

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE

CAMPOBASSO



DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOLOGICHE, BIOMEDICHE, DELL'AMBIENTE
E DEL TERRITORIO (XXIX CICLO)

CURRICULUM: BIOMEDICO

SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE: MED 36

COLOGRAFIA-TC (CTC) NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DEL
CARCINOMA DEL COLON RETTO (CCR):
ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Tutor

Chiar.^{mo} Prof.

Luca BRUNESE

Coordinatore

Chiar.^{ma} Prof.ssa

Stefania SCIPPA

Dottorando

Dr. Nicola MAGGIALETTI

Matr. 151216



INDICE

| | |
|---------------------------|-----------|
| INTRODUZIONE | 1 |
| MATERIALI E METODI | 22 |
| RISULTATI | 27 |
| DISCUSSIONE | 31 |
| CONCLUSIONI | 35 |
| ICONOGRAFIA | 36 |
| BIBLIOGRAFIA | 40 |

INTRODUZIONE

CARCINOMA DEL COLON-RETTO: EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma colon-rettale è una delle neoplasie maggiormente diffuse nei Paesi industrializzati e rappresenta la seconda causa di morte per tumore nel mondo nei due sessi.

In Italia l'incidenza di questa neoplasia è di circa 30-53 nuovi casi/anno/100.000 abitanti e risulta al terzo posto dopo le neoplasie del polmone e della prostata tra i maschi e, al secondo, dopo quello della mammella, fra le femmine. A oggi il rischio di sviluppare un carcinoma del colon-retto nel corso della vita è del 5%.

E' una neoplasia che molto raramente si presenta prima dei 45 anni, infatti, circa due terzi dei pazienti ha più di 65 anni. L'incidenza tende ad aumentare con l'età

Le sedi anatomiche maggiormente colpite sono il retto e il sigma, in circa il 70% dei casi¹ L'istotipo più frequente (90-95% dei casi) è l'adenocarcinoma².

Negli ultimi decenni si è verificata una progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore dovuta all'ampia diffusione dei fattori di rischio, all'anticipazione della diagnosi e all'aumento dell'età media della popolazione.

La mortalità, invece, è in moderato calo sia per i maschi che per le femmine ed è al secondo posto dopo il carcinoma del polmone negli uomini e quello della mammella nella donna.

La prognosi è sostanzialmente favorevole, con una sopravvivenza progressivamente in aumento. Nei primi anni '90, infatti, la sopravvivenza a 5 anni era del 50%, fino ad arrivare nel 2005-2007 al 64%. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni dalla diagnosi, inoltre, aumenta ed è del 91%³.

ETIOLOGIA

Il carcinoma del colon-retto può considerarsi come il risultato di **fattori genetici e ambientali**, tenendo conto del fatto che solo nel 5% dei casi si presenta come forma ereditaria pura⁴; la combinazione di questi due fattori, dunque, è fondamentale affinché possa svilupparsi e manifestarsi la neoplasia. I principali fattori di rischio sono l'età, (tenendo conto che il 90% dei nuovi casi di tumore colpisce individui al di sopra dei 50 anni,) la familiarità-ereditarietà, fattori ambientali/dietetici⁵ e alcune particolari condizioni associate come l'essere affetti da rettocolite ulcerosa o dal morbo di Crohn⁶.

I **fattori ambientali** per i quali è stata dimostrata una correlazione con lo sviluppo di un tumore del colon retto sono l'elevato consumo di carboidrati, grassi e carni rosse e la ridotta assunzione di fibre vegetali non assorbibili. Queste conclusioni derivano dalla differente distribuzione geografica dell'incidenza di questa neoplasia, più elevata nei Paesi sviluppati, nei quali lo stile di vita è più sedentario e il consumo di carni lavorate è classicamente maggiore. Una dieta ricca di fibre, al contrario, favorisce la diluizione di sostanze potenzialmente cancerogene nel lume intestinale o ne accelera il transito, riducendo il tempo di contatto con la mucosa e svolgendo,

quindi, un'azione protettiva⁷. Tra i fattori di rischio associati allo stile di vita anche la sedentarietà, l'obesità⁸, il fumo e l'alcool assumono un ruolo rilevante.

La **familiarità** come fattore di rischio è suggerita dal fatto che nel 20% dei casi il carcinoma colon-rettale si manifesta in soggetti con storia familiare della malattia in cui il rischio di neoplasia è da 2 a 6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, oltre che da due sindromi ereditarie: la **poliposi adenomatosa familiare (FAP)**, responsabile di circa l'1% dei tumori al colon e la **sindrome di Lynch o HNPCC** responsabile di circa il 5-10% dei tumori maligni del grosso intestino. Sono definite ereditarie perché il paziente eredita una mutazione di un gene chiave nei processi di regolazione della proliferazione e della differenziazione cellulare o di riparazione delle mutazioni. A oggi, grazie all'individuazione delle mutazioni trasmesse, è possibile utilizzare test genetici per identificare il soggetto a rischio e conseguentemente applicare le giuste strategie di prevenzione, diagnosi precoce e terapia.

Nell'eziologia del CCR, quindi, si riscontra di fondo una certa suscettibilità genetica cui si sommano influenze ambientali che derivano, essenzialmente, dal proprio stile di vita (Tab. I).

| | |
|------------------------------|--|
| Età | > di 50 anni (nel 90% dei casi) |
| Familiarità/ereditarietà | storia personale di polipi adenomatosi o CCR, HNPCC, storia personale o familiare di carcinomi ginecologici |
| Condizioni associate | malattie infiammatorie croniche, acromegalia, aterosclerosi e dislipidemia, stati di immunodeficienza |
| Fattori ambientali/dietetici | dieta ipercalorica, iperlipidica e povera di fibre, sovrappeso, vita sedentaria, alcool, fumo |

Tabella I: Fattori di rischio per l'insorgenza del CCR

PATOGENESI

Nel processo di carcinogenesi del colon-retto si distinguono una fase di “iniziazione” che segna il passaggio dall’ epitelio normale all’adenoma e una di “promozione” che segna il passaggio dall’adenoma al cancro, secondo il modello **di progressione adenoma-carcinoma**. Il modello di sequenza adenoma-carcinoma è avvalorato da evidenze epidemiologiche, clinico-patologiche e genetiche. Tra le principali evidenze epidemiologiche c’è il riscontro della stessa prevalenza di adenomi e cancro per età, popolazione e aree geografiche e l’individuazione degli stessi fattori di rischio per adenoma e cancro; le principali evidenze clinico-patologiche invece sono rappresentate dal fatto che lo screening riduce l’incidenza e la mortalità per CCR, che la rimozione endoscopica degli adenomi riduce l’incidenza del CCR e che sia per gli adenomi che per il cancro la sede d’insorgenza è lo stessa. Le evidenze genetiche sono dimostrate dagli studi sui proto-oncogeni come (K-RAS), oncosoppressori (APC) e geni del mismatch repair (Fig. 1).

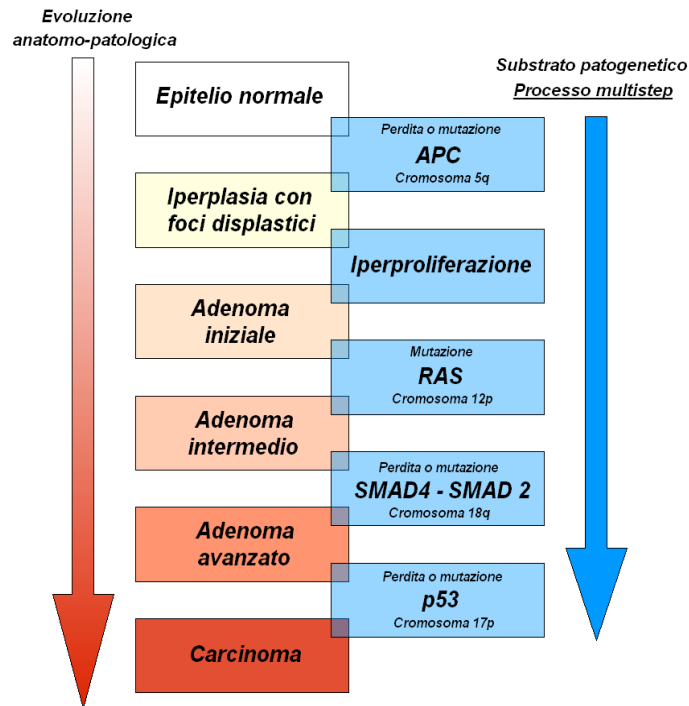


Figura 1: modello di progressione adenoma-carcinoma

In particolare sono state individuate almeno due vie patogenetiche distinte, responsabili dello sviluppo di un carcinoma colo-rettale, ed altre minori sono in fase di studio:

- *Cancerogenesi APC/ β -catenina dipendente*

È la via associata alla maggior parte dei tumori sporadici. Coinvolge il gene APC che normalmente si lega alla β -catenina promuovendone la degradazione. In seguito a mutazioni inattivanti o eventi epigenetici, che coinvolgano entrambe le copie del gene, la β -catenina si accumula nel nucleo e attiva la trascrizione di geni mitogeni che codificano ad esempio per MYC o la ciclina D1. La progressione neoplastica si

associa anche a mutazioni di altri geni oncosoppressori come SMAD 2 e SMAD 4 coinvolto nella via di segnalazione del TGF β che inibisce il ciclo cellulare. Nelle fasi tardive della progressione tumorale si sommano ulteriori mutazioni attivanti di geni come K-RAS, che favorisce la crescita cellulare, o inattivanti dell'oncosoppressore p53. La mutazione di K-RAS, infatti, è stata riscontrata molto più frequentemente in adenomi di diametro maggiore di 1 cm o in adenocarcinomi invasivi, in particolare nel 50% dei casi e solo nel 10% degli adenomi al di sotto di 1 cm. La mutazione del gene p53, invece è stata riscontrata nell'80% dei tumori del colon ma molto raramente negli adenomi. Le mutazioni degli oncosoppressori sono dovute a delezioni cromosomiche o a metilazione delle isole CpG presenti nella regione 5' di alcuni geni contenenti il promotore della trascrizione⁹.

- *Cancerogenesi da instabilità dei microsatelliti*

Questa possibilità di cancerogenesi si riscontra in pazienti con deficit degli enzimi riparativi del DNA ed è definita così proprio perché le mutazioni si accumulano nelle regioni ripetitive dei microsatelliti e ne causano instabilità¹⁰. Alcune sequenze di microsatelliti sono situate nel promotore di geni che regolano la crescita cellulare, in particolare sono implicati il recettore del TGF- β e la proteina pro-apoptica BAX. Oltre a queste ultime, anche le mutazioni dell'oncogene BRAF sono tipiche di neoplasie causate da difetti di riparazione del DNA. Questa via di cancerogenesi, quindi, è costituita dall'associazione dell'instabilità dei microsatelliti, della

mutazione di BRAF e della metilazione di bersagli specifici come MLH1¹¹⁻¹². All'instabilità dei microsatelliti si correlano alcune sindromi ereditarie come la sindrome di Lynch.

- *Cancerogenesi da metilazione dell' isola CpG*

Una terza via di cancerogenesi è associata, invece, a un aumento della metilazione dell'isola CpG ma in assenza di instabilità dei microsatelliti. Questi tumori presentano mutazioni del gene K-RAS, più rare sono le mutazioni di p53 e BRAF¹³.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nel 95% dei casi le neoplasie del colon sono adenocarcinomi². Macroscopicamente hanno una presentazione tendenzialmente differente evidenziandosi come masse vegetanti esofitiche quando insorgono nel colon destro mentre, le neoplasie del colon discendente e retto-sigma si manifestano più frequentemente come lesioni anulari, stenosanti. Dal punto di vista microscopico gli adenocarcinomi insorgono, indipendentemente dalla sede, da cellule alte cilindriche epiteliali, degenerazione dell'epitelio displastico caratteristico degli adenomi.

Nelle neoplasie più scarsamente differenziate può essere quasi del tutto assente la componente ghiandolare che può invece abbondare determinando accumulo mucinoso nel lume colico in forme neoplastiche differenziate, senza che questo incida sulla prognosi. Molto meno frequenti sono le neoplasie di tipo non epiteliale,

come i GIST, o i linfomi (Tab.II).

WHO classification of tumors. Pathology & Genetics IARC Press 2000

| |
|---|
| Tumori epiteliali |
| ✓ Adenocarcinoma ✓ Adenocarcinoma mucinoso ✓ Carcinoma a piccole cellule ✓ Adenocarcinoma con cellule ad anello con castone ✓ Carcinoma squamoso ✓ Carcinoma adenosquamoso ✓ Carcinoma midollare ✓ Carcinoma indifferenziato |
| Tumori non epiteliali |
| ✓ Tumore stromale gastrointestinale (GIST) ✓ Leiomiosarcoma ✓ Angiosarcoma ✓ Sarcoma di Kaposi ✓ Melanoma maligno |
| Carcinoidi |
| Forme miste |
| ✓ Adenocarcinomi/carcinoidi |
| Linfomi |
| Tumori metastatici |

Tab II: Classificazione istopatologica dei CCR

ASPETTI CLINICI

La clinica della neoplasia del colon-retto è spesso sfumata e aspecifica . La sintomatologia , quando presente, si manifesta in rapporto alla sede, all'estensione del tumore e alla presenza di complicanze sanguinamento intestinale, acuto o cronico, occlusione e perforazione intestinale (Tab. III).

| Segni e sintomi | Frequenza |
|------------------------|------------------|
| Sanguinamento occulto | 75% |
| Sanguinamento rettale | 58% |
| Anemia | 57% |
| Dolore addominale | 52% |
| Calo ponderale | 39% |
| Stipsi e anoressia | 27% |
| Diarrea | 22% |
| Nausea e vomito | 22% |
| Tenesmo | 10% |

Tab III: Principali segni e sintomi associati al CCR e relative frequenze

In relazione alla sede di insorgenza è opportuno distinguere che le neoplasie che insorgono a livello dell'ascendente di solito costituiscono masse esofitiche per ragioni legate al calibro del lume ed alla costituzione delle pareti e non determinano quasi mai occlusione; al contrario le neoplasie del colon sinistro tendono a svilupparsi in modo circonferenziale determinando più frequentemente stenosi luminali. Di qui la differenza nella clinica : i carcinomi del colon distale danno più facilmente occlusione, sia perché il lume è più stretto, sia perché c'è un interessamento della sottomucosa, con perdita di mobilità dell'ansa e annullamento del movimento peristaltico per ancoraggio al grasso periviscerale; tutto ciò associato all'ispessimento della mucosa porta a una stenosi funzionale che si manifesta con dolore, sangue e difficoltà nell'evacuazione.

Riguardo la clinica spesso bisogna considerare lo stadio della malattia poiché spesso l'estensione locale con il coinvolgimento di strutture contigue (vescica, ureteri) incide sulla sintomatologia

In ¼ dei casi al momento della diagnosi sono presenti lesioni secondarie che possono avere un ruolo nella clinica dei pazienti; le localizzazioni più frequenti, quelle epatiche, possono determinare sintomi aspecifici come calo ponderale, dolore all'ipocondrio , nausea o senso di ripienezza gastrica. Meno frequente è l'esordio clinico con i sintomi legati alle complicanze della neoplasia come anemizzazione acuta, o "addome acuto" determinato da quadri di perforazione o occlusione

SCREENING E DIAGNOSTICA

- **Identificazione dei polipi**

Il carcinoma colon-rettale è una neoplasia caratterizzata da una scarsa sintomatologia che difficilmente mette in allerta il paziente se non quando la malattia è avanzata, ma è anche una delle poche neoplasie per la quale è possibile attuare un programma di prevenzione secondaria. Questa evidenza nasce dalla dimostrazione che il CCR insorge quasi sempre da un adenoma, la cui asportazione risulta un'efficace azione di **prevenzione secondaria**. Ne è derivata, quindi, una forte attenzione verso le modalità di screening e di sorveglianza della popolazione.

Questa forma di prevenzione nel caso del CCR si basa su un insieme di metodiche atte a individuare una lesione in uno stadio di pre-malattia o precoce di malattia, le azioni sono rivolte a gruppi di popolazioni individuati in base a studi epidemiologici che ne definiscono il target.

Nel caso del tumore del colon ci si riferisce essenzialmente all'individuazione di un polipo adenomatoso o di lesioni cancerose ad un stadio iniziale, in soggetti dai 50 anni in poi senza particolari fattori di rischio.

La probabilità che un polipo adenomatoso del colon evolva verso una forma invasiva di cancro dipende dalla dimensione del polipo, anche se ciò non esclude la potenziale malignità di piccoli polipi. Generalmente, però, se le dimensioni sono inferiori a 1,5

cm la probabilità di trasformazione è inferiore al 2%, arriva al 2-10% per dimensioni di 1,5-2,5 cm ed è invece del 10% per dimensioni maggiori di 2,5 cm¹⁴

- **Screening**

Lo strumento essenziale della prevenzione secondaria è lo **screening**. Per attuare uno screening efficace bisogna considerare alcuni fattori come il rapporto costo-beneficio e l'efficacia complessiva del test valutandone la sensibilità, la specificità e i valori predittivi negativo e positivo. È importante, inoltre, che la metodica sia il meno invasiva possibile¹⁵.

Nel caso del carcinoma colon-rettale gli esami di screening maggiormente utilizzati sono essenzialmente tre:

-la ricerca del sangue occulto nelle feci

- la rettosigmoidoscopia

-la colonscopia tradizionale

Inoltre bisogna prendere in considerazione due strategie di screening colon-rettale innovative che nel futuro potrebbero dimostrare un miglior rapporto costo/beneficio rispetto alle due metodiche di screening sopracitate:

-la colonscopia virtuale

- la ricerca del DNA nelle feci

- **Ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF)**

Sicuramente la meno invasiva delle tecniche, si basa sulla possibilità di sanguinamento di polipi molto grandi o di lesioni cancerose. Il test si basa sul prelievo di due campioni da ogni defecazione per tre evacuazioni consecutive. Le tecniche biochimiche più vecchie (guaiaco) erano gravate da falsi positivi legati ad interazioni con alcuni alimenti; le più recenti di tipo immunochimico, invece, non sono gravate da questi artefatti perché specifiche per l'emoglobina umana¹⁶.

La ricerca del sangue occulto nelle feci rappresenta quindi un primo test di screening da effettuare dai 50 anni in poi, fino ai 70-74 anni, in soggetti asintomatici a rischio non aumentato, annualmente e, solo nel caso risulti positivo, è richiesta la colonscopia.

- **Rettosigmoidoscopia (RSS)**

Rispetto alla ricerca del sangue occulto fecale permette la visualizzazione diretta della porzione distale del colon consentendo eventualmente anche prelievi biotici. E' una tecnica sostanzialmente ben tollerata dai pazienti e non necessita di alcuna sedazione. L'utilizzo di questa metodica di screening riduce l'incidenza e la mortalità per cancro, in particolare uno studio caso-controllo randomizzato ha messo in evidenza una diminuzione del 31% dell'incidenza del cancro colon-rettale e un

decremento del 38% della mortalità in pazienti sottoposti a screening con la rettosigmoidoscopia rispetto a quelli non sottoposti a screening.¹⁷

L'esecuzione, secondo linee guida, di una RSS dopo i 60 anni determina un effetto protettivo in termini di mortalità di 10 anni e di 16 anni in termini di incidenza¹⁸⁻¹⁹.

Ovviamente esplorando solo un segmento colico è stimato che la RSS non sia in grado di identificare il 40% delle neoplasie; inoltre in presenza di una lesione neoplastica il completamento con pancoloscopia è indispensabile per ricercare eventuali lesioni sincrone presenti nel 3-5% dei pazienti²⁰. Pur essendo una tecnica poco invasiva la rettosigmoidoscopia è gravata da un rischio di complicanze.

La principale complicanza è la perforazione, che ha una frequenza di 1-2 su 10.000 esami diagnostici, con un lieve incremento nel momento in cui la procedura viene integrata con un prelievo biptico.

- **Colonscopia tradizionale**

A oggi è considerata gold standard per la diagnosi precoce del carcinoma colon-rettale, in quanto permette un'esplorazione completa e affidabile di tutto il colon essendo allo stesso tempo diagnostica e terapeutica, perché consente di rimuovere i polipi adenomatosi.

Questa metodica richiede un'adeguata preparazione del colon ottenuta con l'assunzione di lassativi e/o di soluzioni catartiche. Dato che la colonscopia è un esame invasivo che determina discomfort per il paziente si esegue nella maggior parte dei casi una sedazione. L'indagine complessivamente dura circa 15 minuti circa.

Nonostante questa tecnica sia considerata lo standard di riferimento nello studio della patologia del colon, non è in grado di evidenziare il 100% delle lesioni, soprattutto se di piccole dimensioni. In uno studio epidemiologico è stato evidenziato come nel 6% dei casi ci fosse un mancato riconoscimento di adenomi $\leq 1\text{cm}^{21}$.

Le motivazioni di questo dato sono da ricercare tra un elevato numero di indagini gravate da una inadeguata preparazione intestinale, l'impossibilità di condurre a termine l'esame per ragioni anatomiche o patologie che modificano la normale anatomia colica e la presenza di lesioni pre-neoplastiche piane (non-polipoidi) difficili da identificare specie in sede prossimale ²².

La colonscopia è raccomandata a partire dai 50 anni, ogni 10 anni in pazienti

asintomatici e non affetti da condizioni di alto rischio. Bisogna distinguere, infatti, tra soggetti che non hanno fattori di rischio particolari e quelli che al contrario li presentano (familiarità semplice, sindromi genetiche come la poliposi familiare, malattie infiammatorie croniche dell'intestino come la retto colite ulcerosa o il morbo di Crohn). In quest'ultimo caso la colonscopia va effettuata con tempistiche differenti in base al fattore di rischio preso in considerazione.

Nel caso in cui il paziente non abbia un particolare fattore di rischio, si deve considerare il rischio generico inteso come il rischio relativo ad una popolazione con età superiore ai 50 anni che non ha altri fattori di rischio oltre all'età, in Italia è intorno al 6%. Le indicazioni delle società scientifiche suggeriscono una colonscopia (condotta a termine, sino alla valvola ileo-cecale) nel paziente asintomatico a partire dai 50 anni. Se negativa può essere ripetuta dopo 10 anni.

Nel caso in cui risulti positiva va ripetuta dopo tre anni

Il ruolo della colonscopia, quindi è fondamentale anche nel follow up, inteso come la sorveglianza attiva

In particolare secondo le Linee Guida Europee in base alla grandezza e al numero degli adenomi si ottengono tre classi di rischio che richiedono un tipo di sorveglianza specifico. Per **basso rischio** s'intende la presenza di uno o due adenomi non più grandi di 10 mm, in questo caso non si effettua la sorveglianza; per **rischio**

intermedio s'intende la presenza di almeno tre o quattro adenomi di dimensioni minori di 10 o di uno tra i 10 e i 20 mm o di un adenoma villosa o con displasia di alto grado, in questo caso si effettua una colonscopia a tre anni e se negativa a cinque; per **alto rischio** s'intende la presenza di più di cinque adenomi inferiori a 10 mm o di almeno uno superiore a 20 mm, in questo caso si effettua il follow-up ad uno anno e, se risultano due esami consecutivi negativi, a 5 anni. Il cut-off per la sospensione della sorveglianza è posto a 75 anni. Per la sorveglianza post – chirurgica di adenomi cancerizzati o lesioni allo stadio pT1, le Linee Guida Europee prevedono, ancora una volta, la stratificazione dei pazienti in base a classi di rischio: basso o elevato per lesioni poco differenziate, che interessino i margini di resezione o che invadano le strutture vascolari. Pazienti a basso rischio effettuano il follow-up ad un anno con valutazione dell'area di resezione e di lesioni metacrone. Pazienti ad alto rischio fanno un controllo a un anno, poi a tre e cinque anni e, nel caso in cui non sia stato possibile eseguire un controllo del colon preoperatorio, effettuano la colonscopia a 6-12 mesi.

Questa metodica, però, presenta degli svantaggi: è invasiva, fastidiosa per il paziente e può dare delle complicanze come perforazioni, emorragie e depressione respiratoria dovuta alla sedazione. Inoltre non sempre è possibile utilizzarla nel follow-up terapeutico per complicanze post-operatorie come stenosi cicatriziali che impediscono il passaggio della sonda endoscopica.

È in quest'ambito che s'inserisce la **colonscopia virtuale** intesa come metodica in grado di ridurre il numero dei soggetti da sottoporre a colonscopia convenzionale per soli fini diagnostici puntando, in ragione di una minore invasività, a incrementare l'adesione ai programmi di diagnosi precoce.

COLON TC: ruolo nella diagnosi

L'indagine di colon-TC è ormai una realtà nel panorama delle tecniche diagnostiche infatti nelle linee guida congiunte ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)/ ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) viene raccomandata come metodica di imaging di scelta nella ricerca di neoplasie coliche.

La colon TC con la sua applicazione di colonscopia virtuale viene introdotta nei primi anni 90' (Vining 1994) ed è costituita da una duplice acquisizione, in decubito prono e supino, con un apparecchio TC multistrato applicando un protocollo a bassa dose di radiazioni, senza iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (mdc) iodato, previa preparazione intestinale e distensione gassosa del colon.

L'indagine dura pochi secondi e si caratterizza per una sostanziale non invasività non comportando utilizzo di farmaci per la sedazione o sonde endoscopiche

I dati ottenuti vengono rielaborati da specifici software di ricostruzione che permettono una ricostruzione tridimensionale delle immagini intestinali ottenute,

con possibilità di esplorare retto, sigma e colon, oltre che organi extra-colici del basso torace, dell'addome e della pelvi.

L'esecuzione corretta dell'indagine consente di ottenere ottimi risultati nell'identificazione delle lesioni polipoidi che sono il target delle metodiche di diagnosi precoce del carcinoma colo-rettale.

In rapporto alle dimensioni sono riportata sensibilità (93%) e specificità(97%) nelle lesioni di dimensioni >1 cm che si riducono rispettivamente all'86% nelle lesioni polipoidi comprese tra i 6 e i 9 mm.

Questi valori, destinati a modificarsi con il miglioramento delle tecnologie di ricostruzione, vanno interpretati considerando che le lesioni piccole, ovvero < 1 cm hanno una probabilità di evoluzione in carcinoma inferiore all'1%²³. In rapporto alla efficacia della detection delle lesioni neoplastiche , la CTC viene adoperata come metodica di scelta nei pazienti che non possono sottoporsi a indagini endoscopiche (intolleranza ai farmaci per la sedazione, pazienti affetti da patologie cardiache o polmonari per i quali la procedura potrebbe essere rischiosa).

Altra importante applicazione della CTC è lo studio dei pazienti in cui la colonscopia ottica sia risultata incompleta per la presenza di ostacoli all'introduzione dell'endoscopio sia di tipo anatomico (angolature coliche) sia di tipo patologico (stenosi) in particolare in caso di stenosi neoplastiche ²⁴. In questi pazienti diventa fondamentale la valutazione delle restanti porzioni coliche data l'elevata incidenza di lesioni sincrone .

Un ulteriore vantaggio della CTC è determinato dalla possibilità di visualizzare reperti extracolici in sede addominale e pelvica. Zalis nel 2005²⁵ ha classificato l'impatto di questi reperti occasionali in rapporto alla loro rilevanza clinica. I riscontri più importanti necessitano di approfondimenti e trattamenti non procrastinabili, mentre quelli meno rilevanti sono quelli che non modificano l'outcome del paziente, per esempio la patologie degenerativa del rachide o piccoli calcoli renali che non determinano idronefrosi.

MATERIALI E METODI

Popolazione di pazienti

Da Gennaio 2014 a Dicembre 2016 presso il “Centro Radiologico Potito” abbiamo eseguito 807 indagini di colon TC. In particolare abbiamo studiato 443 femmine (54.9%) e 364 maschi (45.1%).(Fig 2) L’età media è risultata di 59.7 anni.

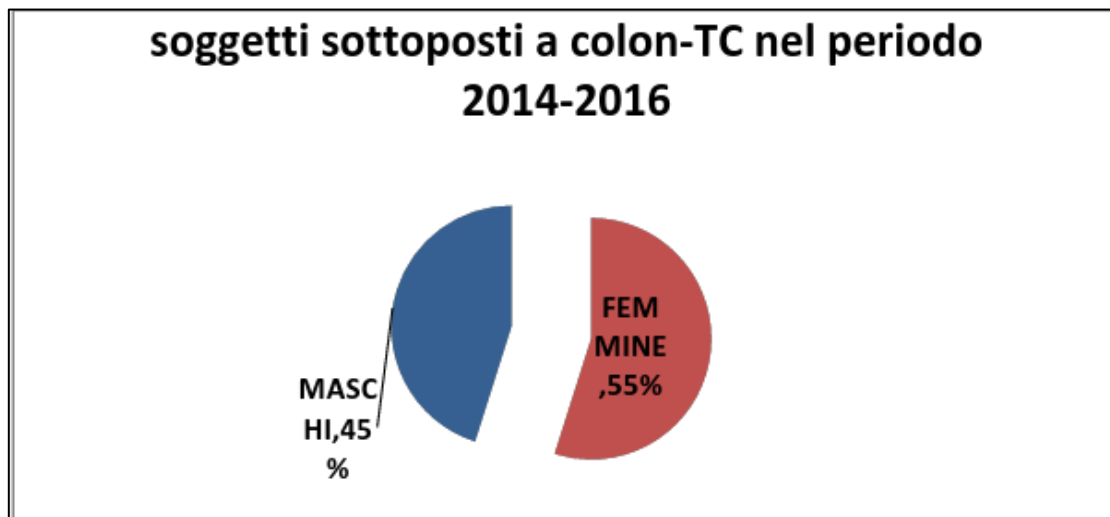


Fig 2: Percentuale maschi e femmine oggetto dello studio

Abbiamo raccolto le principali motivazioni che hanno condotto i pazienti alla nostra osservazione (Fig 3). La maggior parte degli esami sono stati eseguiti per dolore addominale (260), screening (155) e alterazioni dell'alvo (112). Tra le rimanenti motivazioni la presenza di sangue vivo nelle feci, una precedente colonscopia tradizionale non condotta a termine, stipsi e rettorragia.

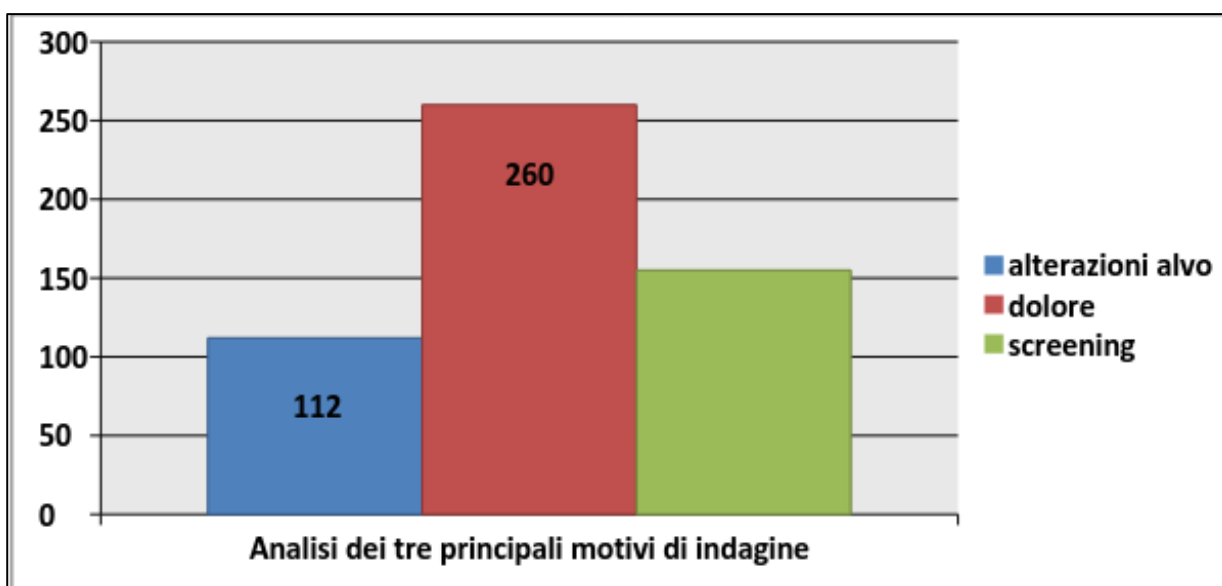


Fig 3: principali motivazioni che hanno condotto all'indagine di CTC

Tecnica di studio del colon

La colografia TC è una tecnica di indagine basata sulla duplice acquisizione (prono e supino) dei dati mediante una un esame TC a bassa dose di radiazioni ionizzanti previo insufflazione del colon con aria. I dati acquisiti vengono elaborati da specifici software in modo da ottenere diverse ricostruzioni Multi planar reconstruction-MPR,

volume rendering (VR) e endoscopia virtuale (CV) ²⁶.

Contrariamente alla colonscopia tradizionale, la colonscopia virtuale è una metodica non invasiva con finalità diagnostiche, che non prevede l'utilizzo di sonde endoscopiche.

Svolta l'adeguata preparazione intestinale e, prima dell'avvio dell'acquisizione TC, il paziente viene posizionato in decubito laterale per consentire l'introduzione di una sonda rettale, successivamente viene posto in decubito supino e insufflato con circa 2 L di aria ambiente.

Preliminarmente viene somministrato , per ridurre al minimo il discomfort del paziente, 1 fiala di N- Butilbromuro di Joscina (Buscopan) (Boehringer-Ingelheim am Rhein- Germania) in assenza di controindicazioni specifiche, al fine di indurre un ipotono della muscolatura delle pareti coliche rendendo l'insufflazione meglio tollerata

Preparazione intestinale

La corretta preparazione del paziente è indispensabile ad una adeguata riuscita dell'esame ²⁷. Esistono differenti tecniche per ottenere una adeguata pulizia intestinale noi abbiamo applicato una più possibile semplice al fine di aumentare la compliance dei pazienti.

Nei tre giorni precedenti l'esame, quindi, è necessario osservare una dieta priva di scorie, prevalentemente liquida. Nei primi due giorni, in particolare, bisogna evitare cibi integrali, carne rossa, burro, frutta, cereali, legumi, prodotti con latte intero, il terzo giorno si deve osservare una dieta liquida costituita prevalentemente da brodo, the, caffè, succhi di frutta, ghiaccioli. Sempre nei tre giorni precedenti l'esame è necessario eseguire una preparazione con bustine di macrogol (1 bustina per ogni pasto principale, quindi tre al giorno) che agisce da blando lassativo fluidificando le feci. Quest'ultimo è un polimero inerte derivato dall'ossido di etilene, in grado di richiamare acqua e sali minerali nel lume gastrointestinale favorendo così la peristalsi e la defecazione.

I pazienti vengono informati che il giorno dell'esame dovranno attendere circa 3 ore prima dell'esecuzione dell'indagine, prima delle quali sarà loro somministrata per os una soluzione di 50 ml di mezzo di contrasto radiopaco Gastrografin (Bracco-Milano-IT), diluiti in circa 750 ml di acqua per la marcatura dei residui fluidi e solidi in eccesso.

Protocollo di scansione e parametri:

Gli esami sono stati eseguiti con TC a 320 file di detettori (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) in una singola apnea per ogni acquisizione con duplice acquisizione in decubito prono e supino, con detettori da 0.5 mm.

La scansione è stata acquisita partendo dalle basi polmonari sino alla pelvi. Il tempo indagine complessivo è stato di circa 10 minuti.

Le indagini sono state successivamente elaborate in post processing su una consolle dedicata (Vital Images, Minnesota, USA) per ottenere le ricostruzioni multiplanari e di volume rendering su ricostruzioni ottenute a spessore di strato di 1 millimetro.

RISULTATI

Tutti gli 807 pazienti hanno condotto l'indagine a termine in assenza di reazioni avverse o episodi di discomfort significativi

Gli esiti dell'indagine in rapporto alla presenza di patologia colica sono riportati in tabella (Tab IV-Fig.4)

| Risultati | N. pazienti |
|------------------------------------|--------------------|
| Positivi (di cui) | 386 |
| - Patologia non neoplastica | 314 |
| - Patologia neoplastica | 72 |
| Negativi | 421 |
| Totale | 807 |

Tab IV: Risultati

Nell'ambito delle patologie neoplastiche abbiamo identificato:

-12 carcinomi

-58 lesioni polipoidi

-2 neoplasie di diversa natura (GIST e altro in attesa di istologico)

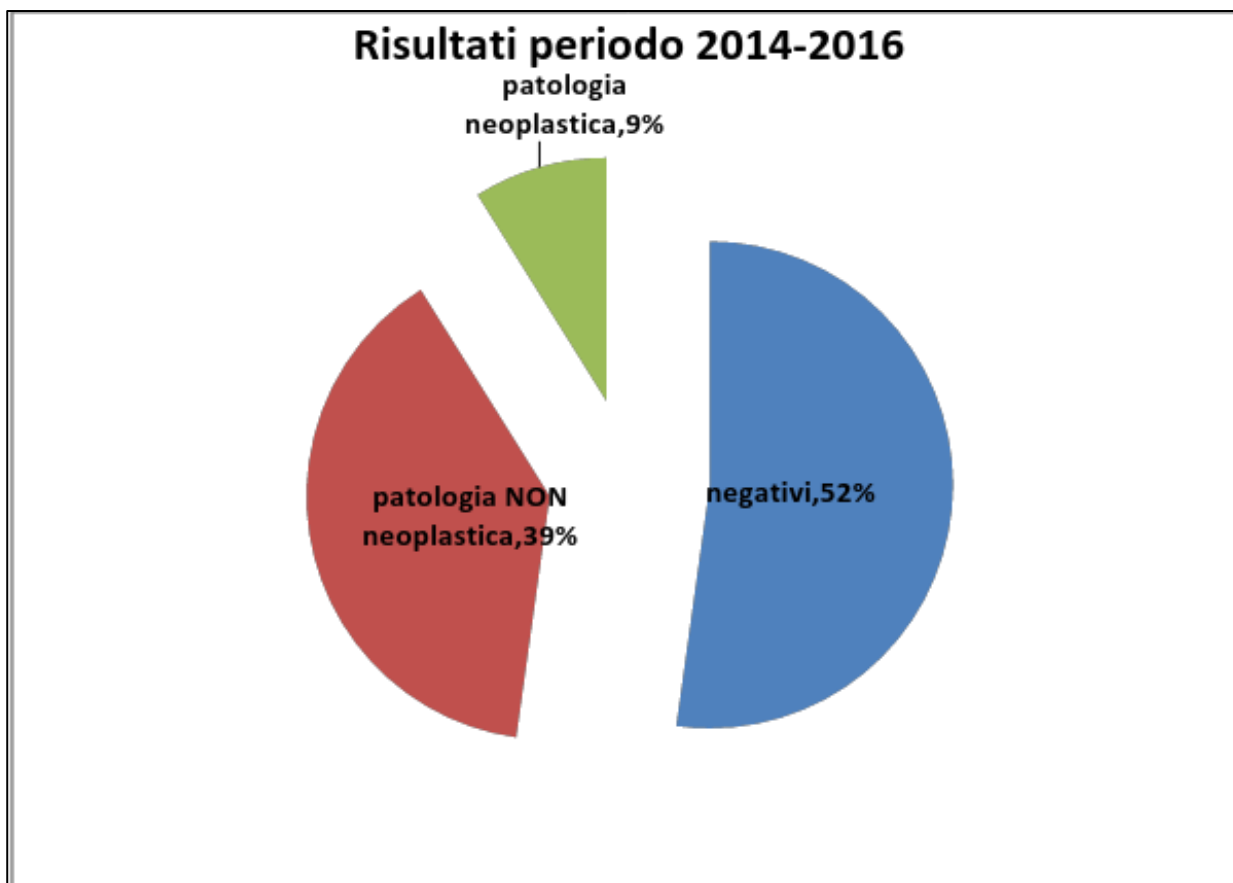


Fig 4: risultati dello studio suddivisi per macrocategorie: NEGATIVI, PATOLOGIE NEOPLASTICHE e PATOLOGIE NON-NEOPLASTICHE

Tra i pazienti portatori di patologia neoplastica l'età media è risultata 65.7 anni.

La difficoltà nell'identificare test preliminari efficaci si riscontra nella variabilità estrema dei sintomi che hanno condotto i pazienti positivi per patologia neoplastica all'indagine (Tab V) :

| Motivo dell' indagine | N° pazienti |
|---|--------------------|
| Precedente alterazione in altre indagini | 14 |
| Dolore | 11 |
| Alterazioni dell'alvo | 8 |
| Screening | 8 |
| Sangue vivo | 7 |
| Familiarità | 7 |
| Colonscopia ottica interrotta | 6 |
| SOF test positivo | 5 |
| Stipsi | 3 |
| Alterazione esami laboratorio (Hb,CEA...) | 2 |
| Calo ponderale | 1 |

Tab V: sintomatologia predominante nei paziente positivi per neoplasia

Molto interessante risulta inoltre lo scarso interesse verso l'indagine preliminare più vantaggiosa dal punto di vista costo beneficio ovvero il SOF test (Tab VI)

| SOF TEST | Numero pazienti |
|---------------------|------------------------|
| Negativo | 11 |
| Positivo | 20 |
| Non eseguito | 41 |

Tab VI : Risultati del SOF test nei pazienti affetti da neoplasia

Nel nostro lavoro sono emersi inoltre reperti extra colici in 106/807 pazienti. (Tab VII) che sono stati divisi, in accordo con la classificazione di Zalis in classi di importanza clinica dove E2 sono i riscontri che non modificano il quadro clinico del paziente (cisti epatiche, cisti renali, angiomi somatici vertebrali), E3 sono i reperti che necessitano di approfondimenti diagnostici (cisti a struttura disomogenea, piccole ectasie dei vasi splancnici...) mentre nella categoria E4 vengono inseriti i reperti che hanno un potenziale impatto clinico (aneurismi dell'aorta, masse solide a carico dei parenchimi addominali...). Il gruppo E1 comprende esami privi di anomalie extracolici o presenza di reperti clinicamente insignificanti costituiti da varianti anatomiche che non sono stati analizzati nel nostro lavoro

| Reperti extracolici | N. | Età media dei pazienti |
|---------------------|-----------|------------------------|
| E2 | 50 | 60.62 |
| E3 | 22 | 63.85 |
| E4 | 34 | 64.25 |

Tab VII : Analisi dell'incidenza di reperti extracolici per categorie ed età dei sottogruppi

DISCUSSIONE

Il carcinoma colon rettale è la seconda causa di morte per neoplasia nel mondo con un'incidenza che si valuta essere 1 milione di nuovi casi/anno. Secondo i dati dell'ACS (American Cancer Society) 7 casi su 10 di CCR insorgono su adenoma, pertanto con un adeguato percorso di screening mirato all'identificazione di polipi adenomatosi, il 90% dei CCR sarebbe prevenibile.

Gli attuali programmi di screening non risultano efficaci dato che è stata riscontrata una bassissima adesione (non superiore al 25-40%). Il motivo di questa bassa compliance dei pazienti è da ricercare probabilmente nel discomfort che caratterizza metodiche come la colonscopia ottica sia in rapporto alla sua invasività sia in relazione alla preparazione catartica preventiva di cui necessita.

La non sufficiente efficacia degli strumenti di diagnosi precoce emerge anche nel nostro lavoro in cui si evidenzia che 41 pazienti su 72 risultati positivi per neoplasia (56.94%) non si sono sottoposti al test della ricerca del sangue occulto nelle feci che certamente rappresenta l'indagine di primo livello in questo tipo di percorso.

I nostri risultati mostrano inoltre la grande variabilità dei sintomi che hanno indotto i pazienti positivi per neoplasia a sottoporsi all'esame; questo sottintende un mancato

percorso di filtro a monte con una gestione del rischio e dei percorsi di diagnosi precoce molto arbitraria e poco lineare.

Il mancato utilizzo di corretti percorsi di diagnosi precoce andrà approfondito sia dal punto di vista clinico che da quello dei costi sociali che risultano aggravati da esami spesso inopportuni.

La CTC si inserisce quindi nella problematica dello screening nel tentativo di incrementare l'adesione dei soggetti asintomatici o con sintomi aspecifici ai percorsi di prevenzione. Questo strumento diagnostico è stato convalidato da una Letteratura sempre più cospicua e da una serie società scientifiche tra cui l'ACS e l'American College of Radiology che la propongono come test di screening in soggetti di età superiore ai 50 anno con SOF test positivo a con anamnesi personale positiva per neoplasia colica²⁸. In generale la CTC è ormai ritenuta l'esame radiologico di prima scelta nello studio delle lesioni polipoidi coliche sostituendo completamente il clisma opaco a doppio contrasto²⁹ come alternativa alla colonscopia a fibre ottiche nei casi in cui questa indagine sia controindicata o impraticabile o non sia stata condotta a termine³⁰⁻³¹. Nella nostra esperienza sono stati 119/807 i soggetti che sono giunti alla nostra osservazione proprio per essersi sottoposti a colonscopia ottica incompleta o inconclusiva. Questo dato è in linea con un nostro precedente studio su un campione meno rilevante di pazienti³². In questi soggetti il ruolo della CTC è valutare la presenza di lesioni sincrone nel caso in cui la colonscopia ottica sia stata interrotta per una stenosi neoplastica, o di studiare i segmenti colici inesplorati in caso di

stenosi flogistica o dolicocolon.

Tuttavia esistono una serie di condizioni in cui la colon-TC non è eseguibile ed in particolare, situazioni di flogosi acuta (diverticoliti acute), fasi attive di note malattie infiammatorie croniche dell'intestino (malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa), megacolon tossico³³ o in esiti di recente chirurgia intestinale; in questi pazienti il rischio di perforazione a seguito di insufflazione cresce, pur restando molto basso (0,005% e lo 0,03%³⁴). L'impiego di radiazioni ionizzanti è un altro dei limiti della CTC che certamente ne deve condizionare l'utilizzo escludendola in tutti i soggetti in cui queste costituiscono una controindicazione come le donne in gravidanza. Attualmente attraverso l'utilizzo di specifici protocolli di acquisizione e l'impiego di software di ricostruzione è possibile eseguire una CTC con dosi di radiazioni molto contenute. Nella nostra esperienza la dose erogata in media è stata 5.4 mSv con una oscillazione legata alle caratteristiche fisiche dei pazienti valutati

Nella nostra esperienza si è dimostrata la presenza di neoplasia colica nel 9% dei casi. Il dato è in linea con la Letteratura che risulta tuttavia molto discordante, proponendo incidenze di lesioni polipoidi in sede autoptica tra il 7% ed il 50%, considerando tuttavia anche lesioni di piccolissime dimensioni. Nel nostro lavoro le dimensioni delle lesioni polipoidi sono rientrate tra i 4 mm ed i 23 mm.

Una considerazione ulteriore riguardo l'applicazione della CTC nel percorso di diagnosi precoce del CCR è la possibilità della tecnica di identificare reperti esterni al

lume colico rientranti nel volume di acquisizione.

Nella nostra esperienza in 34/807 pazienti (4% circa) sono stati riscontrati reperti extracolici afferenti alla categoria E4, ovvero meritevoli di approfondimenti diagnostici mirati in rapporto alla rilevanza clinica. Va sottolineato come questi reperti siano inattesi e che, con una metodica di valutazione endoscopica (colonscopia), sarebbero passati misconosciuti.

Certamente nel bilancio clinico di questi pazienti una metodica pan esplorante ha avuto un ruolo determinante per la loro prognosi consentendo un intervento terapeutico tempestivo.

CONCLUSIONI

La colografia TC è una importante tecnica di diagnostica per immagini che garantisce una elevata performance diagnostica e rapidità di esecuzione, in assenza di invasività e con minimo discomfort per il paziente.

Tra gli elementi di interesse per questa metodica vanno inoltre annoverati la mancanza di sedazione e la sua eseguibilità in regime ambulatoriale.

Inoltre, in rapporto al target di età a cui la CTC intesa come metodica di screening è rivolta, la percentuale di pazienti con reperti extracolici è sicuramente non trascurabile, pertanto questa metodica rappresenta certamente un valido strumento per implementare le strategie di screening e di diagnosi precoce del carcinoma del colon retto che, sino ad oggi, sono risultate non adeguate.

ICONOGRAFIA

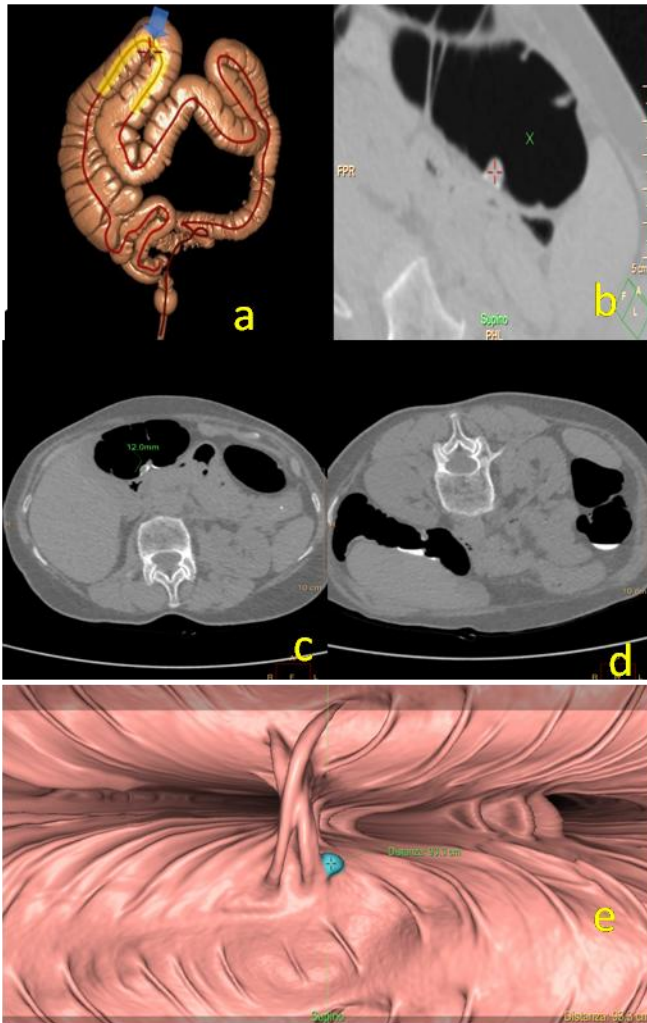


Fig 1: COLON-TC: l'indagine consente di ottenere ricostruzioni di volume rendering (a) utili per valutare anomalie di lunghezza o morfologia. Nelle acquisizioni assiali si riscontra una lesione polipoide(b) ; lo scopo della duplice acquisizione in supino e prono(c-d) è valutare il comportamento della lesione sospetta al cambio di decubito per distinguere i residui fecali dalle lesioni, quest'ultime insensibili al cambio di posizione. La ricostruzione di virtual dissection (e) consente di identificare il polipo dandone l'esatta distanza dal margine anale al fine di facilitarne la successiva rimozione.

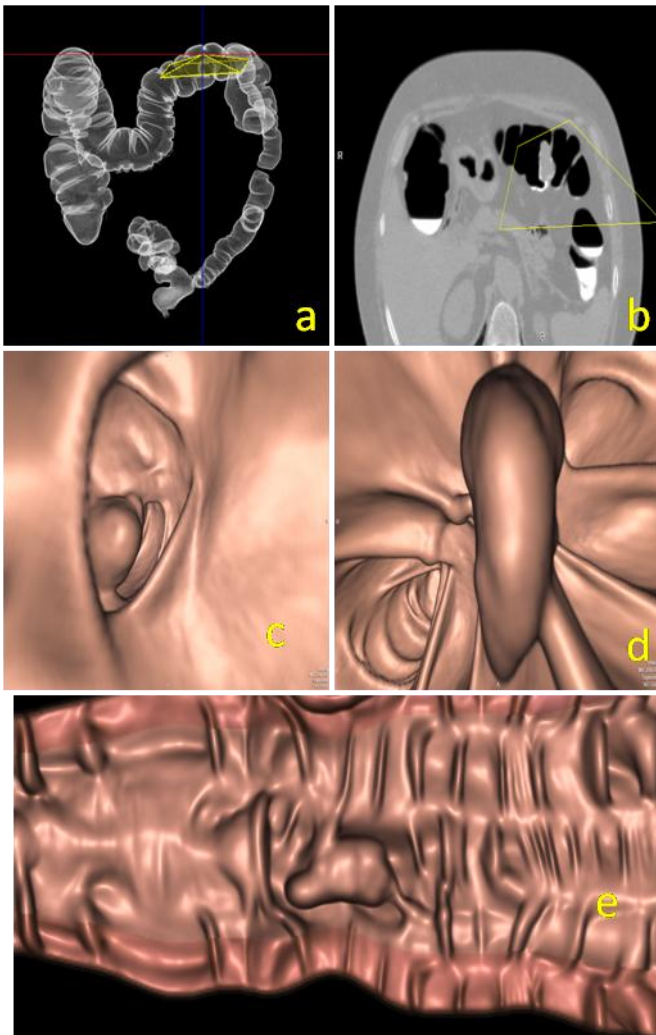


Fig 2: **POLIPO ADENOMATOSO** : la ricostruzione di volume rendering (**a**) non rileva anomalie morfologiche. Nelle immagini assiali si riconosce una voluminosa lesione polipoide(**b**) rivalutata nelle ricostruzioni di endoscopia virtuale(**c-d**) e nella virtual dissection (**e**)

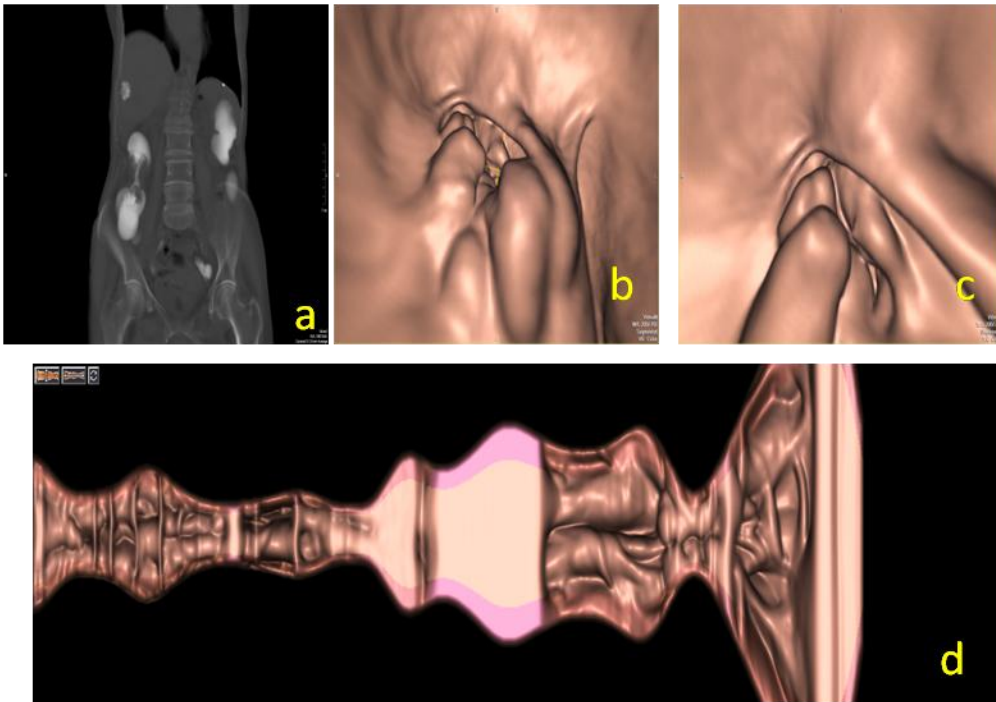


Fig 3: CARCINOMA COLON ASCENDENTE : Le ricostruzioni multiplanari (MPR) combinate con ricostruzioni volumetriche (MIP) (a) consentono di identificare una stenosi del colon destro con il lume irregolare che dà origine all'immagine “ a torsolo di mela” caratteristiche delle stenosi neoplastiche. Le ricostruzioni di endoscopia virtuale (b-c) evidenziano il tessuto aggettante ne lume colico. La virtual dissection (d) fornisce la corretta localizzazione della lesione nella porzione dell'ascendente.

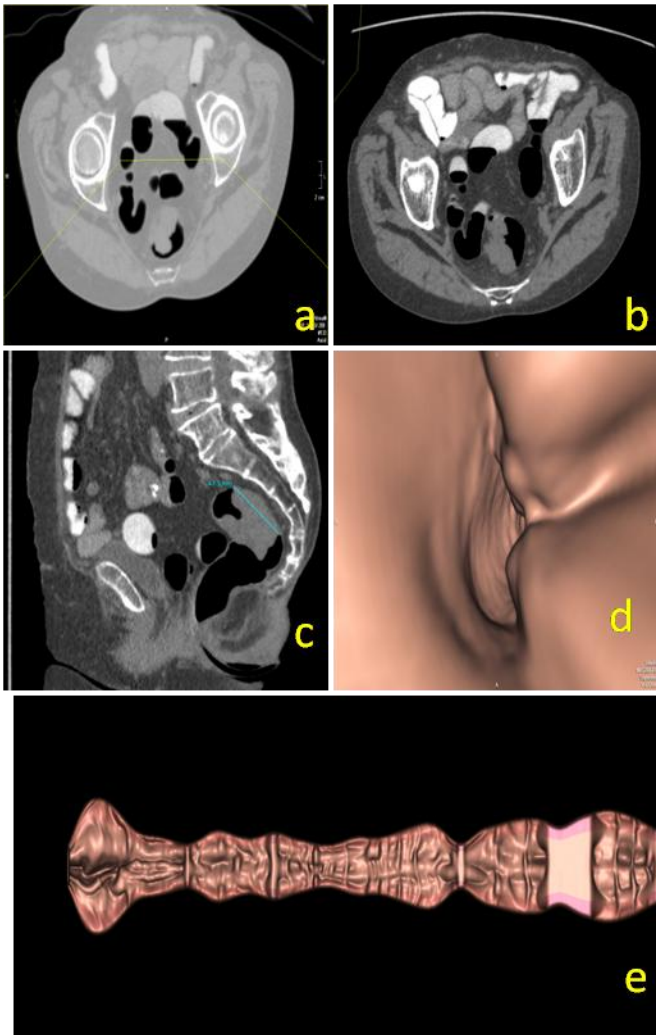


Fig 4: CARCINOMA RETTO-SIGMA : Le immagini assiali evidenziano tessuto all'interno del sigma (a) che viene meglio valutato cambiando la finestra di visualizzazione e scegliendo una per la valutazione dei parenchimi addominali (b).Le immagini ricostruite in sagittale (MPR)(c) consentono di fornire una corretta estensione cranio caudale della patologia. La sub stenosi determinata dalla neoplasia è ben valutabile con le immagini di endoscopia virtuale (d), mentre la virtual dissection (e) colloca precisamente la lesione molto vicina al margine anale

BIBLIOGRAFIA

1. Gualano MR, De Waure C., Ricciardi W., La Torre G., “Epidemiologia del tumore del colon-retto”, Italian Journal of Public Health, 2010
2. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, Sabiston textbook of surgery:the biological basis of modern surgical practice, Elsevier-Saunders 2001
3. AIOM, CCM, AIRTUM, “I numeri del cancro in Italia”, 2014
4. Kwak EL, Chung DC, “Hereditary colorectal cancer syndromes: an overview”, Clinical Colorectal Cancer 2007; 6:340-4
5. Coordinamento nazionale docenti universitari di gastroenterologia, Manuale di Gastroenterologia, EGI, 2010-2102
6. Freeman HJ, “Colorectal cancer risk in Crohn’s disease”, World Journal of Gastroenterology, 2008
7. Bianco A., Manuale di oncologia clinica, McGraw-Hill, 2007
8. Renehan AG, Tyson M., Egger M. et al., “M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies”, Lancet 2008; 371(9612):569-78
9. Jass JR, ”Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features”, Histopathology, 2007
10. Grady WM, Carethers JM, “Genomic and epigenetic instability in colorectal

cancer pathogenesis”, *Gastroenterology*, 2008

11. Shen L. et al., “Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007; 104:1864

12. Robbins LS, Cotran SR, *Le basi patologiche delle malattie*, Elsevier, 2010

13. Lassman S. et al., “Array CGH identifies distinct DNA copy number profiles of oncogenes and tumor suppressor genes in chromosomal and microsatellite unstable sporadic colorectal carcinomas”, *Journal of Molecular Medicine*, 2007

14. Park DH, Kim HS, et al., “Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia”, *Diseases of Colon & Rectum*, 2008; 52:43-49

15. Signorelli C., *Elementi di metodologia epidemiologica*, Universo, 2009

16. Federici A. et al., “The immunochemical faecal occult blood test leads higher compliance than the guaiac for colorectal cancer programme: a cluster randomized controlled trial”, *Journal of Medical Screening*, 2005; 12:83-88.

17. Segnan N., Armaroli P., Bonelli L., Risio M., Scialliero S., Zappa M., Andreoni B., Arrigoni A., Bisanti L., Casella C. et al., “Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE” *J Natl Cancer Inst.*, 2011; 103:130-1322

18. Robinson R. et al., “Sigmoidoscopy and rectal biopsy: a survey of current UK practice”, *European journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1996; 8:149-51

19. Newcomb P. et al., “Long term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer Incidence”, Journal of the National Cancer Institute, 2003; 95(8):622-5
20. Cappel MS, The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of cancer and adenomatous polyps”, Med Clin North Am. 2005; 89:1-42
21. Rex DK, Cutler CS, Lemmel G., Rahmani EY, Clarck DW et al., “Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies”, Gastroenterology, 1997; 112:24-28
22. El Zoghbi M., Cummings LC, “New era of colorectal cancer screening”, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, 2016
23. Ganeshan D., Elsayes KM, Vining D., “Virtual colonoscopy: Utility, impact and overview”, World Journal of Radiology, 2013
24. Zaleska-Dorobisz U., Lasecki M., Nienartowicz E., Pelak J., Stonina J. et al., “Value of virtual colonoscopy with 64 Row Ct in Evaluation of colorectal cancer”, Polish Journal of Radiology, 2013
25. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, Glick SN, Laghi A, Macari M, McFarland EG, Morrin MM, Pickhardt PJ, Soto J, Yee J; Working Group on Virtual Colonoscopy. “CT colonography reporting and data system: a consensus proposal.” Radiology, July 2005.
26. Ferrucci JT, “Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps,

politics” American Journal of Roentgenology, 2001 Nov; 177(5):975-88

27. Von Uitert RL, Summers RM, White JM et al., “Temporal anal multi institutional quality assessment of CT colonography”, AJR, 2008; 191(5): 1503-8

28. McFarland EG, Levin B., Lieberman DA, Pickhardt PJ, Johnson CD, Glick SN, Brooks D., Smith RA, “Revised colorectal screening guidelines: joint effort of the American Cancer Society, U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer and American College of Radiology”, Radiology 2008; 248:717-720

29. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CL, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. Radiology 2005; 237: 893–904;

30. Spada C et al Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline Eur Radiol (2015) 25:331–345

31. Neri E, Halligan S, Hellstrom M et al (2013) The second ESGAR consensus statement on CT colonography. Eur Radiol 23:720–729]

32. Maggioletti N, Capasso R, Pinto D, Carbone M, Laporta A, Schipani S, Piccolo CL, Zappia M, Reginelli A, D'Innocenzo M, Brunese L. Diagnostic value of computed tomography colonography (CTC) after incomplete optical colonoscopy. Int J Surg. 2016 Sep;33 Suppl 1:S36-44. doi: 10.1016/j.ijisu.2016.05.053.

33. Burling D., Halligan S., Slater A., Noakes MJ, Taylor SA, “Potentially serious adverse events at Ct colonography in symptomatic patients: national survey of the United Kingdom”, *Radiology*, 2006; 239-471
34. Sosna J., Blachar A., Amitai M., et al., “Colonic perforation at CT Colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort”, *Radiology*, 2006; 239:457-463
44. Neri E., Halligan S., Hellström M., Lefere P., Mang T., Regge D., Stoker J., Taylor S., Laghi A., “The second ESGAR consensus statement on CT colonography” , *European Radiology*, 2013
45. Maggialetti N., Capasso R., Pinto D., Carbone M. , Laporta A., Schipani S., Piccolo CL, Zappia M., Reginelli A., D’Innocenzo M., Brunese L., “Diagnostic value of CTC after incomplete optical colonoscopy”, *International Journal of Surgery*, 2016