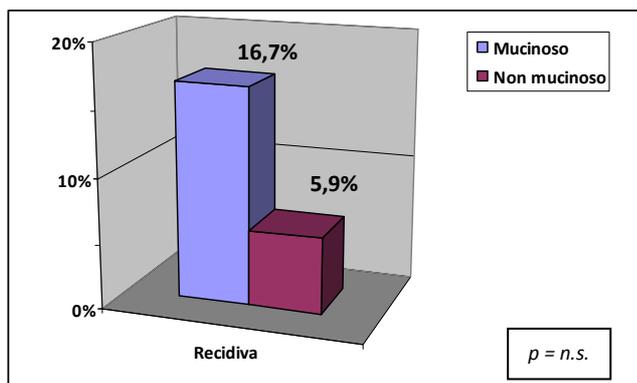
ulteriore riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo di tumore<sup>15</sup>, solo 9 dei 58 pazienti operati (il 15.5% del totale) mostrava attività severa di malattia all'intervento.

La *long standing disease* colica è in questa casistica molto evidente: quasi tutti i pazienti erano affetti da RCU da almeno 10 anni e la durata media di malattia prima della diagnosi di tumore era di 21.5 anni. Nonostante il lungo tempo necessario alla flogosi per degenerare in cancro però, l'incidenza del tumore del colon associato a RCU avviene in età precoce rispetto al CCR sporadico; ciò dipendente del fatto che la rettocolite ulcerosa insorge prevalentemente nelle prime decadi di vita, nella nostra popolazione di studio a un'età media di 27 anni.

Caratteristica peculiare del carcinoma coloretale associato a RCU è la particolare frequenza con cui si ritrovano le forme mucinose o a cellule ad anello con castone; ben il 41.4% degli adenocarcinomi operati nei nostri pazienti affetti da RCU (24 pazienti sul totale di 58) appartengono a questa classe istologica, istotipi peraltro noti per la loro maggiore aggressività biologica e resistenza alle terapie oncologiche. La correlazione tra i pazienti affetti da queste forme istologiche e gli stadi più avanzati di malattia è peraltro chiara: come mostrato in Graf.7, ben il 45.8% dei pazienti con adenocarcinoma mucinoso (11 pazienti su 24) viene operato in stadio tumorale già avanzato (stadio III e IV), mentre solo il 23.5% dei tumori non mucinosi (8 pazienti su 34) viene operato in stadio avanzato.



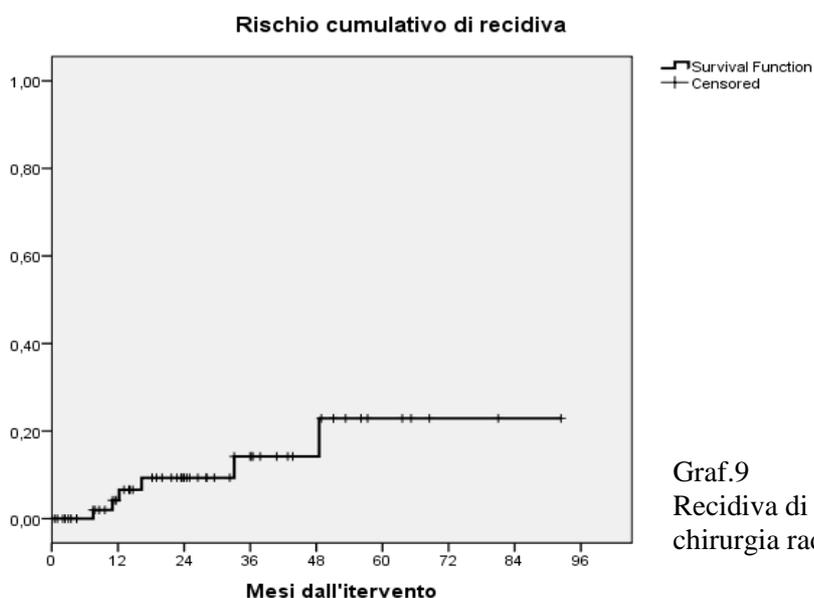
Graf.7  
Percentuale di pazienti operati in stadi tumorali avanzati in funzione dell'istotipo tumorale



Graf.8  
Percentuale di pazienti con recidiva di neoplasia in funzione dell'istotipo tumorale

Benché i piccoli numeri non ci permettano di verificare una significatività statistica, una tendenziale correlazione è evidente anche con la recidiva di malattia tumorale (Graf.8); entrambe le condizioni sottendono ovviamente outcomes oncologici peggiori, prevedendo peggiori risultati per i pazienti affetti da forme mucinosecernenti di neoplasia che giungono evidentemente all'intervento con diagnosi più tardive e forme localmente più avanzate.

Dai risultati descritti, gli outcomes oncologici nei pazienti operati di CCR su RCU appaiono buoni, considerando l'elevata sopravvivenza a 5 anni dall'intervento ed il basso tasso di recidiva tumorale nel tempo. Nel Graf.9 viene visualizzato il rischio cumulativo di recidiva tumorale, la cui curva tende ad appiattirsi dopo il quarto anno, stabilizzandosi in un rischio del 20%; oltre tale periodo la curva rimane piatta, essendosi verificata la più lontana recidiva registrata nel nostro studio a 4 anni dall'intervento.



Graf.9  
Recidiva di adenocarcinoma associato a RCU dopo  
chirurgia radicalizzante

I pazienti ricanalizzati rappresentano la maggior parte dei tumori operati (65,5%), indice di una particolare attenzione ed esperienza nella chirurgia delle IBD con buona pratica e conoscenza nella chirurgia restaurativa della RCU. Nonostante alcuni pazienti vengano operati in età in avanzata, nei quali non si propone di principio l'intervento restaurativo con pouch ileale (piuttosto la stomia definitiva) e nonostante alcuni pazienti con malattia avanzata non abbiano potuto completare il ciclo chirurgico che giunge alla ricanalizzazione, ben 38 dei 58 pazienti è stato sottoposto nella sua vita ad IPAA. Alcuni pazienti peraltro, in funzione del più ridotto follow up, non sono ancora giunti al secondo step chirurgico restaurativo; ne deriva pertanto, che il dato di quasi 2 pazienti ricanalizzati

su 3, rimane sicuramente sottostimato ed in aggiornamento. D'altra parte, anche il contenuto numero delle pouch abbattute o defunzionalizzate con ileostomia derivativa è indicativo di una buona qualità di vita dei pazienti operati di carcinoma coloretale associato a RCU e portatori di IPAA.

## 6. CONCLUSIONI

La chirurgia oncologica delle IBD richiede esperienza per generare outcomes soddisfacenti. Rimane ancora da stabilire se la presenza di RCU determini effettivamente prognosi peggiori nei pazienti con CCR associato a IBD rispetto alle forme sporadiche<sup>16,17</sup>, ma è certamente da sottolineare come, nei centri con assodata esperienza nella chirurgia e gestione delle IBD, tali presunte differenze negli outcomes oncologici conseguiti tenda a ridursi al minimo.

La fattibilità e sicurezza della chirurgia restaurativa nel cancro coloretale associato a RCU è ampiamente dimostrata e rappresenta oggi la consueta pratica clinica nei centri specializzati.

Rimane di fondamentale importanza pertanto, che questo tipo di malati sia gestito ed operato in centri di riferimento delle IBD e con alto volume di chirurgia della RCU.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Johnson et al. *Meta-analyses of colorectal cancer risk factors*. Cancer Causes Control 2013; 24:1207-1222.
2. Eaden et al. *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut 2001; 48:526-535
3. Canavan et al. *Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol 2006; 23:1097-1104
4. Kiran et al. *Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience*. Ann Surg 2010; 252:330-335
5. Matkowskyj et al. *Dysplastic lesions in inflammatory bowel disease: molecular pathogenesis to morphology*. Arch Pathol Lab Med 2013; 137:338-350
6. Delaunoy et al. *Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:335-342

7. Reynolds et al. *A meta-analysis of clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis 2017; 32:443-451
8. Ali et al. *Clinical features, treatment and survival of patients with colorectal cancer with or without inflammatory bowel disease.* Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:584-589 e 1-2
9. Jensen et al. *Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study.* Am J Gastroenterol 2006; 101:1283-1287
10. Ording et al. *Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a nationwide population-based cohort study.* Inflamm Bowel Dis 2013; 19:800-805
11. Beaugerie et al. *Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease.* Gastroenterology 2013; 145:166-175
12. Jess et al. *Changes in clinical characteristics, course and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark.* Inflamm Bowel Dis 2007; 13:481-489
13. Askling et al. *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20:119-130
14. Costano-Milla et al. *Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis.* Aliment Pharmacol Ther 2014; 39:645-659
15. Beaugerie et al. *Cancer complicating inflammatory bowel disease.* N Engl J Med 2015; 372:1441-52
16. Hrabe et al. *A matched case-control study of IBD-associated colorectal cancer: IBD portends worse outcome.* J Surg Oncol 2014; 109:117-121
17. Gearhart et al. *Outcome from IBD-associated and non-IBD-associated colorectal cancer: a surveillance epidemiology and end results medicare study.* Dis Colon Rectum 2012; 55:270-277