



GESTIONE

15

di un Servizio di Endoscopia Digestiva

Il libro bianco dell'endoscopista
F. Cosentino, G. Battaglia, E. Ricci

Il follow-up in oncologia

*Vincenzo Casale, Daniela Assisi, Antonio Grassi,
Rocco Lapenta, Vittoria Stigliano*



il libro bianco dell'endoscopista

PROGETTARE, REALIZZARE

ORGANIZZARE e

GESTIRE

**un Servizio
di Endoscopia Digestiva**

Felice Cosentino
Giorgio Battaglia
Enrico Ricci

Il follow-up in oncologia

*Vincenzo Casale, Daniela Assisi, Antonio Grassi,
Rocco Lapenta, Vittoria Stigliano*





© 2004 AREA QUALITÀ® S.r.l.
Editore certificato ISO 9001:2000
Via Comelico, 3 - 20135 MILANO
E-mail: info@areaqualita.com
Tutti i diritti riservati

Questo fascicolo è stato stampato dalla tipografia
Vigrafica di Monza nel mese di settembre 2004
Impaginazione: Area Qualità - Maurizio Duranti

in questo **fascicolo**
di **GESTIONE** **15**



Il follow-up in oncologia

Vincenzo Casale, Daniela Assisi, Antonio Grassi,
Rocco Lapenta, Vittoria Stigliano

Introduzione	7
Definizione e obiettivi del follow-up	7
Significato del follow-up in oncologia	8
Bibliografia	8
La patologia esofagea	9
Il cancro trattato	9
L'esofago di Barrett	9
Bibliografia	11
La patologia gastrica	12
Il cancro trattato	12
La malattia di Menetrière	12
L'anemia perniciosa	12
Gli adenomi	12
Il moncone gastrico	12
La Gastrite Cronica Atrofica (CAG)	13
Bibliografia	14

in questo *fascicolo*

di **GESTIONE** 

La patologia del colon-retto	15
Adenomi sporadici del colon-retto	15
Malattie infiammatorie croniche dell'intestino	16
Resecati per cancro del colon-retto	17
Cancro colon-rettale ereditario	18
I tumori ereditari del colon non poliposi (HNPCC)	18
La Poliposi Familiare Adenomatosa (FAP)	18
Linee guida per la gestione dei familiari a rischio FAP	19
Linee guida per il follow-up dei pazienti FAP	19
Bibliografia	21

Il follow-up in oncologia

Vincenzo Casale, Daniela Assisi, Antonio Grassi,
Rocco Lapenta, Vittoria Stigliano

U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE E OBIETTIVI DEL FOLLOW-UP

Per **follow-up** si intende l'insieme degli atti medici tesi al controllo sia del paziente affetto da una patologia cronica suscettibile di periodi di remissione e/o progressione, sia di quello portatore di lesioni a rischio.

La **finalità del follow-up**, in caso di una noxa patologica sottoposta a trattamento, è quella di identificare precocemente i segni e/o i sintomi della "ripresa della malattia"; in campo preventivo è invece quello di controllare gli individui portatori di lesioni o condizioni a rischio prima che la malattia si manifesti in maniera conclamata.

Per **atti medici** si intendono tutte le procedure cliniche idonee per il monitoraggio nel tempo della malattia e per la valutazione della prognosi, al fine di porre in atto le strategie terapeutiche necessarie.

La **gestione del paziente** prevede l'intervento di più figure professionali che condividono lo stesso percorso diagnostico-terapeutico e si basa su dati clinico-anamnestici, sui parametri ematochimici e sulle indagini invasive. Tale strategia va condivisa dal paziente che deve dare il suo consenso.

Partendo da questi presupposti si intuisce che i soggetti da inserire nei programmi di follow-up debbano essere portatori di malattie di grosso impatto sociale, per le quali la classe medica abbia a disposizione metodologie atte all'individuazione di segni della ripresa di malattia o del "viraggio" delle lesioni o condizioni a rischio prima che il quadro clinico sia conclamato. Ciò presuppone la messa a punto di protocolli d'intervento condivisibili dalla comunità scientifica e adeguati alle conoscenze del momento. Tale atteggiamento deve tener presente sia la tutela della salute del paziente che il contenimento della spesa sanitaria.

SIGNIFICATO DEL FOLLOW-UP IN ONCOLOGIA

La patologia neoplastica risponde pienamente a quanto sopra affermato per cui il follow-up del paziente oncologico è ampiamente giustificato.

In caso di paziente già sottoposto a terapie oncologiche il follow-up si propone come lo strumento adatto ad anticipare la diagnosi di recidiva.

Il paziente deve essere quindi mantenuto in una situazione di "costante allarme", nel rispetto della qualità di vita. Per tale motivo è di primaria importanza stabilire un rapporto di fiducia tra l'equipe medica, il paziente ed i suoi familiari ed ottenere il consenso informato all'esecuzione del follow-up.

La gestione di tali pazienti è multidisciplinare e vede coinvolti oncologi medici, chirurghi, radioterapisti, patologi, psicologi e specialisti dell'organo coinvolto. Presupposto imprescindibile è quello della selezione dei pazienti, che debbono rispondere a precisi parametri quali la quantificazione del rischio di ricaduta, l'aspettativa di vita congrua, la possibilità di una diagnosi in fase presintomatica, la certezza di poter intervenire con terapie efficaci, la facilità di accesso alla struttura.

Nel caso di patologie per le quali sono giustificate le campagne di screening il follow-up si impone nel controllo degli individui a rischio, cioè soggetti portatori di lesioni o condizioni precancerose.

- Per **lesioni preneoplastiche** si intendono le alterazioni istopatologiche che in maniera statisticamente significativa si trasformano in cancro.
- Per **condizioni a rischio** si intendono i quadri clinici associati, in maniera statisticamente significativa, ad un aumentato rischio di cancro.

Anche in questo caso la selezione dei pazienti deve essere rigorosa; l'incidenza della patologia deve essere alta, ci deve essere la possibilità di rimuovere o controllare nel tempo le lesioni precancerose ed è necessario poter monitorare i pazienti portatori di condizioni a rischio. Infine è indispensabile la condivisione degli interventi da parte del paziente.

Le metodologie di intervento devono essere ben accettate dai pazienti e l'algoritmo delle procedure deve essere conosciuto ed applicato correttamente dal medico.

È a tutti noto come l'endoscopia digestiva sia entrata a pieno diritto in tutte le fasi della gestione del paziente oncologico: dalla prevenzione alla ricerca. È chiaro quindi il suo ruolo imprescindibile nel follow-up sia del paziente trattato, che nella sorveglianza dei soggetti a rischio di sviluppare cancro.

Il presente lavoro intende prendere in esame tutte quelle situazioni in cui si può intervenire, con metodologie endoscopiche, nel follow-up multidisciplinare del paziente oncologico di interesse gastroenterologico.

Tratteremo quindi di seguito, in maniera sintetica, le strategie da seguire da parte degli endoscopisti per l'esofago, lo stomaco ed il grosso intestino, sulla base della nostra esperienza ultratrentennale maturata presso un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) ad indirizzo oncologico e dalle evidenze della letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Casale V. Atti del Corso SIED Napoli, 23-24 Novembre 1996.
2. Casale V. Commissione Oncologica Società Italiana di Endoscopia Digestiva. L'endoscopia nella patologia oncologica dell'apparato gastroenterico. Edizione EMME, Milano 2000.
3. Santi L. Il follow-up in oncologia. Trends in experimental and clinical medicine forum 6.4 (suppl.4) 1996.

LA PATOLOGIA ESOFAGEA

Le patologie esofagee da prendere in considerazione per il follow-up endoscopico in campo oncologico sono:

- il cancro trattato
- l'esofago di Barrett.

IL CANCRO TRATTATO

Per ciò che riguarda il cancro dell'esofago bisogna ricordare che a tutt'oggi questo rappresenta una neoplasia a prognosi infausta la cui sopravvivenza a 5 anni, nei paesi occidentali, è inferiore al 10%.

Ciò dipende dal fatto che per tale tipo di neoplasia non sono giustificate campagne di screening vista la sua bassa incidenza, per cui il rapporto costo beneficio risulta negativo. La sintomatologia d'altra parte, nella fase iniziale della malattia, può per molti anni essere silente ed aspecifica e quando si manifesta con la disfagia, la diagnosi è quasi sempre posta tardivamente. L'unica raccomandazione che quindi è possibile fare, oltre a quella di porre attenzione ai fattori di rischio ambientale e alimentari, è di **effettuare sempre uno studio accurato della mucosa esofagea in caso di esami endoscopici del tratto superiore del tubo digerente eseguiti anche per altre indicazioni**, al fine di diagnosticare la lesione precancerosa o un cancro in fase iniziale e quindi suscettibile di intervento chirurgico definitivo.

È intuitivo perciò che il follow-up non è programmabile in caso di tumori dell'esofago quando il trattamento oncologico non assicura una lunga aspettativa di vita.

Chiaramente il paziente, in questi casi, andrà seguito in base alla sintomatologia che presenta.

L'ESOFAGO DI BARRETT

Nel 70-75% dei casi le neoplasie dell'esofago sono rappresentate da carcinomi spinocellulari, mentre nel rimanente 25-30% dei casi si tratta di adenocarcinomi che insorgono nel tratto distale su esofago di Barrett.

L'esofago di Barrett è una condizione precancerosa rappresentata dalla sostituzione dell'epite-

lio squamoso stratificato, che normalmente ricopre l'esofago distale, con epitelio colonnare. Ciò si verifica per l'insulto del reflusso gastroesofageo cronico che provoca processi flogistici a carico soprattutto dell'esofago terminale.

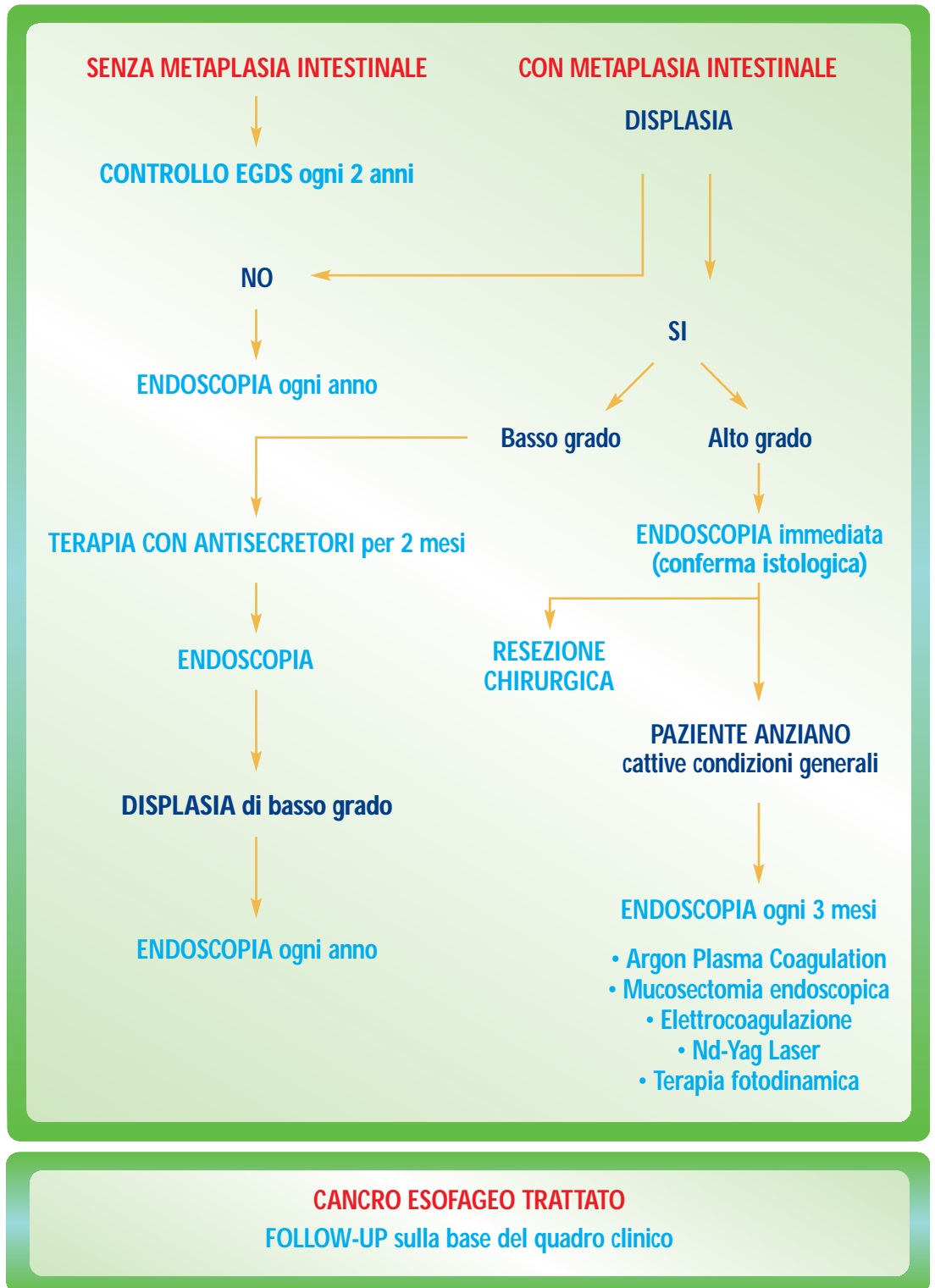
L'epitelio colonnare modificato è una forma di metaplasia intestinale incompleta (specializzata) che presenta un danno a livello del DNA e che comporta un alto rischio di trasformazione in adenocarcinoma.

Infatti la percentuale di trasformazione neoplastica in questi casi è 30-60 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Se la metaplasia intestinale specializzata è >3 cm in altezza, si ha un Long-Segment Barrett (LSB) associato di solito ad una MRGE di grado severo; se invece il tratto interessato da metaplasia intestinale è <3 cm si ha lo Short-Segment Barrett (SSB). Sebbene non sia chiaro se le due condizioni abbiano lo stesso rischio di trasformazione neoplastica si applica il medesimo protocollo di follow-up. Nei pazienti con esofago di Barrett è necessario eseguire un controllo endoscopico periodico con campionamento biptico.

Il follow-up è teso a sorprendere aree di displasia o di cancro iniziale e deve iniziare dopo un adeguato trattamento medico, per evitare errori nell'interpretazione della displasia dovuti alla presenza di infiammazione.

- Per i pazienti che presentano **assenza di displasia**, il **follow-up endoscopico** è raccomandato **ogni 2 anni**.
- Se la **displasia è presente**, il reperto dovrebbe essere **confermato da un altro patologo**.
- Nei pazienti in cui si conferma la presenza di **displasia di basso grado**, dopo ampio campionamento biptico, il **controllo endoscopico è annuale**.
- Nei pazienti in cui si evidenzia un reperto di **displasia di alto grado**, si deve **ripetere l'esame endoscopico** e il **campionamento biptico** (soprattutto nelle aree con mucosa irregolare) per ricercare eventualmente la presenza di trasformazione neoplastica e il **reperto** deve essere **valutato da due diversi patologi**.
- Se si conferma la presenza di **displasia focale di alto grado**, specie nei casi in cui c'è un elevato rischio operatorio, la **sorveglianza endoscopica** deve essere **trimestrale** e si possono metter in atto **terapie alternative**.
- In caso di **displasia multifocale di alto grado** si deve ricorrere all'**intervento chirurgico**, tenendo però sempre presente le condizioni cliniche del paziente.

TAB. 1: FLOW CHART PER LA SORVEGLIANZA DELL'ESOFAGO DI BARRETT
 BIOPSIE NEI 4 QUADRANTI AD INTERVALLI DI 2 CM
 PER TUTTA LA LUNGHEZZA DELLA METAPLASIA



CANCRO ESOFAGEO TRATTATO
 FOLLOW-UP sulla base del quadro clinico

BIBLIOGRAFIA

1. Klimstra DS. Pathological prognostic factors in esophageal carcinoma. *Semin Oncol* 1994;21:425.
2. Savage AP, Baigre RJ, Cobb RA, Ban H, Kettlewell MG. Palliation of malignant dysphagia by laser therapy. *Dis Esophagus* 1995;10:243-6.
3. Panec RJ, Kimmey MB. Endoscopic therapy of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 1997;77:1197-217.
4. Spechler SJ, Goyal RK. Cancer surveillance in Barrett's esophagus: what is the end point? *Gastroenterology* 1994;106(1):275-7.
5. Oberg S, Clark GWB, De Meester TR. Barrett's esophagus: update of pathophysiology and management. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1348-1356.
6. Clark GWB, Ireland AP, Peters JH, Chandrasome P. Short-Segment Barrett's esophagus: a prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *J Gastrointestinal Surg* 1997;1:113-122.

LA PATOLOGIA GASTRICA

Le patologie gastriche che pongono indicazione ad un programma di follow-up per la prevenzione dei tumori sono:

- il cancro trattato
- la malattia di Menetrière
- l'anemia perniciosa
- gli adenomi
- il moncone gastrico dopo resezione per condizione benigna
- la gastrite atrofica.

IL CANCRO TRATTATO

Nel caso della gastrectomia totale per cancro non esiste indicazione al follow-up perchè l'organo viene completamente asportato.

I pazienti sottoposti a *resezione subtotale per tumore gastrico* presentano, nei paesi occidentali, una recidiva pari all' 80% a 5 anni.

In questo caso, anche se non è stato sicuramente dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza, è giustificato un programma endoscopico di follow-up.

Resta quindi opportuno effettuare esami endoscopici e biotici seguendo gli schemi per la Gastrite Cronica Atrofica (CAG), che è pressoché sempre presente nel moncone gastrico; bisogna tener presente che esiste un fattore di rischio aggiuntivo dato dal pregresso tumore. Non ci sono però protocolli di riferimento a riguardo.

LA MALATTIA DI MENETRIÈRE

È una patologia estremamente rara e gli scarsi dati di letteratura sono contrastanti rispetto alla cancerizzazione, per cui non sono codificati precisi protocolli di follow-up.

L'ANEMIA PERNICIOSA

È una condizione trasversale che interessa pazienti con gastrite atrofica e che si può osservare dopo resezione gastrica parziale.

È descritto un aumentato rischio per tumore gastrico, ma questo è considerato comunque basso, per cui non esiste un unanime consenso sulla sorveglianza periodica di questi pazienti.

GLI ADENOMI

La maggioranza dei polipi gastrici è di tipo iperplastico e/o delle ghiandole fundiche, che al contrario degli adenomi, sono privi di significato a rischio oncologico. Gli adenomi infatti sono le uniche lesioni polipoidi a rischio per le quali è giustificato il controllo endoscopico nel tempo. Chiaramente la diagnosi di tale lesione è squisitamente istologica. Gli adenomi hanno un rischio statisticamente significativo di trasformazione maligna che aumenta con l'aumentare delle dimensioni. La loro recidiva dopo asportazione può arrivare al 16% e talora sono sincroni a neoplasia gastrica.

Un paziente cui è stato asportato un adenoma richiede nel follow-up un controllo ad un anno e, se negativo, successivi controlli ogni 3-5 anni.

IL MONCONE GASTRICO

Il moncone gastrico dopo resezione per condizione benigna presenta, alla luce di alcuni studi, un rischio oncologico che va dal 2 all'8% dopo almeno 15 anni dalla chirurgia. Il problema del moncone sembra riconducibile alla presenza di gastrite atrofica, anche se non tutti gli studi sono concordi.

È suggerito dopo 15 anni dall'intervento un controllo endoscopico per valutare la presenza di gastrite atrofica e quindi attuare gli schemi di follow-up per tale lesione.

LA GASTRITE CRONICA ATROFICA (CAG)

È considerata una lesione da sottoporre a follow-up per la prevenzione dei tumori gastrici. Spesso si accompagna alla presenza di metaplasia intestinale (MI), che viene suddivisa in tre tipi. In campo oncologico quella incompleta tipo III è considerata a maggior rischio di trasformazione maligna.

Le raccomandazioni di follow-up riguardano comunque anche la CAG senza metaplasia intestinale e suggeriscono una gastroscopia accompagnata sempre da biopsie ogni 5 anni.

La presenza di displasia nei preparati istologici modifica fortemente il follow-up di questi pazienti, purtroppo la diagnosi di displasia in una CAG può avere sostanziali differenze interpretative sia interobserver che intraobserver,

non vogliamo entrare nell'enorme problema sull'accordo riguardo la sua definizione e classificazione.

Se la displasia è di basso grado si deve eseguire un controllo a 6 mesi per la sua verifica. In caso di displasia di alto grado si raccomanda di far confermare da altro anatomopatologo la diagnosi e comunque di eseguire un immediato controllo endoscopico con prelievi più numerosi nella sede della displasia. Se viene confermata la diagnosi si dovrà procedere ad intervento chirurgico.

TAB. 2: LE RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER LE DIVERSE PATOLOGIE

PATOLOGIA	FOLLOW-UP
Moncone gastrico da resezione maligna	Dati non concordi, è consigliabile seguire follow-up come per CAG
Menetrière	Dati scarsi e contrastanti che non consentono di definire un preciso programma di follow-up
Anemia Perniciosa	Dati contrastanti che non consentono di definire un preciso programma di follow-up
Adenomi	Controllo 1 anno dopo l'asportazione, se negativo ogni 3-5 aa
Moncone gastrico da resezione benigna	Controllo 15 aa dopo l'intervento, se negativo follow-up come per la CAG
CAG con/senza metaplasia intestinale e senza displasia	Gastroscopia ogni 5 aa
CAG con/senza metaplasia intestinale e displasia di basso grado	Controllo a 6 mesi
CAG con/senza metaplasia intestinale e displasia di alto grado	Verifica di altro patologo ed immediato controllo endoscopico con trattamento ablativo se dato confermato



BIBLIORAFIA

1. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathologic classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504-509.
2. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P et al. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *WHO Classification of tumors pathology and genetics-tumors of the digestive system*. Lyon 2000.
3. Genta M, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa a practical approach for the perplexed clinicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(suppl 1):43-50.
4. Lauwers GY, Riddel RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999;45:784-90.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
6. Luceva FJ, Calpena R, Medrano J et al. Follow-up of patients resected for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995;60:174.

LA PATOLOGIA DEL COLON-RETTO

Le patologie del colon da prendere in considerazione per il follow-up endoscopico in campo oncologico sono:

- gli adenomi sporadici
- le malattie infiammatorie croniche dell'intestino
- il cancro trattato
- il cancro coloretale ereditario.

ADENOMI SPORADICI DEL COLON-RETTO

Il 90% degli adenocarcinomi del colon-retto insorge su polipi adenomatosi, per i quali la potenzialità di trasformazione in senso neoplastico è data dalla presenza e dalla severità della displasia; da ciò si evince che la metodica più efficace per la prevenzione del carcinoma del colon-retto è la polipectomia endoscopica di tutte le formazioni adenomatose ed il successivo controllo periodico, al fine di rilevare ed

asportare lesioni metacrone.

Il rischio di nuovi adenomi dopo aver ottenuto la condizione di *clean colon* è di circa il 20-30 %. La possibilità di eliminare adenomi metacroni riduce in questi pazienti l'attesa di cancro coloretale sia rispetto ai soggetti ai quali non sono stati asportati adenomi, sia rispetto alla popolazione generale non studiata endoscopicamente. Il rischio di cancro è proporzionale alle dimensioni del polipo asportato; infatti per polipi di dimensioni > di 1 cm è pari al 12% a 30 anni, mentre per adenomi < di 1 cm è sovrapponibile alla popolazione generale. Inoltre il tempo di formazione dell'adenoma e la successiva trasformazione a cancro è di circa 10 anni e questo influenza decisamente gli intervalli di follow-up.

Il principale studio di follow-up dopo polipectomia, è quello del *National Polyp Study*, le cui conclusioni definiscono, nella maggior parte dei pazienti, un intervallo di follow-up a tre anni dopo la prima polipectomia in condizioni di *clean colon*.

Differente sarà il follow-up dei pazienti con adenomi sessili, maggiori di 3 cm.

TAB. 3: SCHEMA DI SORVEGLIANZA DOPO POLIPECTOMIA IN CASO DI ADENOMA/I SPORADICI SICURI DEL CLEAN COLON

INTERVENTO	SORVEGLIANZA
Asportazione di uno o due adenomi tubulari <1 cm	Colonscopia ogni 5aa
Asportazione di adenomi multipli o singolo >1 cm, o villosi, o con displasia di alto grado	Colonscopia ogni 3aa
Asportazione di grosso adenoma sessile (>=3 cm)	Colonscopia a 2-6 mesi, ed in seguito follow-up come per adenoma tubulare
Asportazione di adenoma cancerizzato con Grading I o II (ben o moderatamente differenziato), base di impianto indenne, non infiltrazione dei vasi venosi o linfatici	Controllo della sede della polipectomia dopo 3-6 mesi ed in seguito come per gli altri adenomi tubulari
Asportazione di adenoma con cancerizzazione invasiva ad alto rischio e che quindi non rientra nelle condizioni precedenti	Chirurgia e successivo follow-up come per cancro trattato

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO

Il rischio di cancerizzazione nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) è ancora oggi in discussione. Peraltro la potenzialità di trasformazione in senso neoplastico è diversa nelle due forme di malattie croniche intestinali; infatti mentre la rettocolite ulcerosa (RCU) è accettata quale condizione "precancerosa", in quanto l'insorgenza di displasia costituisce un reperto frequente nella malattia di lunga durata, nel morbo di Crohn (MC) questa è una evenienza rara e da ciò ne consegue un diverso follow-up oncologico nelle due patologie.

Dai dati di letteratura si evince che il rischio di degenerazione neoplastica dipende da vari fattori quali:

- la displasia
- la durata
- l'estensione della malattia.

Tale rischio oncologico è quantificabile in 5-40% per la RCU e 6-20% per il MC, anche se quest'ultimo dato, per alcuni Autori, non supererebbe il 3-4%. Sulla base di tali fattori vengono stabiliti i protocolli di sorveglianza endoscopica.

Le pancoliti ulcerose hanno un rischio maggiore di sviluppare cancro, mentre nel caso di una colite localizzata solo al colon sinistro il rischio, se pur presente, è ritardato di qualche decennio. Per il MC ci sono dati che descrivono un eventuale rischio per la localizzazione colica e per la sede chirurgica perianastomotica.

Nella RCU il rischio di trasformazione in senso neoplastico sembra inoltre direttamente proporzionale alla durata della malattia, infatti nella prima decade è molto basso o trascurabile mentre aumenta di 6-7 punti in percentuale per ogni decennio di malattia.

Infine, la presenza di displasia della mucosa colo-rettale è un *marker istopatologico* fondamentale sulla base del quale viene stabilito il follow-up endoscopico-oncologico.

Per una diagnosi corretta di displasia è importante il numero della biopsie, che devono essere effettuate sui quattro quadranti ogni 10 cm di colon.

Inoltre sono da biopsiare, oltre alle lesioni polipoidi, anche quelle piatte o poco rilevate (DALM), che possono essere maggiormente sospette per displasia.

Per quanto riguarda soprattutto la diagnosi di displasia è necessaria la conferma da parte di un secondo patologo.

TAB. 4: SCHEMA DI SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI PORTATORI DI COLITE ULCEROSA

FATTORI DI RISCHIO	SORVEGLIANZA
Negativa per displasia	Coloscopia ogni 3aa, con biopsie multiple ogni 10 cm
Non definita per displasia	Controllo endoscopico, con biopsie ogni 10 cm dopo 6 mesi per definizione della displasia
Displasia di basso grado	Coloscopia ogni 6 mesi
Displasia di alto grado	Colectomia dopo conferma istologica

RESECATI PER CANCRO DEL COLON-RETTO

Il cancro del colon-retto è la seconda causa di morte negli USA, con più di 135.000 nuovi casi e 50.000 morti l'anno. Gli esami diagnostici e di screening, attualmente utilizzati, consentono di individuare i pazienti affetti da tale neoplasia in uno stadio precoce di malattia, nel quale la terapia chirurgica è risolutiva.

I pazienti resecati per cancro del colon-retto sono soggetti a sviluppare un cancro metacrono nello 0,4-4% dei casi, un adenoma del colon residuo nel 20% dei casi, anche a distanza di molti anni dopo l'intervento ed una recidiva locale in circa il 10% dei casi nella localizzazione del retto-sigma.

È quindi necessario programmare un preciso protocollo di follow-up endoscopico con controlli regolari tesi ad identificare gli adenomi, le recidive ed i cancri metacroni precocemente.

In tale ambito, l'endoscopia è l'esame più sensibile e specifico per l'individuazione di tali lesioni, avendo un'accuratezza diagnostica pari al 100%.

La fattibilità di un follow-up è però legata allo stadio iniziale della malattia. Sulla base delle percentuali di recidiva il follow-up endoscopico è differente in base alla localizzazione della lesione. I pazienti resecati per cancro del retto-sigma sono soggetti a sviluppare cancri metacroni o adenomi con le stesse percentuali dei pazienti operati per carcinoma delle altre porzioni del colon, mentre presentano tassi di recidiva anastomotica che si aggirano intorno al 10%.

Sulla base di quanto detto sopra, il follow-up endoscopico del cancro del retto-sigma è più aggressivo e prevede dopo lo studio completo del colon, prima o dopo l'intervento, indicazioni come citate in TABELLA 5.

Per i pazienti sottoposti a resezione per cancro del colon (escluso sigma), con studio completo del colon prima o dopo l'intervento chirurgico, il follow-up da seguire sarà quello descritto in TABELLA 6.

TAB. 5: SCHEMA DI SORVEGLIANZA NEI RESECATI PER CANCRO RETTO-SIGMA

STADIO	SORVEGLIANZA
Stadio A	Colonscopia a 3aa dall'intervento e quindi ogni 5aa
Stadio B, C e in caso di metastasi epatica o polmonare unica resecate	Rettosigmoidoscopia ogni 6 mesi per i primi 2aa, colonscopia al terzo anno e quindi ogni 5aa
Stadio D	Nessun controllo endoscopico

TAB. 6: FOLLOW-UP NEI RESECATI PER CANCRO DEL COLON ESCLUSO SIGMA

STADIO	SORVEGLIANZA
Stadio A,B,C e in caso di metastasi epatica e polmonare unica resecate	Colonscopia dopo 3aa e quindi ogni 5aa
Stadio D	Nessuno controllo endoscopico

CANCRO COLON-RETTALE EREDITARIO

Circa il 6% dei cancri del grosso intestino possono rientrare nelle forme di tipo ereditario: la Poliposi Familiare (FAP) e l'HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) o sindrome di Lynch. La FAP si verifica in 1:7-8.000 nascite, mentre l'HNPCC in 1:200 nascite.

I TUMORI EREDITARI DEL COLON NON POLIPOSÌ (HNPCC)

Rappresentano circa il 5% di tutti i tumori maligni del grosso intestino.

Tale sindrome è di tipo autosomico dominante ed è causata da una mutazione a carico di uno dei geni implicati nella riparazione del DNA (geni del mismatch repair).

Le caratteristiche di tale sindrome sono l'età giovanile di insorgenza, la frequente localizzazione nel colon destro, la presenza di tumori sincroni e metacroni nel 45% dei casi, una prognosi migliore rispetto al cancro sporadico e infine la frequente presenza del tipo istologico mucinoso.

Su tali caratteristiche si basano i criteri diagnostici finalizzati a studi collaborativi (cosiddetti

criteri di Amsterdam). L'HNPCC pone a rischio i pazienti affetti anche per tumori extracolici, quali il carcinoma dello stomaco (principalmente nelle generazioni più antiche), del piccolo intestino, delle vie biliari, del rene, dell'uretere, dell'ovaio e dell'endometrio, quest'ultimo particolarmente frequente. Inoltre sono stati descritti un aumento anche dei tumori del pancreas, della laringe, del polmone e degli organi ematopoietici.

Attraverso l'indagine genetica è possibile identificare i portatori di mutazione e selezionare i pazienti da sottoporre a screening più aggressivo. La negatività di tale indagine non esclude però la presenza di una sindrome a carattere ereditario.

Da ciò si deduce che allo stato attuale l'unica arma di prevenzione è lo screening endoscopico.

LA POLIPOSÌ FAMILIARE ADENOMATOSA (FAP)

È la più nota, seppur rara, condizione in cui la suscettibilità a sviluppare un tumore del colon viene trasmessa come carattere ereditario di tipo autosomico dominante.

Tale sindrome è caratterizzata dalla presenza di una mutazione genetica a carico di APC che è

TAB. 7: SCHEMA DI SORVEGLIANZA NELLA HNPCC

ORGANO	TEST	ETÀ	FREQUENZA
Colon	Colonscopia*	20-25aa	2aa
Endometrio e Ovaio	V.ginecologica Eco transvaginale CA125	30-35aa	1-2aa
Stomaco°	Gastrosopia	30-35aa	1-2aa
Vie Urinarie°	Ecografia Analisi urine	30-35aa	1-2aa
Colectomia profilattica in caso di polipi adenomatosi ricorrenti o grossi polipi con displasia severa o di tipo villosa			
Dopo intervento sul colon, colonscopia annuale sul grosso intestino residuo			

*I soggetti portatori di una mutazione genetica accertata devono effettuare una colonscopia ogni anno, dall'età di 20-25 aa con cadenza ogni 2 anni.

° Solo se sono presenti casi di tumori a questi organi nella famiglia di appartenenza

responsabile del precoce sviluppo degli innumerevoli adenomi coloretali, dalla inevitabile loro evoluzione in cancro e da lesioni neoplastiche extra-coloretali, che includono adenomi e carcinomi del tubo digerente superiore, tumori della tiroide, adenomi e carcinomi della papilla di Vater e anche forme di fibromatosi aggressiva (dermoidi intra/extra-addominali). L'esame genetico permette di identificare i portatori della mutazione responsabile di tali patologie con due vantaggi: il primo è che i soggetti non portatori delle mutazioni rientrano nel follow-up riservato alla popolazione generale, con evidente risparmio di risorse ed il secondo riguarda la maggiore motivazione ad aderire ai programmi di sorveglianza nei soggetti portatori di mutazione. Recentemente è stato dimostrato che programmi di sorveglianza possono ridurre l'incidenza e la mortalità per cancro.

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEI FAMILIARI A RISCHIO FAP

Bisogna distinguere due gruppi di soggetti:

1. Individui appartenenti a famiglie con mutazione APC individuata
2. Individui a rischio determinato dal pedigree e in cui non è stata effettuata la ricerca della mutazione APC.

LINEE GUIDA PER IL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI FAP

Nei pazienti con FAP è opportuno alla diagnosi o dopo colectomia profilattica eseguire controlli per rilevare la presenza di manifestazioni extracoliche.

TAB. 8: SCHEMA DI SORVEGLIANZA NELLA FAP IN RELAZIONE ALLA MUTAZIONE APC

	TEST	ETÀ	FREQUENZA
Portatori della mutazione APC	Esame clinico Colonscopia	10-14aa	1-2aa
Non portatori della mutazione APC	Esame clinico Colonscopia	1 entro 20aa e 1 tra 20 e 25aa*	
Individui a rischio senza ricerca della mutazione APC	Colonscopia	Tra i 10 e 15aa	1-2aa fino a 30aa 3-5aa fino a 40aa 3-5aa oltre i 40aa o come la popolazione generale

* Allo stato attuale delle conoscenze il rischio è pari alla popolazione generale, tuttavia è consigliata una sorveglianza

TAB. 9: SCHEMA DI SORVEGLIANZA NEI PAZIENTI CON FAP

ORGANO	TEST	FREQUENZA
Stomaco e Duodeno	Gastroduodenoscopia con strumento a visione frontale e laterale	Ogni 3-5aa in assenza di lesioni e con frequenza più ravvicinata in presenza di adenomi del duodeno secondo il grado di Spigelman o della papilla
Addome	Ecografia addominale e pelvica	Ogni 12 mesi
Tiroide	Ecografia	Ogni 12 mesi
In caso di conservazione del retto	Rettoscopia	Ogni 6-12 mesi

BIBLIOGRAFIA

1. Bayeli PF, Macchiarelli R, Riscontri M. Ruolo dell'endoscopia e della biopsia nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD). *Giorn Ital End Dig* 1996;19:163-166.
2. Gillen CD, Andrews HA, Prior P et al. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994; 35:651-655.
3. Svanoni F, Bonassi U, Malesi A et al. Rettocolite ulcerosa e displasia: quale monitoraggio nei pazienti a rischio. *Giorn Ital End Dig* 1995;18:93-97.
4. Sugita A, Sachar DB, Bodiac C et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age of onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991;32:167-169.
5. Lofberg R, Bostrom O, Karlen P et al. Dann aneuploidy in ulcerative colitis. Reproducibility topographic distribution and relation to displasia. *Gastroenterology* 1992;102:1149-1154.
6. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H et al. Follow-up patients resected for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990;159:593-596.
7. Pons de Leon M, Sant M, Micheli A. Clinical and pathological prognostic indicators in colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:626-635.
8. Stipa S, Nicolanti V, Botti C et al. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment. *J Surg Oncol* 1991;2:155-160.
9. Schrock T. Colonoscopy for colorectal cancer too much, too little, just right. *Gastrointestinal Endosc* 1993;39:848-850.
10. Zeabert Le Brady PG, Stauffer JQ. Comparison of barium enema, carcinoembryonic antigen (CEA), stool hemocult and colonoscopy in evaluation of patients following partial colon resection for adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endosc* 1979;25:53.
11. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiography do not influence 5-years survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
12. Rex DK, Bond J, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1997;6:1296-1308.
13. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1997;90:353-65.
14. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho NM, Gottlieb L, Stenberg SS et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl Med* 1993;328:901-6.
15. Winawer SJ, Zauber AG, Bishop DT, Ho NM, O'Brien MJ, Gerdes H et al. Family history of colorectal cancer as a predictor of adenomas at follow-up colonoscopy: a study based on segregation analysis *gastroenterology* 1993;104:AB462.
16. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: morphologies, genes and mutations. *Mutation Res* 1994;310:125-133.
17. Jass JR. Colorectal adenoma progression and genetic change: is there a link? *Ann Med* 1995;27:301-306.
18. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1990;35(5):424-425.
19. Spigelman AD. Screening modalities in Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1997; 7(1):81-86.
20. Goldberg JE, Brian Perry W. Familial Adenomatous Polyposis Cl. In *Colon and rectal Surg* 2002;15:105-112.



Indice **annata 2004**

fascicoli **ORGANIZZAZIONE**

ORGANIZZAZIONE ▼ 6

L'endoscopia pediatrica

Claudio Romano e Luigi Dall'Oglio

ORGANIZZAZIONE ▼ 10

La radioprotezione come etica

Sandra Giavelli

ORGANIZZAZIONE ▼ 7

Caratteristiche tecnologiche delle apparecchiature per la magnificazione endoscopica

Giuseppe Galloro

ORGANIZZAZIONE ▼ 11

Efficacia delle strategie di implementazione di linee-guida: revisione sistematica delle revisioni sistematiche

Sergio Crotta, Raffaella Scagliarini

ORGANIZZAZIONE ▼ 8

La disinfezione: definizioni e linee guida

Maria Grazia Mortilla

ORGANIZZAZIONE ▼ 12

Accessori per ERCP

Alberto Foco

ORGANIZZAZIONE ▼ 9

Le problematiche di dimissione in Endoscopia Digestiva

*Giancarla Fiori, Davide Ravizza,
Cristina Trovato, Cristiano Crosta*



Indice **annata 2004** fascicoli **GESTIONE**

GESTIONE ▼ 9

L'endoscopia con videocapsula: tecnologia e razionale d'uso

Roberto de Franchis

GESTIONE ▼ 13

Il rischio di cancro colo-rettale e la gestione della comunicazione del rischio

Gianluca Bersani, Angelo Rossi

GESTIONE ▼ 10

Ecoendoscopia: tecnologia e razionale d'uso

*Giancarlo Caletti, Thomas Togliani,
Pietro Fusaroli, Maria Francesca Jaboli*

GESTIONE ▼ 14

La gestione del rischio tecnico e biologico

*a cura di Riccardo Marmo, Maria Grazia Mortilla
e Giuliano Bedogni*

GESTIONE ▼ 11

Endoscopia ad alta risoluzione e magnificazione

Giuseppe Gizzi, Valeria Villani

GESTIONE ▼ 15

Il follow-up in oncologia

*Vincenzo Casale, Daniela Assisi, Antonio Grassi,
Rocco Lapenta, Vittoria Stigliano*

GESTIONE ▼ 12

Lavoro, stress e burn-out in ospedale

*Lucio Trevisani, Roberto Boccalon,
Pierpaolo Boccalon, Giancarlo Caravelli,
Sergio Gullini*

GESTIONE ▼ 16

L'uso delle clips in endoscopia digestiva

Alessandro Repici



CODICE ARTICOLO 34050032

LA REALIZZAZIONE DI QUESTO PROGETTO EDUCAZIONALE È RESA POSSIBILE GRAZIE AL CONTRIBUTO DI

