

## Colite di Crohn e cancro coloretale: analisi retrospettiva su 296 pazienti

C. DI MARTINO, G. CANONICO, S. SCARINGI, F. FICARI, F. TONELLI

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi  
S.O.D. Chirurgia Apparato Digerente, Università degli Studi di Firenze

**SUMMARY: Crohn disease and colorectal cancer: retrospective study on 296 patients.**

*The relationship between Crohn's disease (CD) and colorectal cancer (CRC) is still the subject of controversy. These issues are principally epidemiological and statistical, arising from difficulties in interpreting the data from small and heterogeneous series of patients, and as a result, follow up and treatment strategies may differ between centers. Besides this, prognosis of affected patients still remain poor despite of the improvement in survival obtained in the treatment of sporadic CRC. Several case reports and retrospective studies performed in referral centers over different geographic areas of the world have shown, within the last 30 years, an increased risk for the development of CRC in patients with CD (1-5). The extent of disease (extensive colitis), presence of fistula in ano, age of patient (>40 years), strictures and length of disease (>10 years) may be important determinants for increasing risk. In these cases, the risk appears to be similar to that of ulcerative colitis (UC) (2, 6-12). The risk is between 6 and 20 times that of the normal population. Despite this, other population-based studies have shown no increased colon or rectal cancer risk (13-15), but these are open to criticism because of short follow-up and frequent previous surgical resection (11, 16).*

*The aim of this study is to analyze retrospectively our experience of 296 patients who underwent surgery for colorectal Crohn disease between 1988-2008 and review the literature of the last twenty years, in order to determine risk factors and treatment strategies.*

**KEY WORDS:** Crohn, colorectal cancer.

### Introduzione

Il rischio di cancro coloretale nei pazienti con colite di Crohn è tuttora oggetto di controversie. Queste sono principalmente di ordine epidemiologico e statistico, a causa delle difficoltà ad interpretare dati da casistiche piccole ed eterogenee.

Molti case reports e studi retrospettivi realizzati in

centri di riferimento in diverse aree geografiche del mondo negli ultimi 30 anni, sembrano indicare un aumento del rischio di cancro coloretale nei pazienti con colite di Crohn (1-5). L'estensione della malattia (pancolite), la presenza di fistole perianali, l'età del paziente (> di 40 aa), la durata di malattia (> di 10 aa) e la presenza di stenosi possono rappresentare dei fattori importanti per l'aumento del rischio. In questi casi, infatti, esso sembra essere simile a quello della rettocolite ulcerosa (2, 6-12), essendo da sei a venti volte più alto della popolazione normale. Al contrario, altri studi population-based non hanno mostrato un aumento di rischio di cancro coloretale (13-15, 17), anche se criticabili per il follow-up corto o in quanto includenti pazienti con precedenti resezioni chirurgiche ileo-coliche di cui non si avevano dati istologici certi (11, 16).

Lo scopo di questo studio è di analizzare retrospettivamente la nostra esperienza su 296 casi di colite di crohn operati negli ultimi venti anni, e valutarne fattori di rischio e strategie di trattamento.

### Pazienti e metodi

Tra 1201 pazienti con malattia di Crohn inseriti nel nostro database dal 1988 al 2008, abbiamo individuato 296 pazienti operati per localizzazione coloretale. Dal momento della diagnosi i pazienti sono stati regolarmente seguiti con esame clinico ogni 12 mesi, mentre la sorveglianza endoscopica è stata realizzata solo in caso di recidiva clinica al fine di valutare l'attività di malattia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per malattia stenotante e/o fistolizzante secondo i criteri di Montreal (18). I dati raccolti comprendono l'età del paziente la sede, l'estensione e la durata della malattia. L'intento della chirurgia era di realizzare delle resezioni quanto più conservative possibili (resezioni segmentarie), mentre la colectomia totale e/o

Corrispondenza Autore:  
Dott. C. Di Martino  
Medico specializzando in Chirurgia Generale,  
Università di Firenze, Policlinico di Careggi,  
Viale Morgagni, 85 - 50134 Firenze  
E-mail: carmendimartino@hotmail.it

la proctectomia con stomia definitiva sono state riservate ai pazienti con malattia estesa o recidiva. Solo i pazienti che hanno sviluppato cancro coloretale sono stati selezionati per lo studio. Le forme neoplastiche non adenocarcinoma non sono state incluse nell'analisi statistica.

## Risultati

Tra i 296 pazienti con colite di Crohn operati presso la nostra unità operativa dal 1988 al 2008 abbiamo individuato dieci casi di cancro coloretale (3.3%, 4U/6D). L'età media al momento della diagnosi di malattia di Crohn era di 36,6 anni (range 19,2-52,9), mentre l'età media al momento della chirurgia era di 49,5 anni (range 39,5-62). La durata mediana di malattia era 13,4 anni. Due pazienti avevano praticato terapia biologica con Infliximab. Il tumore era localizzato in quattro casi al colon destro, in due casi al colon sinistro e in quattro casi al retto. I dati relativi il tipo di resezione e lo staging patologico sono riportati nella Tabella 1. Due pazienti sono stati persi nel follow-up, si tratta di un uomo ed di una donna con localizzazione rispettivamente al colon sinistro (T3N0) ed al retto (T4N2). Il trattamento adiuvante è stato realizzato in sei casi. La mediana di sopravvivenza era di 32 mesi, con una globale del 25% a 5 anni.

## Discussione

L'aumento del rischio di sviluppare un adenocarcinoma nei pazienti con malattia di Crohn coloretale è tuttora oggetto di controversie, anche se l'analisi dei da-

TABELLA 1 - TIPO DI RESEZIONE E CLASSIFICAZIONE PATOLOGICA.

Tipo di resezione	N. pazienti
Emicolectomia destra	3
Emicolectomia sinistra	1
Resezione anteriore del retto	2
Miles	1
Colectomia sub-totale	3
<b>Staging patologico</b>	
T1N0	1
T2N0	1
T3N0	4
T4N0	1
T3N2	2
T4N2	1

TABELLA 2 - REVIEW DELLA LETTERATURA SULL'ETÀ ALLA DIAGNOSI E DURATA DEL CROHN (CD).

Autore	Età media (anni) alla diagnosi di carcinoma coloretale (CRC)	Intervallo medio tra CD e CRC (mesi)
Choi, 1994	54.5	15
Michelassi, 1992	47.6	19.3
Rubio, 1997	48	18.5
Korelitz, 1983	46	15.5
Petras, 1987	47	8.6
Hamilton, 1985	55	19.5
Stahl, 1992	55	18.5
Tonelli, 2008	36.6	13.4

ti epidemiologici degli ultimi venti anni sembrerebbe confermare tale rischio. Il problema principale, tuttora irrisolto, è quello della diagnosi, che risulta difficoltosa anche alla laparotomia (10). Infatti, lo screening e la sorveglianza endoscopica non consentono sempre una diagnosi precoce a causa delle difficoltà tecniche che spesso si incontrano nell'esecuzione della pancoloscopia, soprattutto in presenza di stenosi (7, 12). Dalla nostra analisi non è emersa una differenza significativa nella sede del tumore. Tutti i pazienti sono stati operati per malattia stenotomizzante e fistolizzante della durata di più di 10 anni (Tab. 1). La diagnosi pre-operatoria è stata possibile solo in 2 casi, ambedue con localizzazione rettale.

Per quanto riguarda la malattia non stenotomizzante, molti autori hanno posto il problema dello screening endoscopico. Korelitz riporta una serie di 356 pazienti con colite di Crohn diciotto pazienti (5%) positivi per presenza di displasia della mucosa rettale (19). Ciò nonostante, lo screening endoscopico è difficilmente realizzabile, non esente da morbilità e mortalità, e sembrerebbe efficace nella diagnosi precoce, senza tuttavia migliorare la sopravvivenza (20). Nella nostra esperienza, la sorveglianza endoscopica è stata realizzata solo nei pazienti sintomatici, pertanto non possediamo dati di screening. La sopravvivenza mediana era di 32 mesi che sembrerebbe suggerire una prognosi peggiore rispetto al CCR della popolazione normale.

## Conclusione

La nostra esperienza conferma che lo sviluppo del cancro coloretale nei pazienti con colite di Crohn rappresenta un importante problema di management, dovuto principalmente alla difficoltà di fare una diagnosi precoce. La durata di malattia (> 10 anni) e l'età dei pazienti (> di 40 anni), rappresentano importanti fattori di rischio.

La sorveglianza endoscopica con biopsie multiple in corrispondenza delle aree di malattia attiva e lungo tutto il colon può essere utile.

## Bibliografia

1. Bernstein D, Rogers A. Malignancy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996 Mar;91(3):434-440.
2. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994 Mar;35(3):347-352.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990 Aug 11;336(8711):357-359.
4. Michelassi F, Testa G, Pomidor WJ, Lashner BA, Block GE. Adenocarcinoma complicating Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993 Jul;36(7):654-661.
5. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med* 1973 Nov 22;289(21):1099-1103.
6. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994 Jul;35(7):950-954.
7. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Sep;6(9):993-998.
8. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994 May;35(5):651-655.
9. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998 Aug;41(8):992-996.
10. Nikias G, Eisner T, Katz S, Levin L, Eskries D, Urmacher C, et al. Crohn's disease and colorectal carcinoma: rectal cancer complicating longstanding active perianal disease. *Am J Gastroenterol* 1995 Feb;90(2):216-219.
11. Stahl TJ, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, Collier JA, Murray JJ, Silverman ML, et al. Crohn's disease and carcinoma: increasing justification for surveillance? *Dis Colon Rectum* 1992 Sep;35(9):850-856.
12. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1991 Jul;86(7):882-885.
13. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001 Feb 15;91(4):854-862.
14. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, III, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988 Jan;29(1):49-56.
15. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994 Dec;107(6):1675-1679.
16. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994 Nov;35(11):1590-1592.
17. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease—based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985 Feb;26(2):146-150.
18. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun;55(6):749-753.
19. Korelitz BI, Lauwers GY, Sommers SC. Rectal mucosal dysplasia in Crohn's disease. *Gut* 1990 Dec;31(12):1382-1386.
20. Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000279.