

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
Di.S.C.A.T.: SEZIONE DI CHIRURGIA D'URGENZA

TESI DI LAUREA:

*PROBLEMATICHE CHIRURGICHE NELLA POLIPOSIS  
ADENOMATOSA FAMILIARE.*

RELATORE:  
CHIARISSIMO PROFESSOR  
MARIO CASACCIA

CANDIDATO:  
FEDERICO RONZITTI

ANNO ACCADEMICO 1999-2000.

|   |         |
|---|---------|
| ▪ <b>CAPITOLO 1: <u>LA POLIPOSÌ ADENOMATOSA FAMILIARE</u></b> .....                                       | pag.2   |
| ▪ 1.1 TAPPE STORICHE.   |         |
| ▪ 1.2 GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA.  |         |
| ▪ 1.3 ANATOMIA PATOLOGICA.  |         |
| ▪ 1.4 MANIFESTAZIONI EXTRACOLICHE.  |         |
| ▪ 1.5 DECORSO NATURALE DELLA MALATTIA.  |         |
| ▪ 1.6 DIAGNOSI INIZIALE.  |         |
| ▪ 1.7 SUCCESSIVE VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE.  |         |
| ▪ 1.8 SCREENING.  |         |
| <b>CAPITOLO 2: <u>I TUMORI DESMOIDI</u></b> .....   | pag.21  |
| ▪ 2.1 CONSIDERAZIONI SULL'EZILOGIA.   |         |
| ▪ 2.2 OPZIONI TERAPEUTICHE.   |         |
| <b>CAPITOLO 3 : <u>ADENOMI E CARCINOMI DEL TRATTO INTESTINALE SUPERIORE</u></b> .....                     | pag. 34 |
| ▪ 3.1 CENNI STORICI.  |         |
| ▪ 3.2 EPIDEMIOLOGIA.  |         |
| ▪ 3.3 DISTRIBUZIONE E TIPO DEI POLIPI.  |         |
| ▪ 3.4 SCREENING.  |         |
| ▪ 3.5 TERAPIA.  |         |
| <b>CAPITOLO 4 :<u>OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA CHIRURGIA DELLA POLIPOSÌ RETTOCOLICA FAMILIARE</u></b> ..... | pag.55  |
| ▪ 4.1 LA CHIRURGIA DEL GROSSO INTESTINO.  |         |
| ▪ 4.2 CENNI STORICI.  |         |
| ▪ 4.3 TECNICHE CHIRURGICHE.   |         |
| 4.3.1 INTERVENTI CHIRURGICI NON RESTAURATIVI.   |         |
| 4.3.2 INTERVENTI CHIRURGICI RESTAURATIVI.   |         |
| ▪ 4.4 I POLIPI NEOPLASTICI NELLE POUCH  |         |
| ▪ 4.5 IL RESERVOIR A S NELL'INTERVENTO DI PROTOCOLECTOMIA CON ANASTOMOSI ILEO-ANALE SECONDO PARKS.        |         |
| ▪ 4.6 ILEOSTOMIA CONTINENTE DI KOCK.  |         |
| ▪ 4.7 LA CHIRURGIA VIDEOLAPAROSCOPICA.  |         |
| 4.7.1 GENERALITA'.  |         |
| 4.7.2 TECNICA OPERATORIA.   |         |
| <b>CAPITOLO 5: <u>CASI CLINICI</u></b> .....  | pag.88  |
| <b>BIBLIOGRAFIA TEMATICA</b> .....  | pag.99  |

## **PREMESSA.**

*I contenuti del lavoro che segue sono stati sviluppati attraverso una revisione della casistica internazionale sulla FAP, dai primi del Novecento fino ad oggi, dedicando particolare attenzione alle più recenti direttive diagnostico-terapeutiche basate sulle attuali conoscenze genetiche.*

*Le argomentazioni sono state implementate attraverso la descrizione della casistica clinica della Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza-Di.S.C.A.T. (Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Genova.).*

### *Ringraziamenti*

*Ringrazio il professor Mario Casaccia, Direttore della Cattedra di Chirurgia d'Urgenza della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'ateneo genovese, presso cui ho sviluppato la presente tesi di laurea.*

*Il mio ringraziamento va al reparto di Chirurgia d'Urgenza ed in particolare al dottor Ieracitano e al dottor Pianezza, che mi hanno seguito durante i miei anni come studente interno.*

*Un grazie per il sostegno morale ai dottori Rassu e Bronzino.*

*La mia riconoscenza va ai dottori Paola Ceppa, Giuseppe Cittadini, Ermanno Pasero per il materiale iconografico e clinico, nonché alla dottoressa Cristina Mareni per la consulenza genetica, indispensabili ai fini della ricerca.*

*Desidero infine ringraziare i miei familiari e amici per la pazienza dimostrata.*

**CAPITOLO 1: LA POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE.**

La *poliposi adenomatosa familiare* (familial adenomatous polyposis, FAP) è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante, nella quale polipi adenomatosi, sviluppandosi durante l'adolescenza o durante la prima età adulta, progrediscono alla forma di cancro del grosso intestino entro i quarant'anni di età. Si presenta solitamente con 100 o più polipi, che frequentemente sono tubulari o tubulo-villosi e con un diametro di 0.5 cm.

Gli individui affetti sono solitamente trattati con una proctocolectomia profilattica restaurativa, oppure con colectomia ed anastomosi ileorettale seguita da una sorveglianza del moncone rettale restante.

La prevalenza della malattia è stimata dalla letteratura mondiale in circa 1 caso su 11000 nati con un range compreso tra 1:6000 e 1:13000. Non è per altro conosciuta l'esatta frequenza della mutazione genica responsabile della malattia nella popolazione generale.

La malattia può insorgere per nuove mutazioni, e questo fatto è stato evidenziato in 90 su 200 famiglie (pari al 45%) di pazienti noti presso il St. Mark's Polyposis Registry. La comunità scientifica internazionale stima, invece, pari al 25% la quota di nuove mutazioni.

La classica triade della *sindrome di Gardner* (descritta per la prima volta negli anni '50 unitamente alla *sindrome di Turcot*), data da polipi del colon, tumori dei tessuti molli e tumori ossei, è stata ampliata dall'osservazione di: cancro della tiroide, tumori desmoidi, fibrosarcoma, tumori del surrene, cancro dell'ovaio, polipi gastrici, carcinoma dell'ampolla di Vater e cancro del pancreas.

La *sindrome di Turcot* considera l'associazione di tumori cerebrali, particolarmente il glioblastoma multiforme, ai polipi del colon.

Nella sindrome di Gardner, dapprima con studi di linkage e poi con la localizzazione molecolare, è stato isolato il gene responsabile della poliposi adenomatosa familiare nella banda 21 del braccio lungo del cromosoma 5

(5q21), da parte di Bodmer e coll. e Leppert in laboratori differenti. Il gene è stato denominato APC (Adenomatous Polyposis Coli).

Attualmente si preferisce superare la distinzione nelle tre forme succitate, considerando la poliposi adenomatosa familiare come una *malattia ad ereditarietà autosomica dominante che include lo sviluppo di alcune migliaia di adenomi coloretali e varie manifestazioni extracoliche*. Tutti i pazienti non trattati sono destinati a sviluppare un adenocarcinoma del colon. La formazione degli adenomi è un fenomeno progressivo e la diagnosi di FAP è attualmente accettata sulla base di una storia familiare verificata e sul reperto colonscopico di almeno 100 adenomi.

#### ▪ **1.1 TAPPE STORICHE.**

I primi casi di FAP furono descritti negli anni 1881-1882 ed alcuni anni dopo venne riportato lo sviluppo del carcinoma coloretale in questi pazienti.

Il primo registro per la poliposi fu organizzato nel 1925 presso il St. Mark's Hospital di Londra e già in allora si identificò la FAP come una malattia a trasmissione mendeliana dominante.

Alcuni anni più tardi venne definita come trattamento chirurgico la colectomia con ileo-retto anastomosi.

Nel 1951 Gardner riportò un caso di poliposi familiare con manifestazioni multiple extracoliche.

Nel corso degli anni '80 venne ipotizzata la proctocolectomia restaurativa come possibile trattamento.

Solo nei primi anni '90 è stato localizzato sul cromosoma 5 il gene APC, le cui mutazioni sono responsabili dell'insorgenza della FAP.

#### ▪ **1.2 GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA.**

Come già si è avuto modo di evidenziare, la FAP è una malattia a trasmissione autosomica dominante, per cui ogni figlio di un individuo affetto presenta un rischio di ereditare la malattia pari al 50%. La penetranza

è pari al 100%. In ampie casistiche una quota del 25% circa è rappresentata da soggetti che non hanno consanguinei affetti: si tratta di nuove mutazioni.

Le mutazioni all'estremo terminale 5' del gene possono causare una forma di FAP attenuata, quelle all'estremo terminale 3' sono più frequentemente responsabili di una malattia caratterizzata esclusivamente da familiarità per tumori desmoidi.

Facendo riferimento ad uno studio danese<sup>1</sup>, pubblicato ormai dieci anni or sono, l'incidenza annua in quel paese è stimata in 1,3 casi per milione di abitanti, corrispondente ad una frequenza approssimativa di 1:11000 nati. Questo dato può essere comparato con quello di altri registri nazionali, che presentano un range compreso tra 1:8000 e 1:22000.

### ▪ **1.3 ANATOMIA PATOLOGICA.**

#### *Colon e retto*

La maggior parte degli adenomi è rappresentata da forme tubulari e praticamente tutti hanno un diametro inferiore a 1 cm. Il numero varia approssimativamente da 100 fino ad oltre 5000, con una media superiore a 1000. Tutti i pazienti con FAP presentano adenomi rettali. Semplici mutazioni geniche nelle cellule della mucosa sono responsabili della formazione degli adenomi; qualora questi non vengano asportati in toto, con la colectomia profilattica, si osserva la cosiddetta *sequenza adenoma-carcinoma*:

- La mutazione del gene APC è un evento precoce nello sviluppo delle alterazioni che preludono alla formazione di polipi (peraltro delezioni in questa stessa regione sono state identificate anche in carcinomi gastrici, esofagei e polmonari)
- Il passo successivo è rappresentato dalla demetilazione del DNA
- La mutazione dell'oncogene *ras* è riscontrabile nel 10% degli adenomi di diametro inferiore a 1 cm, nel 50% degli adenomi con diametro superiore a 1 cm e nel 50% dei carcinomi

- Viene persa una proteina, appartenente al gruppo delle molecole di adesione, che altrimenti è normalmente espressa nella mucosa colica sana: essa è localizzata sul cromosoma 18q, viene denominata DCC (Deleted in Colon Cancer), e la sua espressione è ridotta o assente nel 70-75% delle neoplasie coliche
- Viene perso il prodotto del gene oncosoppressore *p53*, una fosfoproteina importante nel ciclo cellulare, per una delezione del cromosoma 17p, che si riscontra nel 70-80% dei carcinomi del colon, ma che è rara negli adenomi

Il risultato di questi eventi può essere esemplificato come segue:

1. EPITELIO NORMALE
2. Perdita o mutazione del locus APC sul cromosoma 5q → EPITELIO IPERPROLIFERATIVO
3. Perdita di metilazione del DNA → ADENOMA INIZIALE
4. Mutazione del gene *ras* sul cromosoma 12p → ADENOMA INTERMEDIO
5. Perdita del gene DCC sul cromosoma 18q → ADENOMA AVANZATO
6. Perdita del gene *p53* sul cromosoma 17p → CARCINOMA

Alcuni autori affermano che tale sequenza di eventi non è necessariamente operativa, ma probabilmente alterazioni cumulative che avvengono nel genoma determinano un aumento progressivo delle dimensioni, dei livelli di displasia e delle potenzialità invasive delle lesioni neoplastiche<sup>2</sup>.

Le nozioni di cui sopra sono suffragate dalle seguenti osservazioni:

- Popolazioni con elevata incidenza di adenomi hanno pure un'elevata incidenza di carcinomi del colon-retto
- I carcinomi coloretali si distribuiscono topograficamente in maniera analoga agli adenomi
- Il picco di incidenza dei polipi adenomatosi precede di alcuni anni il picco di incidenza del carcinoma

<sup>1</sup> Cfr. S. BULOW, *Diagnosis of familial adenomatous polyposis* in "World J Surg" n°15 pag. 41-46 1991.

<sup>2</sup> Cfr. S.D.ROBBINS (a cura di) *Le basi patologiche delle malattie*, Philadelphia, 1994.

- All'interno dei polipi adenomatosi non è infrequente reperire lo sviluppo di piccoli focolai neoplastici, che altrimenti assai raramente sono presenti nella mucosa normale
- Il rischio di sviluppare un carcinoma è direttamente proporzionale al numero di adenomi
- Un attento follow-up dei pazienti affetti da adenomi, accompagnato dall'asportazione endoscopica delle lesioni sospette, riduce in maniera drastica l'incidenza del carcinoma coloretale.

E' frequente l'insorgenza di carcinomi sincroni.

La localizzazione dei carcinomi e la loro stadiazione non differisce rispetto alle casistiche dei pazienti non affetti da poliposi adenomatosa familiare, anche se nella FAP è molto più raro il reperto di carcinomi scarsamente differenziati.

#### ▪ 1.4 MANIFESTAZIONI EXTRACOLICHE.

Nei pazienti affetti è possibile identificare fino a più di 20 *cisti epidermoidi* cutanee benigne, che sono localizzate sul volto, sul dorso o sugli arti. Il loro sviluppo può precedere l'insorgenza degli adenomi coloretali.

Possono essere clinicamente evidenti *osteomi* a livello dello scheletro facciale e delle ossa lunghe. La pantomografia rivela multipli piccoli osteomi mandibolari in circa i  $\frac{3}{4}$  dei pazienti con FAP e la loro presenza è predittiva del futuro sviluppo degli adenomi.

I *tumori desmoidi* sono tumori fibromatosi che possono insorgere nella parete anteriore dell'addome, nell'interno della cavità addominale o nel cingolo scapolare.

Più frequentemente si repertano nelle donne e non di rado si accrescono fino a diametri di 20 cm. ed oltre. Queste forme neoplastiche mai metastatizzano, ma crescendo localmente in maniera espansiva sono responsabili di gravi complicanze dovute all'ostruzione intestinale od alla compressione ureterale. I tumori desmoidi, nella casistica del St. Mark's



Hospital, hanno un'incidenza pari al 12% nei pazienti affetti da FAP. Normalmente la loro insorgenza è successiva all'intervento chirurgico di colectomia profilattica, ma tumori desmoidi possono anche essere individuati prima della diagnosi di FAP.

Nell'ultimo decennio, sempre più frequentemente, è stata dimostrata un'alta incidenza di *polipi gastroduodenali* nei pazienti con FAP.

Nella metà degli individui affetti si trovano *polipi delle ghiandole fundiche*: non è una condizione neoplastica in quanto l'analisi istologica dimostra che si tratta di centinaia di polipi sessili di alcuni millimetri di diametro nel fondo gastrico, la cui insorgenza è causata dalla dilatazione cistica delle ghiandole del fondo senza displasia epiteliale. Tale affezione peraltro è riscontrabile anche in soggetti senza FAP.

Occasionalmente si possono trovare *polipi gastrici iperplastici*.

Nella maggioranza dei pazienti affetti da poliposi si riscontrano *adenomi duodenali* e la loro incidenza risulta aumentare con l'aumento dell'età. Si possono incontrare anche più di 50 adenomi localizzati nella seconda e terza porzione del duodeno, includendo anche la papilla di Vater. Tali formazioni polipoidi si presentano con un diametro di 3-5 mm, irregolari, più chiari della mucosa circostante, e spesso localizzati in pieghe della mucosa stessa.

All'esame istologico si dimostrano adenomi tubulari con displasia epiteliale di grado medio o moderato. Viene utilizzata la classificazione di Spigelman<sup>3</sup>: essa si basa sul tipo di mucosa osservabile all'esame istologico (tubulare, tubulo-villosa, villosa), sul grado di displasia epiteliale, e sulle dimensioni ed il numero dei polipi; gli stadi in cui viene ripartita la classificazione sono quattro, con un indice di gravità di malattia progressivamente crescente.

---

<sup>3</sup> Cfr. A. D. SPIGELMAN, C. B. WILLIAMS, I. C. TALBOT, P. DOMIZIO, R. K. S. PHILLIPS, *Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis* in "Lancet" n°2, 1989, pag. 783-785.

CLASSIFICAZIONE DEGLI ADENOMI DUODENALI SECONDO SPIGELMAN<sup>4</sup>

| Polipi          | Punteggio |                |         |
|-----------------|-----------|----------------|---------|
|                 | 1         | 2              | 3       |
| Numero          | <4        | 5-20           | >20     |
| Dimensioni (mm) | 0-4       | 5-10           | >10     |
| Istologia       | tubulari  | tubulo-villosi | villosi |
| Displasia       | lieve     | moderata       | grave   |

Stadio I: 1-4 punti; Stadio II: 5-6 punti; Stadio III: 7-8 punti; Stadio IV: 9-12 punti

I *carcinomi duodenali* o *periampollari* si presentano nei pazienti affetti da FAP con una frequenza che è 100 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; nel 40% dei casi si riscontrano adenomi sincroni. In alcune casistiche il cancro periampollare risulta essere la più comune causa di morte dopo il cancro coloretale.

In alcuni pazienti sono stati trovati *adenomi del tenue*: essi possono svilupparsi in un pouch di Kock oppure in un pouch ileoanale anche molti anni dopo una proctocolectomia restaurativa.

Sono stati riportati solo alcuni casi di *carcinomi del tenue* e di *adenomi pancreaticobiliari*.

Il *carcinoma della tiroide* si presenta con una frequenza pari a 100-160 volte rispetto alla popolazione generale nei soggetti di sesso femminile con FAP.

Nel 17% della popolazione con poliposi adenomatosa familiare si ritrovano *anomalie dentarie*.

L'oftalmoscopia è in grado di evidenziare una lesione multipla bilaterale in molti membri di famiglie affette da poliposi: l'*ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina* (CHRPE). Utilizzando come criterio la

<sup>4</sup> Cfr. M. H. WALLACE, R. K. S. PHILLIPS, *Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis* in "British Journal of Surgery" n°85,1998, pag.742-750.

presenza di 4 o più lesioni bilaterali, il 60-80% dei pazienti affetti da FAP è risultato positivo, con una specificità del 100%.

▪ **1.5 DECORSO NATURALE DELLA MALATTIA.**

Il decorso naturale della FAP può essere suddiviso in: *stadio preclinico*, *stadio degli adenomi* e *stadio del carcinoma*. Le informazioni al riguardo della durata dello stadio preclinico sono limitate e basate su casistiche poco numerose di membri sani di famiglie a rischio che si sottopongono ad una regolare sorveglianza proctosigmoidoscopica.

Ormai dieci anni or sono lo studio in Danimarca aveva seguito 36 pazienti, in stadio preclinico, tramite l'esecuzione di una proctosigmoidoscopia ad intervalli di due anni fino allo sviluppo di un adenoma: la mediana dell'età di diagnosi di adenoma era risultata di 16,5 anni (età media 19 anni) con un range compreso tra i 5 ed i 56 anni.

Lo stadio di adenoma può a propria volta essere suddiviso in *stadio latente* e *stadio sintomatico*. Nello studio danese l'età mediana alla comparsa dei sintomi intestinali, costituiti da sanguinamento, diarrea ed emissione di muco con le feci, era di 29 anni; l'età mediana di diagnosi di FAP era, invece, di 33 anni.

Lo stadio di carcinoma è definito come il periodo intercorrente tra la diagnosi di carcinoma coloretale e l'eventuale morte causata dal carcinoma coloretale stesso. Nelle casistiche danesi la mediana dell'età di diagnosi di cancro coloretale era di 36 anni, mentre l'età mediana di morte per cancro, nei casi non trattati, era di 40 anni.

▪ **1.6 DIAGNOSI INIZIALE.**

In passato la *proctosigmoidoscopia con tubo rigido* costituiva il metodo di scelta per la diagnosi iniziale di FAP, dal momento che tutti i pazienti con poliposi hanno adenomi rettali. Attualmente, come viene precisato da linee guida proposte dal "Progetto Li.Gu.Med.", è opportuno ricorrere alla

*sigmoidoscopia con tubo flessibile*. In caso di negatività dell'esame endoscopico non sono necessarie ulteriori indagini. Nel momento in cui la proctosigmoidoscopia rivela la presenza di polipi, quelli di dimensioni maggiori debbono essere rimossi per una corretta valutazione istologica, oltre che, naturalmente, a scopo terapeutico.

▪ **1.7 SUCCESSIVE VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE.**

Dopo che la diagnosi di FAP è stata supportata da una conferma istologica, può essere indicata una *colonscopia* con polipectomie multiple, volte ad identificare il grado di displasia epiteliale degli adenomi e l'eventuale sviluppo di carcinomi. Naturalmente in questi pazienti è d'obbligo la colectomia, i cui tempi potranno essere scelti sulla base dei reperti endoscopici ed istopatologici.

I pazienti con più di 20 anni di età possono essere candidati alla *gastroduodenoscopia* allo scopo di rilevare la presenza di eventuali polipi. Polipi gastrici di grosse dimensioni possono essere biopsiati o rimossi se possibile con un'ansa metallica.

Il reperto di polipi duodenali pone indicazione a biopsie multiple, inoltre un procedimento utile è quello di fare ricorso ad un endoscopio a visione laterale per ispezione e biopsie della papilla di Vater. Qualora, invece, non siano evidenti formazioni polipoidi a livello duodenale, possono essere prese multiple biopsie random dalla mucosa apparentemente normale.

Nei pazienti privi di adenomi dopo lo studio endoscopico ed istologico, l'esame può essere ripetuto ad intervalli di 5 anni, mentre in coloro i quali gli adenomi siano presenti, è buona norma effettuare un'endoscopia ogni 1-2 anni, a seconda del grado di displasia.

Se c'è il sospetto clinico della presenza di desmoidi intraaddominali, l'indicazione alla scansione in tomografia computerizzata (TC) è volta a prendere una migliore visione di sede ed estensione delle masse; per contro l'esame TC alla ricerca di desmoidi, per il resto asintomatici, non è indicato, in quanto l'atteggiamento terapeutico astensionista nei confronti di masse

prive di rilevanza clinica non è comunque modificato dalla diagnostica per immagini.

▪ **1.8 SCREENING.**

Facendo riferimento allo studio danese, la prima *proctosigmoidoscopia profilattica* in soggetti a rischio è raccomandata a partire dai 10 anni di età, in maniera che i bambini siano avviati ad un programma di controllo regolare prima della pubertà. L'esame, qualora negativo, andrebbe eseguito ad intervalli di due anni fino all'età di 40 anni e quindi ad intervalli anche più lunghi fino ai 60 anni di età. A patto che i risultati siano normali, il rischio di sviluppare adenomi è considerato minimo.

La ricerca dell'ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHRPE) è sicuramente dotata di elevata sensibilità e specificità diagnostica, ma per essere una metodica indagativa, si ritiene attualmente che l'oftalmoscopia non sia un'indagine efficace per lo screening dei soggetti con malattia ancora asintomatica. Utilizzando il metodo del polimorfismo per lunghezza dei frammenti di restrizione e sonde del DNA, Bodmer e coll. nel 1987 hanno potuto scoprire che il gene APC, la cui mutazione è responsabile di FAP, è localizzato sul cromosoma 5, e con maggiore probabilità nelle bande 5q21-q22. La possibilità, quindi, di identificare la mutazione, consente un'indagine preclinica che ha un'attendibilità pari praticamente al 100%.

La ricerca previa *pantomografia* di osteomi multipli della mandibola è stata usata come metodo di screening, anche se non è corretto un suo utilizzo a scopo diagnostico, soprattutto alla luce della scoperta del gene APC e dell'elevata sensibilità diagnostica dell'oftalmoscopia, considerando anche la minore sensibilità diagnostica della pantomografia stessa.

In futuro l'esame clinico assieme alla proctosigmoidoscopia dei soggetti in condizioni asintomatiche potrà essere limitato a due gruppi principali:

- Nelle famiglie con DNA informativo la positività per la mutazione responsabile di FAP condurrà i soggetti affetti ad essere sottoposti ad

una regolare proctosigmoidoscopia per controllare il momento dello sviluppo degli adenomi, mentre i soggetti negativi alla ricerca della mutazione saranno sottoposti a due sole colonscopie a 20 e 40 anni.

- Nelle famiglie con FAP, ma non informative per la mutazione del gene APC, includendo i figli di soggetti che siano andati incontro a malattia isolata, i soggetti asintomatici debbono comunque continuare un regolare follow up proctosigmoidoscopico come già si è precisato.

Le più recenti acquisizioni hanno condotto a puntualizzare i passi fondamentali nell'approccio alla diagnosi ed alla terapia della FAP:

- Quando si identifica un paziente con FAP clinica è necessario ricercare la mutazione del gene APC: la ricerca è positiva nell'80% dei casi
- Quando si identifica la mutazione del gene APC in un soggetto affetto bisogna ricercare la stessa mutazione in tutti i familiari a rischio ed effettuare controlli periodici in tutti i portatori della mutazione:
- Retto-sigmoidoscopia flessibile annuale a partire dall'età di 10-12 anni fino ai 35 anni di età; dopo i 35 anni gli intervalli salgono a 3 anni,
- Gastroduodenoscopia ad intervalli di 1-3 anni a partire dall'età di 20 anni,
- Ecografia epatica e tiroidea,
- Colectomia all'insorgere dei polipi,
- Quando in un soggetto affetto non viene identificata la mutazione del gene APC, è necessario sottoporre tutti i soggetti a rischio a controlli periodici regolari fino ai 40 anni di età,
- I soggetti non portatori di mutazione, in famiglie nelle quali la mutazione è stata identificata, vanno sottoposti a colonscopia all'età di 20 anni, quindi ogni 10 anni.

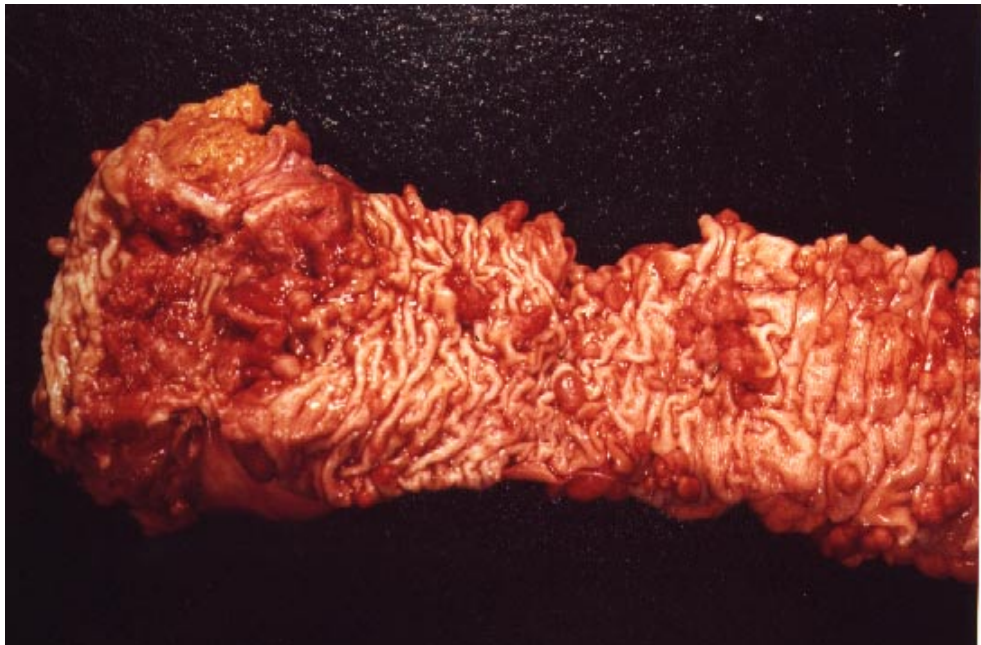
Attendendo a questi criteri i soggetti non portatori di mutazione evitano pesanti controlli periodici, ma, soprattutto, i portatori di mutazione vanno incontro ad un precoce riscontro dei polipi, da cui deriva la prevenzione del cancro.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



**FOTO 1.1.:**

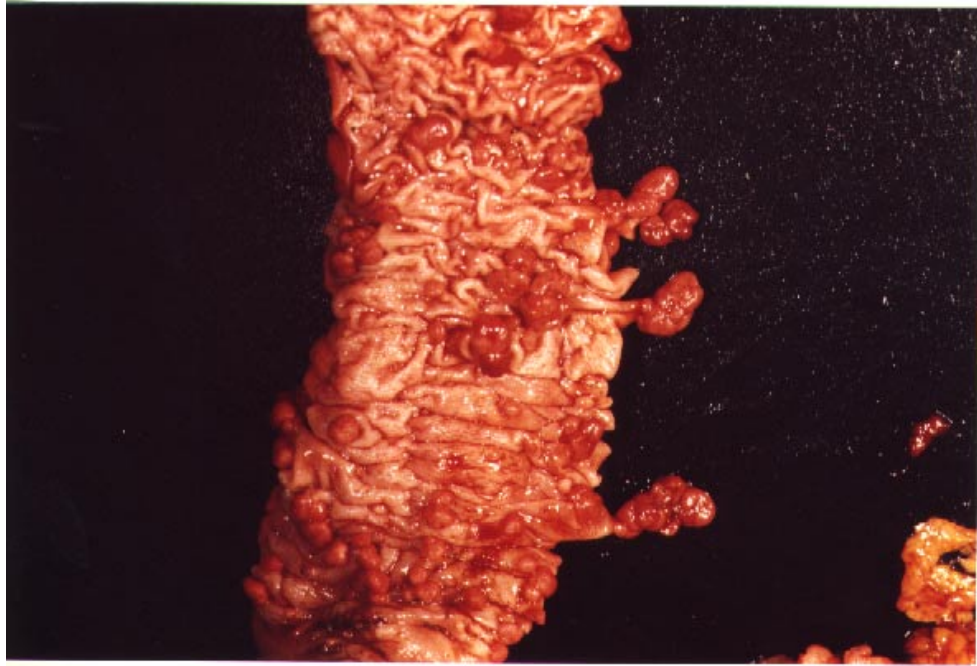
Reperto operatorio di poliposi rettocolica familiare: nel colon di destra numerose formazioni polipoidi sessili, nel colon di sinistra numerosissime formazioni polipoidi peduncolate con cancerizzazione del giunto retto-sigmoideo.



**FOTO 1.2.:**

Poliposi rettocolica familiare: cancerizzazione ulcerata a bordi rilevati.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



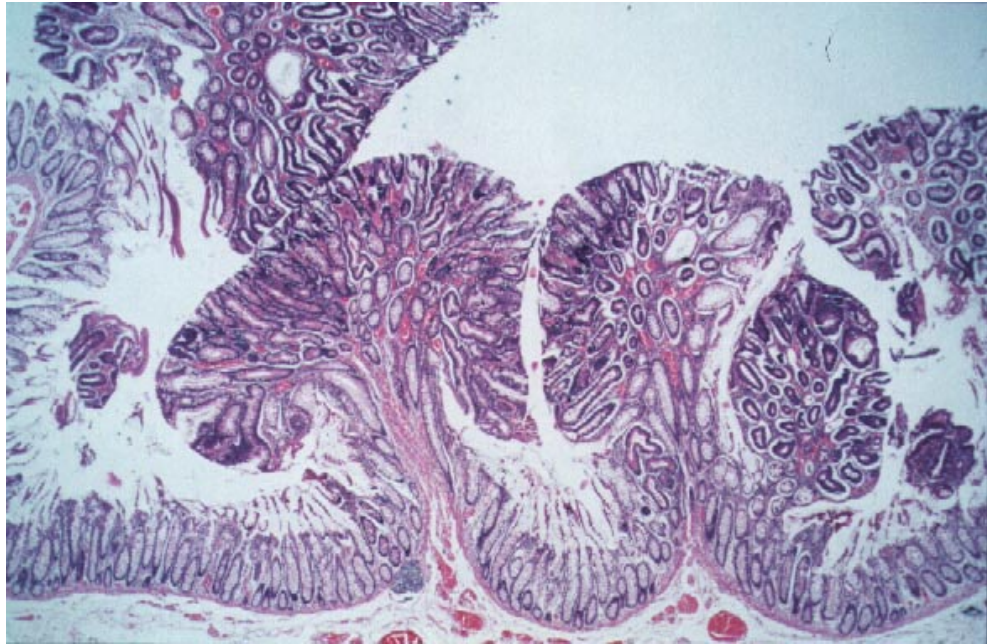
**FOTO 1.3.:**  
Poliposi del colon: formazioni polipoidi peduncolate.



**FOTO 1.4.:**  
Poliposi del colon: polipi sessili e peduncolati.

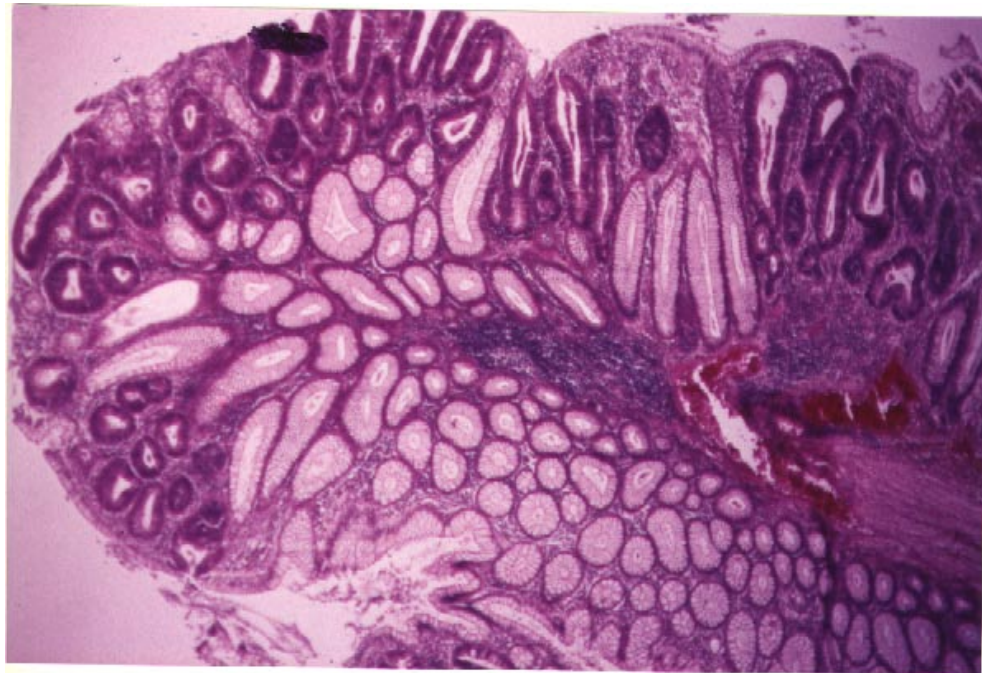


- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



**FOTO 1.5.:**

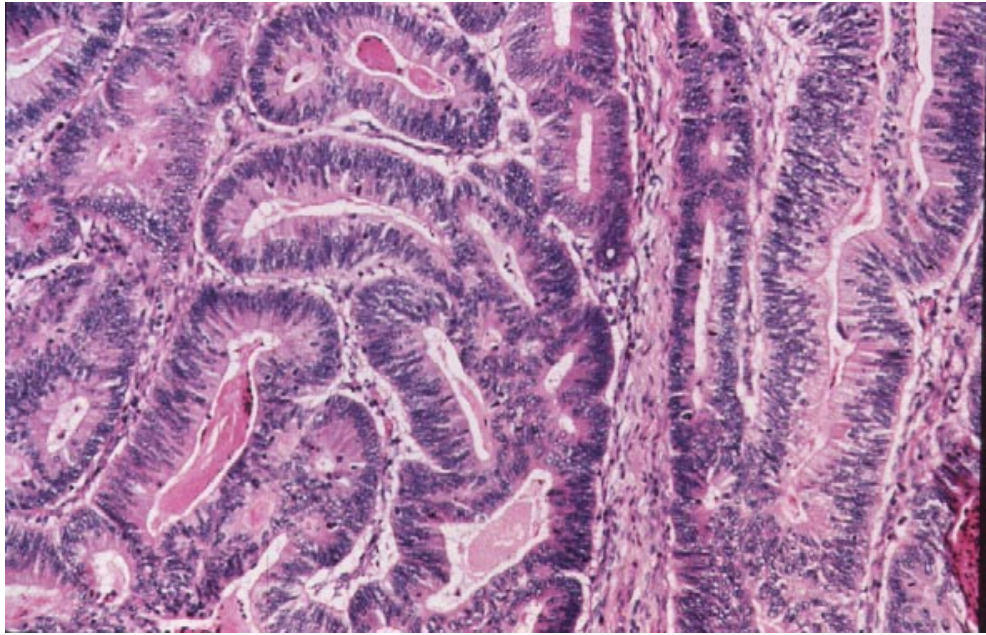
Tratto di grosso intestino con polipi adenomatosi tubulari peduncolati, non cancerizzati. (Ematossilina Eosina; 4x)



**FOTO 1.6.:**

Adenoma tubulare con displasia di grado lieve-moderato (Ematossilina Eosina 10x)

- *Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare.* -



**FOTO 1.7.:**  
Adenocarcinoma del grosso intestino ben differenziato  
(Ematossilina Eosina 25x)

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

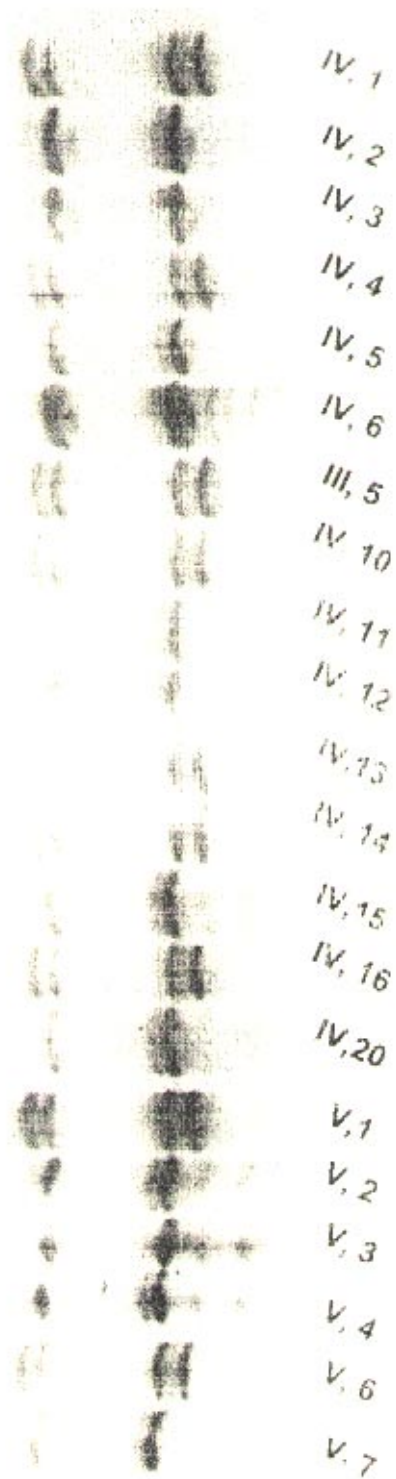


Figura 1.1: analisi molecolare di DNA con mutazione APC.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

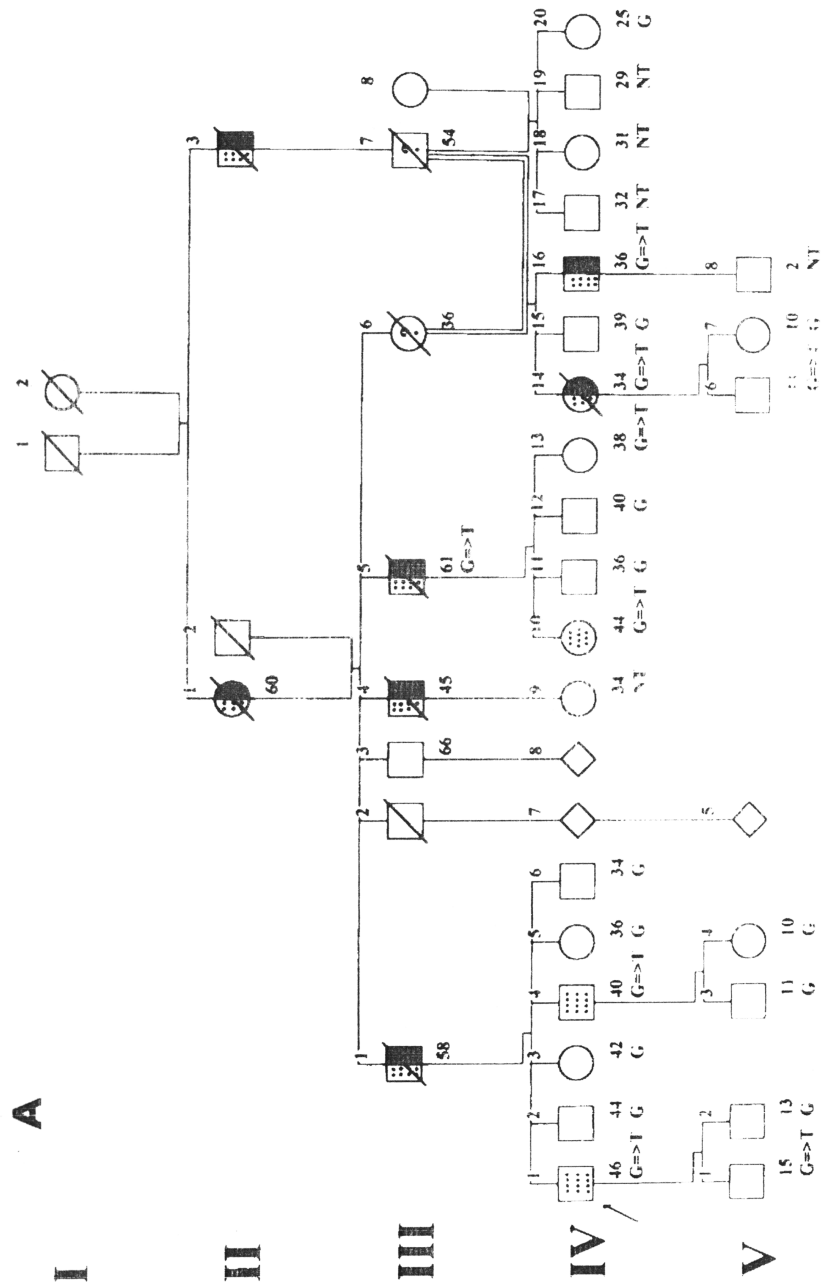


Figura 1.2: pedigree della famiglia portatrice della mutazione visualizzata nell'immagine 1.1.

## **CAPITOLO 2: I TUMORI DESMOIDI.**

Furono descritti per la prima volta da Mac Farlane<sup>5</sup> più di 150 anni fa; il nome origina dalla parola greca *desmos*, che significa *vincolo*.

Macroscopicamente si presentano come masse unicentriche, bianco-grigiastre, di consistenza duro-elastica, di dimensioni variabili. Dal punto di vista istologico i tumori desmoidi sono formazioni benigne, di origine mesenchimale, composte da fibroblasti maturi, con nuclei cellulari scarsi e rare mitosi, dispersi in uno stroma fortemente collagenizzato<sup>6</sup>; i fibroblasti periferici tendono ad infiltrare le fibre muscolari contigue scompaginandone l'organizzazione architettonica. I desmoidi sono, pertanto, tumori non capsulati, che originano dai tessuti costituenti le aponeurosi muscolari e che non metastatizzano. Normalmente sono a crescita lenta, per cui possono raggiungere grandi dimensioni in maniera silente, sotto forma di lesioni fibrose multiple o come una o più masse solide.

Nella popolazione generale i desmoidi sono rari, con un'incidenza di 2-4 casi per milione di persone ogni anno; rappresentano lo 0.03% di tutte le neoplasie. Nei pazienti non affetti da FAP i tumori desmoidi solitamente si sviluppano nella parete addominale, nel tronco, nel collo, negli arti e nel mesentere.

Nei soggetti con FAP i tumori desmoidi sono relativamente comuni, con un'incidenza che si attesta nell'intervallo tra 3.5% e 17%, ma che può salire anche fino al 29%. Si è visto che i pazienti con FAP, rispetto alla popolazione generale, hanno un rischio 852 volte più alto di sviluppare desmoidi. Una quota compresa tra il 55% ed il 77% di tali neoformazioni è localizzata nel mesentere del piccolo intestino.

Come si è detto restano asintomatici per lungo tempo. Nelle localizzazioni all'interno della cavità addominale, possono presentarsi come

---

<sup>5</sup> Cfr. J. MAC FARLANE, *Clinical reports on the surgical practice of the Glasgow Royal Infirmary*. Glasgow: D. Robertson, 1832 pag. 63-66.

<sup>6</sup> ROBBINS (a cura di)-*Le basi patologiche delle malattie*, 5<sup>a</sup> edizione vol. II, pag. 1419.



masse palpabili, comprimere od infiltrare i visceri circostanti, causando così dolore od ostruzione di ureteri, anse intestinali, strutture vascolari. Tali complicazioni, che possono contribuire a complicare il trattamento dei pazienti affetti, sono, in taluni casi, letali. A riprova di questo, i tumori desmoidi sembrano essere la più comune causa di morte (30.6% dei casi) in un'ampia casistica di pazienti affetti da FAP, sottoposti a colectomia profilattica, ad una distanza di 6,6 anni dall'intervento<sup>7</sup>.

La diagnosi di tumore desmoide deve essere presa in considerazione nei pazienti nei quali si sviluppa una massa della parete addominale, oppure in ogni paziente affetto da FAP, nel quale si presentino complicazioni non direttamente imputabili alla poliposi in sé; altri casi che devono indurre a sospettare lo sviluppo di desmoidi sono il reperto di aderenze al momento della chiusura di un'ileostomia, oppure, in un secondo momento, quando si manifestano ripetuti episodi di ileo meccanico od ischemia mesenterica.

#### ▪ **2.1 CONSIDERAZIONI SULL'EZIOLOGIA.**

Relativamente allo sviluppo dei tumori desmoidi nei pazienti con poliposi adenomatosa familiare, è stata identificata una quantità di fattori di rischio. Avendo osservato che la maggior parte dei tumori desmoidi (80%) si manifesta dopo la colectomia profilattica, si è giunti a ritenere che il trauma chirurgico sia uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di queste neoplasie.

L'aumentato rischio da intervento chirurgico si manifesta anche per interventi in laparoscopia.

Anche gli ormoni sessuali, specialmente gli estrogeni, sono implicati nello sviluppo dei desmoidi. Il loro coinvolgimento è basato principalmente sull'osservazione che il rapporto di incidenza tra femmine e maschi è di 3:1<sup>8</sup>, o di 2:1 secondo altri<sup>9</sup>, così come sul fatto che la maggioranza dei

<sup>7</sup> Cfr. G. GRIFFIOEN, H. F. A. VASEN, H. W. VERSPAGET, C. B. H. W. LAMERS, *Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas* in "Scand J Gastroenterol" n°33 Suppl 225 pag. 85-91 1998.

<sup>8</sup> CFR. G. GRIFFIOEN, H. F. A. VASEN, H. V. VERSPAGET, C. B. H. W. LAMERS, *Op. cit.* pag. 11.

desmoidi nelle pazienti con FAP si sviluppa durante l'età fertile, specialmente nel corso della gravidanza o nel periodo ad essa immediatamente successivo; tumori desmoidi si sviluppano, inoltre, in seguito all'assunzione di contraccettivi orali.

Alcune famiglie con FAP sono più facilmente soggette di altre allo sviluppo dei desmoidi, e questo indica una predisposizione genetica. Si è osservato che soggetti con poliposi adenomatosa familiare, parenti di affetti da FAP con desmoidi, hanno un rischio quasi 2,5 volte maggiore rispetto agli altri malati di FAP, di sviluppare desmoidi. Numerosi studi eseguiti sul gene APC in relazione allo sviluppo dei desmoidi hanno dimostrato che essi sono più frequenti quando la mutazione è localizzata all'estremo terminale 3' tra i codoni 1445 e 1578; questa correlazione per altro non è confermata da tutti i gruppi di lavoro.

Per altro Clark e coll. affermano che l'eziologia precisa e la storia naturale rimangono tuttora oscure<sup>10</sup>. Ciononostante in pazienti con FAP sono state identificate aree di diffusa *fibromatosi mesenterica*, e si è ipotizzato che tali zone possano aumentare di dimensione, fino ad arrivare a formare i tumori desmoidi. Questa progressione è stata osservata in uno studio retrospettivo, realizzato da Clark e coll., nel quale sono state riconsiderate scansioni tomografiche computerizzate di pazienti successivamente diagnosticati come affetti da tumori desmoidi. L'intreccio o l'ispessimento del mesentere, talvolta associati con l'impacchettamento del mesentere stesso, sono stati visti progredire verso la formazione di tumori desmoidi. D'altronde rimane sconosciuta l'origine di queste anomalie e la frequenza con la quale esse si manifestino o diano l'avvio allo sviluppo di tumori desmoidi nei pazienti con FAP. Lo scopo di tale studio prospettico è stato quello di identificare piccole anomalie nel mesentere dei pazienti con poliposi adenomatosa familiare e di documentarne la successiva progressione. Le anomalie evidenziate erano rappresentate da:

---

<sup>9</sup> Cfr. I. HEISKANEN, H. J. JARVINEN, *Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment* in "Int J Colorectal Dis" n°11 pag. 157-162 1996.

aree di ispessimento mesenterico simili a placche e fibromatosi mesenterica. Lo studio ha potuto evidenziare che i tumori desmoidi seguono un decorso variabile ed imprevedibile. Lesioni riconducibili alla fibromatosi mesenterica, rappresentate dall'ispessimento del mesentere e dal suo impacchettamento, senza mai, per altro, giungere alla formazione di masse, sono state osservate alla laparotomia in pazienti con FAP ed è stato documentato il loro aspetto alle scansioni TC, nonché la loro progressione verso la formazione di tumori desmoidi.

Culture di fibroblasti provenienti da biopsie cutanee di pazienti con FAP, hanno dimostrato una diminuita sensibilità agli inibitori di crescita<sup>11 12 13</sup>; questi pazienti sviluppano cicatrici ipertrofiche ed una maggiore quantità di aderenze postlaparotomiche rispetto alla popolazione normale<sup>14</sup>. Gli autori suggeriscono che le placche mesenteriche osservate siano lesioni che insorgono prima dello sviluppo dei tumori desmoidi (DPLs=desmoid precursor lesions), e che la loro formazione sia il risultato dell'alterata funzione dei fibroblasti. Le suddette lesioni sono troppo piccole per essere visualizzate alla TC, ma sono state trovate alla laparotomia in 13 pazienti, la metà dei quali non era stata precedentemente sottoposta a chirurgia addominale: questo fatto dimostra che esse possono presentarsi anche in assenza di trauma chirurgico.

Una più estesa fibromatosi mesenterica era stata trovata in 7 dei 42 pazienti sottoposti alla laparotomia e nel 21% delle scansioni TC, e sempre in pazienti che in passato erano stati sottoposti a chirurgia addominale. Questo fatto, ed il reperto che i pazienti con fibromatosi mesenterica evidenziata alla laparotomia avevano un numero significativamente più

---

<sup>10</sup> Cfr. S. K. CLARK, T. G. P. JOHNSON SMITH, D. E. KATZ, R. H. REZNEK, R. K. S. PHILLIPS, *Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°85 pag. 970-973 1998.

<sup>11</sup> Cfr. L. KOPELOVICH, *Skin fibroblasts from humans genetically predisposed to colon cancer are abnormally sensitive to SV40* in "Cancer Invest" n°2, 1984, pag. 333-338.

<sup>12</sup> Cfr. L. PFEFFER, M. LIPKIN, O. STUTMAN, L. KOPELOVICH, *Growth abnormalities of cultured human skin fibroblasts derived from individuals with hereditary adenomatosis of the colon and rectum* in "J Cell Physiol" n°89, 1976 pag. 29-38.

<sup>13</sup> Cfr. S. RASHEED, M. B. GARDNER, *Growth properties and susceptibility to viral transformation of skin fibroblasts from individuals at high genetic risk for colorectal cancer* in "J Natl Cancer Inst" n°66,1981, pag. 43-49 .

<sup>14</sup> Cfr. L. HERRERA-ORNELAS, S. ELSIAH, N. PETRELLI, A. MITTELMAN, *Causes of death in patients with familial polyposis coli (FPC)* in "Semin Surg Oncol" n°3,1987, pag. 109-117 .



elevato di pregressi interventi addominali, suggerisce che la chirurgia possa avere un effetto peggiorativo nell'evoluzione della patologia. Naturalmente non bisogna dimenticare che sia la fibromatosi mesenterica, sia i tumori desmoidi possono svilupparsi anche in pazienti che non abbiano mai subito traumi chirurgici. Essendo pari al 10% circa l'incidenza dei desmoidi nei pazienti con FAP, significa che solamente alcuni casi di fibromatosi mesenterica arrivano a formare tumori desmoidi.

Si pensa che la proctocolectomia restaurativa profilattica sia associata ad un più alto rischio di successiva formazione di desmoidi rispetto alla colectomia con ileo-retto anastomosi, a causa del maggiore trauma chirurgico; si ritiene altresì che l'atto chirurgico in un soggetto più giovane possa condurre ad un aumentato rischio. D'altronde i dati attuali sono compatibili con queste ipotesi, ma la grandezza del campione degli studi a tutt'oggi eseguiti non è sufficiente a dimostrare una differenza significativa nella percentuale di formazione di desmoidi tra i pazienti che hanno subito un'ileo-retto anastomosi e quelli che hanno subito una proctocolectomia profilattica restaurativa; in particolare sembra che non ci siano differenze nella formazione di desmoidi tra quelli nei quali è stato eseguito come prima scelta l'intervento restaurativo, e quelli nei quali questa opzione chirurgica ha seguito un'iniziale ileo-retto anastomosi.

Sulla base degli studi eseguiti è stato proposto un modello di sviluppo dei tumori desmoidi nel quale le lesioni precorritrici sono presenti in una importante percentuale di pazienti con FAP, prima della chirurgia, come conseguenza di un'anormale funzione fibroblastica, causata da una mutazione del gene APC; alcune DPLs progrediscono, poi, sino alla fibromatosi mesenterica, e questa evoluzione può essere stimolata dal trauma chirurgico. In alcuni soggetti, ma non sempre, si può infine assistere alla formazione di un tumore desmoide. Una volta che la massa si sia formata, la crescita sembra essere rapida, quanto meno all'inizio. Non è chiaro se gli estrogeni ed i fattori genetici influenzino lo sviluppo della fibromatosi mesenterica dalle DPLs, o dei tumori desmoidi dalla fibromatosi mesenterica, od ambedue i passaggi.

Questo modello in molti punti risulta analogo alla sequenza adenoma-carcinoma, come si realizza nel grosso intestino.

Molti dei casi studiati di fibromatosi mesenterica non evolveranno mai a tumore desmoide, e verosimilmente non causeranno mai alcun sintomo, quantunque la loro semplice presenza possa costituire un ostacolo alla chirurgia restaurativa. E' stato peraltro suggerito di eseguire una TC di screening nei pazienti con FAP asintomatici, allo scopo di consentire un trattamento iniziale dei desmoidi, ma la variabile modalità di progressione della fibromatosi mesenterica a tumore desmoide, e la rapida crescita dei desmoidi già formati, suggeriscono che le evidenze tomografiche possano dare informazioni inutili, e comunque un aiuto di poco valore nel follow-up. Nonostante questo altri<sup>15</sup> sostengono comunque che la TC sia la sola modalità per la diagnosi e la stadiazione dei desmoidi intraaddominali, consentendo anche la visualizzazione di masse ad uno stadio di sviluppo ancora iniziale, le quali si dimostrano come un'infiltrazione poco definita del grasso mesenterico. Masse di maggiori dimensioni si presentano con sovvertimento della disposizione, impacchettamento ed aumento dello spessore delle anse del piccolo intestino. I tumori desmoidi, inoltre, presentano un diverso "contrast enhancement", tale da poterli facilmente discriminare rispetto ai tessuti circostanti. Per altro le immagini delle scansioni TC sono scarsamente correlate con la sintomatologia generata dai tumori desmoidi intraaddominali. Gli aspetti che vengono associati ad una prognosi peggiore sono rappresentati da: diametro della massa maggiore di 10 cm, esteso interessamento del tenue, multipli tumori del tenue. Sagar e coll., che nel loro studio hanno eseguito scansioni tomografiche su nove pazienti, hanno rilevato come la TC addominale sia in grado di identificare la progressione, ma anche, talvolta, la regressione delle masse tumorali, e questo concorda con quanto viene affermato anche da altri autori<sup>16</sup>. Ultimamente si è visto che un ruolo importante, soprattutto per pazienti ad

---

<sup>15</sup> Cfr. P. M. SAGAR, G. MOSLEIN, R. R. DOZOIS, *Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°41,1998, pag. 1350-1356.

alto rischio con desmoidi che dimostrano un aumento di cellularità,<sup>17</sup> può essere ricoperto dalle immagini ottenute in risonanza magnetica, che pare siano dotate di una maggiore accuratezza.

## ▪ 2.2 OPZIONI TERAPEUTICHE.

Posto che una remissione spontanea dei tumori desmoidi è stata descritta nel 4% dei casi<sup>18</sup>, al momento attuale le indicazioni terapeutiche sono largamente basate su notizie ricavate da un piccolo numero di pazienti in maniera retrospettiva.

Il trattamento ideale consiste nella rimozione completa del desmoide. Naturalmente il trattamento efficace di questi tumori, che sono istologicamente benigni, è estremamente difficoltoso a causa della loro infiltrazione nei visceri adiacenti, delle grosse dimensioni e del rischio di recidive locali. Per altro la lenta progressione di questi tumori, in molti casi, permette di prendere in considerazione terapie mediche, ricorrendo all'utilizzo di FANS e di farmaci antiestrogeni, effettuando una stadiazione radiologica a sei mesi dall'inizio della terapia. Nel caso in cui questi presidi non diano risultato, si ricorrerà alla chemioterapia citotossica. Per il piccolo numero di pazienti affetti e per gli scarsi dati clinici, il trattamento ottimale dei tumori desmoidi nei soggetti con FAP è tuttora controverso.

*Resezione chirurgica.* In linea teorica la resezione chirurgica dei tumori desmoidi dovrebbe essere la terapia di scelta: completa e radicale, fino a comprendere l'eventuale escissione di un largo margine delle strutture limitrofe interessate; questa modalità dovrebbe garantire una bassa percentuale di recidive. Quando i desmoidi interessano un'estesa porzione della parete addominale si è obbligati ad eseguire un intervento di plastica della parete stessa con materiali sintetici, oppure con lembi miocutanei. D'altronde la resezione radicale dei desmoidi nella cavità addominale è

---

<sup>16</sup> Cfr. H. T. LYNCH, R. FITZGIBBONS jr, S. CHONG, *Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intra-abdominal desmoid tumors in Gardner's syndrome* in "Dis Colon Rectum" n°37,1994, pag. 260-267.

<sup>17</sup> Cfr. P. M. SAGAR, G. MOSLEIN, R. R. DOZOIS, *Op. Cit.* pag. 14

solitamente impossibile: per lo più è realizzabile solamente una resezione parziale. Per questa ragione l'incidenza delle recidive locali dopo resezione chirurgica può superare anche il 70%, con un intervallo che è stimato tra il 50% ed il 90%; è stato per altro dimostrato che non c'è una differenza significativa tra pazienti con positività dei margini (65%) e quelli con negatività dei margini di resezione (68%)<sup>19 20 21</sup>, si sa, però, che l'escissione parziale può scatenare una successiva crescita<sup>22</sup>. Inoltre, i tentativi di rimuovere questi tumori della cavità addominale sono estremamente difficoltosi, in quanto la completa asportazione chirurgica spesso richiede la resezione di segmenti considerevolmente lunghi dell'intestino tenue, a causa dell'infiltrazione della radice del mesentere, e poiché l'incisione di un desmoide può dare luogo ad un sanguinamento difficilmente controllabile. In alcuni rari casi, però, se i desmoidi sono relativamente piccoli e lontani dalla radice del mesentere, è possibile eseguire una piccola resezione di un breve segmento di tenue. E' stata descritta la possibilità di una resezione completa del piccolo intestino, con successivo trapianto<sup>23</sup> in caso di compromissione generale del mesentere o di infarcimento del tenue. Pertanto, vista l'elevata morbilità (22-60%) e l'altrettanto elevata mortalità (10-60%), e poiché la chirurgia è in grado di stimolare l'accrescimento del tumore, tale approccio non sembra rappresentare la prima scelta nel trattamento dei tumori desmoidi della cavità addominale. Per altro la chirurgia è riservata a quei casi in cui si sviluppano specifiche complicazioni, quali, ad esempio: ostruzione del piccolo intestino, ostruzione degli ureteri, insorgenza di ischemia.

---

<sup>18</sup> Cfr. G. GRIFFIOEN, H. F. A. VASEN, H. W. VERSPAGET, C. B. H. W. LAMERS, *Op. Cit.* pag. 11

<sup>19</sup> Cfr. L. COVOTTA, A. TESORIERE, P. FERRAZZA, M. DIPAOLO, L. REGOLO, F. DIOMEDI CAMASSEI, M. Assenza, A. Lombardi, M. DiPaola, *Desmoidi associati alla poliposi familiare multipla: descrizione di un caso clinico* in "Giorn Chir" n°19 pag. 223-226

<sup>20</sup> Cfr. P. W. ALLEN, *The fibromatoses: a clinicopathologic classifications based on 140 cases* in "Am J Surg" n°39,1981 pag. 50 .

<sup>21</sup> Cfr. G. T. PACK, *Neoplasm of the anterior abdominal wall with the special consideration of desmoid tumor. Experience with 391 cases and collective review of the literature* in "Surgery" n°45,1959, pag. 77.

<sup>22</sup> Cfr. A. M. LOFTI, R. R. DOZOIS, H. GORDON, L. S. HRUSKA, L. H. WEILAND, P. W. CARRYER, *Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment* in "Int J Colorectal Dis" n°4,1989, pag. 30-36.

<sup>23</sup> Cfr. R. Y. CALNE, S.G. POLLARD, N. V. JAMIESON, *Intestinal transplant for recurring mesenteric desmoid tumour* in "Lancet" n°342,1993, pag. 58-59.

In relazione all'insorgenza di ischemia, Church<sup>24</sup> ha effettuato uno studio, con il quale ha voluto dimostrare che i tumori desmoidi del mesentere possono produrre sintomi significativi, oltre a quelli determinati dall'effetto massa: la chirurgia può essere efficace nel risolvere questi sintomi. Sono stati descritti quattro casi nei quali tumori desmoidi intramesenterici, prossimi alla parete dell'intestino, causavano un'ischemia della mucosa in soggetti con FAP. In un paziente, con un'anastomosi ileorettale, l'ischemia della mucosa si era presentata con stenosi multiple del tenue, ed era stata trattata attraverso stritturoplastiche multiple. Gli altri tre pazienti avevano un pouch ileale e l'ischemia si era presentata con sanguinamento e dolore a partenza dalle ulcerazioni della mucosa: tutti i pouch hanno dovuto essere rimossi. Church afferma che la decisione di operare pazienti con una storia di tumori desmoidi, anche se all'esame obiettivo dell'addome non si apprezzano masse palpabili ed alla scansione tomografica non sono visibili masse, è sempre contrastata dal timore di stimolare la formazione di desmoidi con il trauma chirurgico. Le lesioni repertate in nessun caso erano costituite da grosse masse, anzi, i sintomi erano determinati da tumori desmoidi di piccole dimensioni, localizzati nel margine mesenterico, che stimolavano la formazione di stenosi e di ulcerazioni. L'esame istologico di queste lesioni lasciava intendere che l'ischemia era il meccanismo attraverso il quale venivano formate le ulcere e le stenosi; queste ultime erano macroscopicamente simili a quelle visibili nella digiunoileite di Crohn, mentre le ulcerazioni della mucosa erano identiche a quelle che si incontrano nelle stenosi di Crohn. Le stenosi da tumori desmoidi, a livello ileale, in prossimità del pouch o del retto, rispondevano bene alla stritturoplastica, dimostrando una scomparsa dei sintomi dopo un follow-up di 18 mesi. Nell'ambito di un pouch ileale, d'altronde, le ulcerazioni non causavano stenosi. Le ulcerazioni all'interno dei pouch erano causate dai tumori desmoidi, localizzati a livello della sottomucosa, ed erano orientate longitudinalmente lungo le linee di sutura. Queste lesioni erano responsabili di dolore e di sanguinamento, e si erano

---

<sup>24</sup> Cfr. J.M. CHURCH, *Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial*

sviluppate sia nei pouch pelvici che nei pouch di Kock, indicando, pertanto, che lo stiramento del mesentere non rappresentava un prerequisito per l'insorgenza delle ulcerazioni. Il dolore ed il sanguinamento cessavano con la rimozione dei pouch.

Nei pazienti con FAP possono presentarsi altre cause di subocclusione del piccolo intestino e di dolore addominale. I soggetti malati, infatti, presentano briglie aderenziali di consistenza maggiore rispetto alla normale: tali aderenze possono causare dolore addominale ed ostruzione intermittente. Nella diagnosi differenziale dei quadri subocclusivi recidivanti entrano anche ernie interne e stenosi anastomotiche; d'altro canto l'assunzione di FANS può essa stessa causare ulcerazioni della mucosa, ed i pazienti affetti da FAP e con tumori desmoidi sono comunemente trattati con sulindac. In conclusione, Church afferma che i tumori desmoidi possono causare sintomi anche in assenza di masse di grosse dimensioni, così da poter parlare di una vera e propria malattia da desmoidi. Le ulcerazioni e le stenosi causate dai tumori desmoidi al margine mesenterico dell'intestino possono dare una sintomatologia invalidante, anche se questa viene facilmente risolta attraverso l'escissione di limitate porzioni di intestino o per mezzo di stritturoplastiche. Le ulcerazioni dei pouch in pazienti con FAP sono manifestazioni della malattia da desmoidi a carico del mesentere, e possono richiedere l'escissione del pouch. Ai pazienti con FAP, gravi sintomi addominali, storia di tumori desmoidi, ma senza apparenti masse, non deve essere comunque negata un'esplorazione addominale.

Oltre alle complicanze correlate al danno ischemico della parete del piccolo intestino, i tumori desmoidi richiedono l'escissione chirurgica quando, per le abnormi dimensioni che abbiamo detto possono raggiungere, determinano un globale peggioramento della qualità della vita del paziente: Covotta descrive il caso di un paziente che iniziava ad accusare difficoltà nei movimenti di flessione del busto sugli arti inferiori, proprio a causa di

---

*adenomatous polyposis-Report of four cases in "Dis Colon Rectum" n°41,1998, pag. 661-663 .*

un desmoide della parete addominale che aveva raggiunto un diametro di quindici centimetri.

In relazione all'effetto scatenante sull'insorgenza dei tumori desmoidi, che da più autori è stato imputato agli interventi di grossa chirurgia addominale restaurativa, può essere interessante riportare uno studio eseguito, presso la Division of Colon and Rectal Surgery, della Mayo Clinic and Mayo Foundation (Rochester, Minnesota), da Sagar e coll.. Lo scopo dello studio è stato quello di effettuare una rilettura del trattamento dei tumori desmoidi, nei pazienti che avevano subito un'anastomosi ileopouch-ale per una FAP. Il risultato principale di questo studio è rappresentato dal fatto che i tumori desmoidi si sono sviluppati nel 5.6% dei pazienti che si sono sottoposti ad IPAA (ileo pouch-anal anastomosis) per una FAP. Nei pazienti nei quali si sono sviluppati desmoidi della parete addominale, l'escissione, con chiusura diretta della breccia, senza il posizionamento di rete, ha sortito un buon risultato, e nessuno dei pazienti così trattati è andato incontro alla comparsa di recidive. Dei sette pazienti nei quali si sono sviluppati desmoidi del mesentere, solo in quattro c'è stato un fallimento del pouch, che è stato resecato ed è stato convertito in ileostomia permanente defunzionalizzata. In questo studio si è rilevato un alto numero di reperti occasionali di desmoidi, asintomatici, al momento dell'esecuzione dell'IPAA o della chiusura dell'ileostomia. E' probabile che tumori desmoidi si siano sviluppati in un maggior numero di pazienti presi in esame, pur senza essere mai arrivati ad avere una importanza clinica. Inoltre, come già altri hanno avuto modo di dimostrare, la diagnostica per immagini non sembra essere in grado di dimostrare neoplasie di dimensioni ancora ridotte. In aggiunta a questo, chiaramente la stessa localizzazione delle masse è determinante per la possibilità di diagnosticarne la presenza, tant'è che solo circa 1/3 dei desmoidi intraaddominali è in grado di determinare dolore. Anche in questo caso è stato attribuito un ruolo importante, nel determinare ostruzione del piccolo intestino, sia allo stiramento esercitato su mesentere e tenue, sia all'impacchettamento ed alla relativa compressione. Anche i ricercatori della Mayo Clinic mettono in

evidenza come la compressione che si determina sulle arcate arteriose del mesentere possa indurre ischemia del tenue od anche infarto della parete dell'intestino. Occasionalmente i tumori desmoidi possono andare spontaneamente incontro a necrosi. L'inaspettata scoperta di un desmoide alla laparotomia chiaramente può creare problemi nel corso dell'intervento che è stato pianificato, qualunque esso sia, e ciò è tanto più vero se ci si accinge ad eseguire una anastomosi ileo pouch-anale. Nello studio descritto, solo un paziente ha subito l'intervento di IPAA in un secondo tempo rispetto alla scoperta di un tumore desmoide, però egli, in precedenza, era già stato operato di anastomosi ileoanale diretta; per altro, dopo il secondo intervento e l'escissione del tumore, il paziente risultava in buone condizioni e non sviluppava tumori desmoidi nei successivi 13 anni. Sagar e coll. sostengono, quindi, che, sebbene la scoperta di un piccolo desmoide del mesentere durante l'esecuzione di IPAA possa indurre la maggior parte dei chirurghi ad optare per un intervento più limitato, come una colectomia totale con ileoetto anastomosi, tuttavia non ci sono dati in grado di sostenere la teoria che una chirurgia meno ampia sia chiaramente associata con una minore incidenza di tumori desmoidi.

Terapia radiante. A dispetto del fatto che sia stata descritta una parziale e spesso completa regressione dei tumori desmoidi dopo radioterapia adiuvante, diversi autori sostengono che questi tumori sono insensibili alle radiazioni. Si suppone che la risposta dei tumori desmoidi alla radioterapia addominale sia dovuta al fatto che questa metodica induce regressione dell'attività ovarica. Per questo motivo, e poiché per ottenere l'effetto terapeutico è necessario irradiare ad alte dosi su un'ampia superficie, causando potenzialmente gravi complicazioni, il ruolo della radioterapia nel trattamento dei tumori desmoidi della cavità addominale rimane a tutt'oggi controverso.

Terapia farmacologica:

- *Chemioterapia citotossica.* Il ruolo della chemioterapia con agenti citotossici nel trattamento dei tumori desmoidi non è chiaro, quantunque siano incoraggianti i risultati della terapia con doxorubicina e dacarbazina



nel trattamento di desmoidi di grosse dimensioni della cavità addominale. Sebbene le casistiche siano limitate e gli effetti collaterali di queste terapie possano essere molto gravi, c'è bisogno di ulteriori studi per chiarire il ruolo della chemioterapia in tali manifestazioni cliniche.

- *Altri farmaci.* In recenti studi è stata riportata l'efficacia di farmaci che interferiscono con l'attività metabolica ed ormonale dei tumori desmoidi. L'inaspettata scomparsa di tumori desmoidi in pazienti con FAP, trattati con FANS per altre ragioni, fa supporre che, in questi tumori, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine possa essere di qualche importanza terapeutica. Fino ad ora sono stati riportati casi di completa o parziale regressione con il trattamento con sulindac ed altri FANS. Naturalmente i risultati sono ben lontani dall'essere univoci, dal momento che, in alcuni casi, con lo stesso trattamento farmacologico, è stata descritta una progressione nella crescita della massa. Nonostante questi risultati contrastanti e nonostante la mancanza di studi prospettici randomizzati, sembra ci sia accordo sul fatto che il sulindac, in particolare, possa essere efficace nella regressione dei desmoidi, e che possa essere utilizzato come trattamento di prima scelta.

Accurati studi supportano l'ipotesi di un controllo ormonale sui desmoidi: è chiaro, infatti, che gli estrogeni hanno un effetto trofico su questi tumori, dal momento che l'allontanamento dello stimolo ormonale pare esiti nella risoluzione del tumore. Livelli di risposta pari al 50% circa sono stati riportati dopo un regime di trattamento con il tamoxifene o con il suo derivato clorinato, il toremifene. Non è chiaro, per altro, l'esatto meccanismo d'azione di questi farmaci. Ciò nondimeno, in caso di tumori desmoidi non resecabili, è sempre da incoraggiare il trattamento con i bloccanti dei recettori per gli estrogeni, e quando le altre terapie falliscono è buona norma passare a questo trattamento, soprattutto perché è relativamente non tossico, anche ad alti dosaggi.

### **CAPITOLO 3: ADENOMI E CARCINOMI DEL TRATTO INTESTINALE SUPERIORE.**

#### **3.1 CENNI STORICI.**

Polipi gastrici nella FAP furono descritti per la prima volta nel 1895, mentre il primo reperto di polipi duodenali risale al 1905. Solo nel 1935 fu descritto per la prima volta un cancro del duodeno, mentre fino al 1962 non era ancora stato riportato alcun caso di cancro gastrico. Nel 1968 Duncan e coll.<sup>25</sup> ipotizzarono l'indicazione all'esecuzione di una regolare sorveglianza del tratto gastrointestinale superiore alla ricerca di polipi: a quel tempo l'indagine veniva eseguita mediante radiografia con pasto baritato. D'altro canto tale tecnica non fu utilizzata a lungo, dacché nel 1970 venne introdotta la metodica endoscopica. Tuttavia l'indagine veniva eseguita unicamente nel caso in cui i pazienti presentassero sintomi quali dolore addominale od anemia non altrimenti motivabile, oppure se c'era il sospetto di una predisposizione familiare per l'insorgenza di polipi del tratto gastrointestinale superiore. Successivamente studi retrospettivi evidenziarono come approssimativamente la metà dei pazienti affetti da FAP presentasse polipi duodenali. In alcuni studi del 1989 la percentuale di pazienti con FAP affetti da polipi del duodeno risultò essere del 90% ed oltre.

#### **3.2 EPIDEMIOLOGIA.**

Il cancro periampollare è considerato causa di morte nel 22.2% dei pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare che decedono dopo aver subito una colectomia profilattica. La stima dell'incidenza del cancro periampollare nei pazienti con FAP si attesta tra il 2% ed il 12%, senza differenza tra maschi e femmine, mentre l'incidenza di questa stessa

neoplasia nella popolazione generale oscilla nel range compreso tra 0.01% e 0.05% (in questo caso gli uomini sono più frequentemente interessati, con un picco di incidenza nella sesta decade). L'incidenza di polipi duodenali nei pazienti affetti da FAP è pari al 50-90%: essi sono, nella stragrande maggioranza dei casi, adenomi. La maggioranza di questi tumori si trova in uno stadio avanzato già al momento della diagnosi. Alcuni ritengono che i polipi del duodeno si manifestino approssimativamente 15 anni dopo i polipi del colon. L'età media a cui viene posta la diagnosi di carcinoma del duodeno è di 50 anni (con un range che va da 18 a 78 anni), ossia circa 10 anni dopo lo sviluppo del cancro del colon nella poliposi non trattata, e dieci anni prima rispetto all'età media di insorgenza delle neoplasie maligne del duodeno nella popolazione generale. Pauli e coll. hanno valutato che i pazienti affetti da FAP presentino un rischio di ammalare di cancro del duodeno 100-200 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre Offerhaus e coll. stabiliscono in 331 volte maggiore il rischio per l'adenocarcinoma duodenale ed in 124 volte maggiore il rischio per il carcinoma ampollare. Nella popolazione occidentale non risulta aumentato il rischio di cancro gastrico nelle famiglie affette da FAP, a differenza di quanto succede per la popolazione Giapponese e Coreana; l'aumentato rischio in queste regioni non è dovuto esclusivamente alla maggiore incidenza di cancro gastrico che colà si riscontra: c'è infatti un aumento della mortalità per questa patologia, ed è pari a 3-43 volte maggiore rispetto alla popolazione generale del Giappone.

### ▪ 3.3 DISTRIBUZIONE E TIPO DEI POLIPI.

Gli adenomi sono distribuiti diffusamente lungo il duodeno ed il tenue, anche se sono relativamente rari nel bulbo e la maggior parte è localizzata in grappoli nella seconda porzione del duodeno, e, soprattutto, nei pressi della papilla di Vater. Questa distribuzione suggerisce, nei

---

<sup>25</sup> Cfr. M. H. WALLACE, R. K. S. PHILLIPS, *Op. Cit.* pag. 6.

pazienti con FAP, l'importanza della bile nella attivazione sequenza adenoma-carcinoma nel tratto gastrointestinale superiore.

I polipi del tratto gastrointestinale superiore non sembrano essere più comunemente associati a mutazioni tra il codone 1250 ed il 1464, ma in questi siti possono esserci casi di segregazione familiare associata all'insorgenza di carcinoma periampollare. La presenza di malattia duodenale, pur in assenza di una malattia avanzata a livello colico, o senza un'ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina, suggerisce che i pazienti con mutazioni in qualunque regione del gene siano comunque a rischio di malattia nel tratto gastrointestinale superiore. A questo livello, pertanto, debbono intervenire più fattori di rischio, riassumibili nella dieta ed in mutazioni multigeniche, cosicché l'analisi del gene APC può non essere in grado di individuare i soggetti a maggior rischio di carcinoma del duodeno.

Gli adenomi duodenali non hanno il tipico aspetto dei loro analoghi colici. Solitamente sono più chiari rispetto alla mucosa normale circostante, sono numerosi (fino a più di 100), sessili, piani e piuttosto piccoli: possono presentarsi come adenomi multipli del diametro di 1-10 mm, oppure come placche piane confluenti. Talvolta la papilla può presentare una superficie nodulare o granulata. Altre volte l'unica anomalia visibile a livello della papilla è la mucosa pallida, tanto che sembra abbia una copertura bianca impossibile a rimuoversi mediante lo sfregamento. Queste lesioni possono essere talmente poco appariscenti da essere facilmente perse o totalmente trascurate nel corso di un'endoscopia, ma biopsie di mucosa apparentemente normale frequentemente dimostrano microadenomi.

Anche negli adenomi del tratto gastrointestinale superiore viene accettata la sequenza adenoma-carcinoma, che viene riconosciuta responsabile dello sviluppo degli adenomi coloretali.

Gli adenomi duodenali piccoli e tubulari, con minimi aspetti displastici, sono a bassissimo rischio di cancerizzazione.

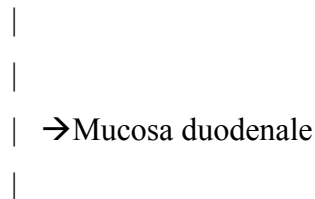
Per ciò che riguarda le localizzazioni gastriche, sebbene nello stomaco del 50% circa dei soggetti affetti da FAP siano state incontrate

lesioni che appaiono come polipi, esse sono in realtà aree di iperplasia cistica, che recentemente sono state dimostrate non avere alcun potenziale di trasformazione maligna.

Polipi adenomatosi e carcinomi si sviluppano, poi, in tutte le porzioni del tratto gastrointestinale superiore, non esclusi colecisti e via biliare: questo fatto ci deve far considerare che, nei pazienti affetti da FAP, tutto l'epitelio intestinale è a rischio, e specialmente le aree esposte al contatto con la bile. Si può, anzi, agevolmente constatare che la distribuzione dei polipi costituisce un vero e proprio specchio dell'esposizione della mucosa alla bile. Diversi sono i meccanismi ipotizzati nell'azione carcinogenetica del secreto colecistico: aumento dell'assorbimento intestinale dei carcinogeni, danno mucosale indotto dall'iperplasia reattiva con proliferazione cellulare ed aumento del rischio di mutazione, rifornimento di composti genotossici determinanti mutazioni del gene APC in due tempi. Gli addotti al DNA sono molecole elettrofile che si legano in maniera covalente al DNA per cui, se non sono efficaci i meccanismi di riparazione, possono essere responsabili di mutazione e di cancro. Il fosforo marcato può essere utilizzato per identificare addotti al DNA, come indicatore di composti mutageni, che possono anche essere di natura sconosciuta ed essere presenti in quantità molto piccole. Gli acidi biliari puri non producono addotti al DNA: la bile in vivo è un complesso di molteplici sostanze

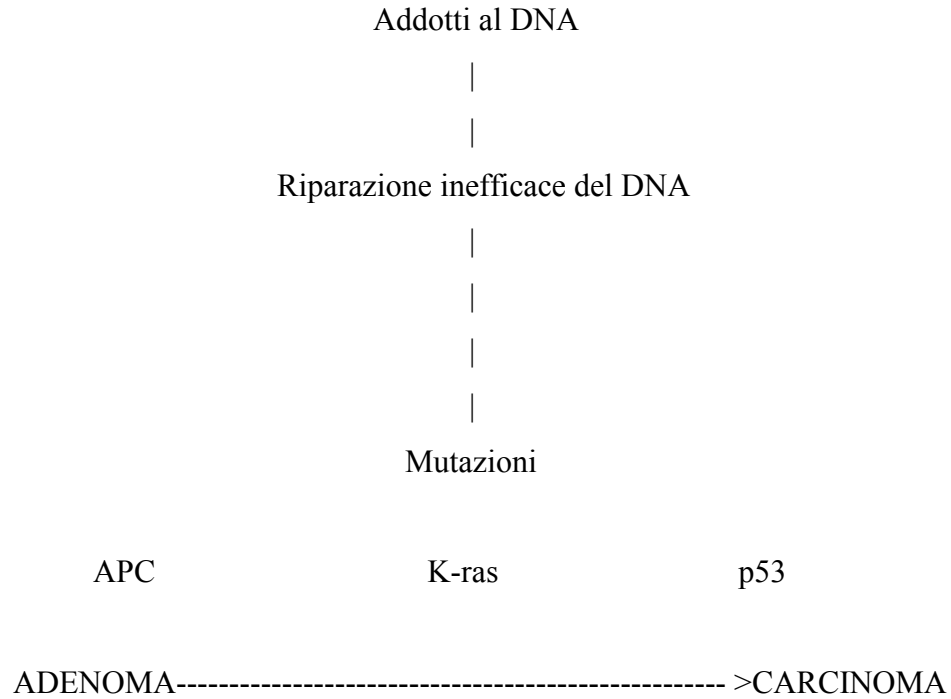
*RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL RUOLO DEGLI ADDOTTI AL DNA NELLA FORMAZIONE DEGLI ADENOMI DUODENALI.<sup>26</sup>*

Carcinogeni nella bile



<sup>26</sup> Cfr. M. H. WALLACE, R. K. S PHILLIPS, *Op. Cit.* pag. 6.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



oltre agli acidi biliari, ed il reperto di addotti caratteristici, nonché l'eccessivo ammontare di addotti stessi nei pazienti affetti da FAP, accorda un forte supporto alla presenza di un mutageno biliare attivato a pH basso. Gli acidi biliari stessi, poi, interagiscono con i sistemi di segnalazione dei secondi messaggeri, che sono attivati nel cancro coloretale e, probabilmente, nel cancro del tratto gastrointestinale superiore: una maniera è attraverso il rilascio dell'acido arachidonico e la produzione di prostaglandina E2; un altro modo è attraverso il sistema delle proteinakinasi, che è notoriamente attivato negli adenomi e carcinomi del colon. Questi sistemi di segnale sono strettamente coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare e, pertanto, nello sviluppo dei tumori. Studi su pazienti con FAP che presentavano differenti concentrazioni di acidi biliari, probabilmente a causa della colectomia totale e quindi di una secondaria alterazione del metabolismo degli acidi biliari stessi, sembrano dimostrare che il meccanismo sopraddetto possa essere importante nell'insorgenza dei polipi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti con FAP.

Presso il St. Mark's Hospital<sup>27</sup>, ma questo dato è confrontabile con quello di altri centri<sup>28 29 30</sup>, solo il 10%, di 102 pazienti con FAP sottoposti a sorveglianza endoscopica, ha dimostrato lo sviluppo di una poliposi duodenale in stadio avanzato (stadio IV secondo Spigelman) e quindi a grandissimo rischio di evoluzione maligna, mentre meno del 20% presentava una malattia allo stadio iniziale (I secondo Spigelman). La parte restante era divisa in parti uguali tra coloro che presentavano la malattia al II ed al III stadio. Tra questi pazienti (70) che ripetevano un'endoscopia a distanza di 40 mesi in media (range compreso tra 26 e 57 mesi), tre sviluppavano un cancro del duodeno, pur avendo precedentemente una malattia benigna ancorché avanzata. In sette pazienti il grado di poliposi duodenale era peggiorato (grado 0→I in due pazienti, I→II in due pazienti, II→III in un paziente, III→IV in due pazienti). I soggetti con uno stadio IV di malattia tendevano ad essere più anziani, a suggerire che la poliposi del duodeno è una patologia progressiva. Questo dato è altresì supportato da studi prospettici che hanno dimostrato che il grado della poliposi del duodeno peggiora nel 16-40% dei pazienti affetti. Tali aggravamenti sono più visibili all'esplorazione endoscopica che all'analisi istologica.

Un recente studio<sup>31</sup>, condotto presso il secondo dipartimento di chirurgia del Helsinki University Central Hospital, ha evidenziato che lo stadio degli adenomi duodenali tende a progredire nel 74% dei pazienti che sono stati sottoposti a studi di follow up. L'incidenza cumulativa di malattia in IV stadio ha raggiunto il 30% all'età di 65 anni; per contro l'incidenza di cancro del duodeno è stata del 4%.

A partire dal 1925, in 25 pazienti, di 20 famiglie con FAP osservate presso il St. Mark's Hospital, si sono sviluppate forme maligne, confermate istologicamente, a carico del tratto gastrointestinale superiore. Tra questi

<sup>27</sup> Cfr. M. H. WALLACE, R. K. S. PHILLIPS, *Op. Cit.* pag. 6.

<sup>28</sup> Cfr. H. KASHIWAGI, A. D. SPIGELMAN, H. S. DEBINSKI, *Surveillance of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis* in "Lancet" n°344 pag. 1582 1994

<sup>29</sup> Cfr. A. D. SPIGELMAN, C. B. WILLIAMS, I. C. TALBOT, P. DOMIZIO, R. K. S. PHILLIPS, *Op. Cit.* pag. 5.

<sup>30</sup> Cfr. S. BULOW, T. ALM, O. FAUSA, R. HULTCRANTZ, J. JARVINEN, H. VASEN, *Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis* in "Int J Colorectal Dis" n°10,1995, pag. 43-46.

<sup>31</sup> Cfr. I. HEISKANEN, I. KELLOKUMPU, H. JARVINEN, *Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis* in "Endoscopy" n°31,1999 pag. 412-416.

gruppi familiari, tre hanno avuto più di un membro interessato, ed uno quattro. L'età mediana alla quale avveniva la diagnosi di cancro del duodeno era di 57 anni, mentre la morte sopravveniva a 58 anni; questi risultati appaiono peraltro analoghi a quelli ottenuti dai ricercatori della Mayo Clinic. I pazienti si presentavano all'osservazione con sintomi inspiegabili quali: calo ponderale, ittero o dolori addominali.

#### ▪ **3.4 SCREENING.**

Mentre per la malattia localizzata al grosso intestino la percentuale di cancerizzazione è del 100% nei casi non trattati, nel caso delle localizzazioni al tratto gastrointestinale superiore c'è da dire che solamente circa il 5% dei pazienti andrà incontro allo sviluppo di un cancro, a fronte di un 90% ed oltre di pazienti affetti da adenomi.

Siccome non è ancora noto il migliore approccio alla patologia del tratto gastrointestinale superiore, una sorveglianza troppo frequente non sembra appropriata, tanto più che parrebbe garantire solamente un modesto guadagno nell'aspettativa di vita. In ogni caso, prima di iniziare un'attività di sorveglianza del tratto digestivo superiore, è importante spiegare al paziente che il rischio di sviluppare un cancro del duodeno è relativamente basso e che l'unico approccio veramente curativo per l'adenomatosi duodenale grave è rappresentato da interventi di chirurgia maggiore, con conseguenze, in termini di morbidità e mortalità, anche estremamente gravi. Sulla base di una corretta informazione il paziente deciderà quindi l'opzione terapeutica di cui avvalersi. Se viene preferita la sorveglianza endoscopica, il protocollo di screening è attivato a partire dall'età di 30 anni: iniziare ad un'età più precoce non offre alcun beneficio clinico, giacché sono estremamente rari i casi di cancro duodenale prima di quest'epoca.

Basandosi sulla conoscenza della sequenza adenoma-carcinoma, molti autori ritengono che, nei pazienti con FAP, siano comunque indicati un programma ed un'attività di sorveglianza endoscopica del tratto



gastrointestinale superiore. Nakatsubo e coll.<sup>32</sup> hanno descritto il caso di un paziente di 44 anni, trattato con colectomia per una FAP, seguito regolarmente con gastroduodenoscopia ad intervalli annuali, il quale sviluppava un cancro dell'ampolla duodenale a 5 anni di distanza dalla colectomia; gli esami endoscopici ed anatomopatologici condotti sulla lesione ampollare nel corso del follow up dimostravano la progressione della patologia da adenoma a carcinoma. Il paziente, visto l'incremento delle dimensioni della massa, nonché la progressione neoplastica, veniva sottoposto ad intervento di duodenocefalopancreatectomia con asportazione di una neoformazione, di 25 mm di diametro, dell'ampolla duodenale, contenente un adenocarcinoma ben differenziato.

Poiché gli adenomi duodenali sono solitamente piccoli, numerosi e sessili, e poiché sono difficili da asportare, il beneficio della sorveglianza endoscopica è dovuto più all'individuazione precoce delle forme maligne, che alla prevenzione del cancro attraverso la loro rimozione o distruzione. A questo scopo si possono ottenere numerose biopsie dai polipi duodenali, quando vengono visualizzati. D'altronde non ci sono prove che il trattamento precoce possa dare un miglioramento della prognosi. Alcuni autori hanno, però, riscontrato che la sorveglianza del tratto gastrointestinale superiore è associata ad un moderato incremento dell'aspettativa di vita. Come si è già descritto nell'introduzione, secondo la stadiazione di Spigelman, la poliposi adenomatosa duodenale viene distinta in quattro livelli sulla base del numero, delle dimensioni, del tipo istologico e del grado di displasia dei polipi.

Devono essere tuttora stabiliti gli intervalli tra l'endoscopia e le differenti modalità di trattamento, una volta che si siano trovati gli adenomi duodenali. Vista l'insorgenza più tardiva delle lesioni del tratto gastrointestinale superiore, sembra appropriato iniziarne lo studio dopo lo sviluppo delle localizzazioni coliche. Poiché la papilla duodenale non viene agevolmente visualizzata con gli endoscopi a visione frontale, è necessario

---

<sup>32</sup> Cfr. N. NAKATSUBO, H. KASHIWAGI, M. OKUMURA, T. KAMOSHIDA, A. TAKAHASHI, A. D. SPIGELMAN, *Malignant change in a duodenal adenoma in familial adenomatous polyposis- Report of a case*, in "Am J Gastroenterol" n°93,1998, pag. 1566-1568 .

fare ricorso ad uno strumento a visione laterale. Bulow e coll. hanno dimostrato che, in assenza di alterazioni macroscopiche della regione periampollare, le biopsie eseguite per via endoscopica possono ugualmente mostrare mutazioni in senso adenomatoso. L'intervallo tra le endoscopie seguenti può essere deciso sulla base dei reperti endoscopici ed istologici. Nei pazienti nei quali non vengono osservate mutazioni adenomatose, sembra buona norma eseguire un'endoscopia ogni tre anni<sup>33</sup>; quando, invece, si dimostrano polipi duodenali, è meglio eseguire annualmente l'esofagogastroduodenoscopia.

Attualmente presso il St. Mark's Hospital la prima endoscopia di controllo viene effettuata all'età di 25 anni, e se dimostra una malattia agli stadi iniziali viene avviata una attività di screening ad intervalli quinquennali. Per malattia ad uno stadio più avanzato è aumentata la frequenza degli screening, per arrivare, talvolta, anche ad intervalli di 6 mesi.

### ▪ **3.5 TERAPIA.**

Lo scopo della terapia è quello di controllare la poliposi duodenale e quindi prevenire lo sviluppo delle forme maligne. Il risultato postchirurgico, per forme carcinomatose già radicate a livello duodenale, periampollare o pancreatico, è relativamente scarso. La sopravvivenza media postoperatoria di pazienti con cancro periampollare o duodenale è di 2 anni, per qualunque grado della malattia. Il miglior risultato di sopravvivenza, 85% a 5 anni, si ottiene solo se le lesioni sono confinate allo sfintere di Oddi. Sebbene, comunque, nei pazienti con FAP sia elevata l'incidenza di adenomi duodenali con potenziale di malignità, il rischio di sviluppare un cancro periampollare non è così elevato da richiedere una profilassi chirurgica aggressiva, come, ad esempio, un intervento di Whipple, immediatamente dopo la scoperta di adenomi nel duodeno.

---

<sup>33</sup> Cfr. C. A. BURKE, G. J. BECK, J. M. CHURCH, R. U. VAN STOLK, *The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis*

Il trattamento endoscopico è una valida opzione in caso di piccoli polipi peduncolati benigni, oppure in caso di uno stadio I o II nella classificazione di Spigelman. Sono stati proposti numerosi metodi per ottenere la distruzione degli adenomi per via endoscopica, basati su: fotocoagulazione con laser al neodimio yttrio-alluminio-garnet (Nd: YAG), elettrocoagulazione con sonde monopolari o multipolari, coagulazione con argon plasma.

Il laser al neodimio YAG è lo strumento che più frequentemente viene utilizzato, con un'elevata efficacia, negli adenomi del digerente, ma sono scarsi i dati in relazione a questa metodica negli adenomi duodenali. D'altronde spesso non è possibile eseguire una rimozione per via endoscopica, in quanto è difficile asportare in maniera completa polipi sessili e poiché la terapia endoscopica richiede numerosi reinterventi nel corso della vita. Con la metodica della bonifica endoscopica numerose casistiche hanno, però, evidenziato un basso grado di morbidità della tecnica in sé (assenza di sanguinamento e/o perforazione), ed un'elevata efficacia, con una percentuale del 100% di resezione per lesioni con diametro inferiore ai 2 cm., includenti un cancro intramucoso<sup>34</sup> <sup>35</sup>. L'elettrocoagulazione di adenomi, localizzati in prossimità dell'orifizio della papilla, può determinare esiti cicatriziali con conseguente ostruzione del dotto biliare. In questi casi la chirurgia, ad esempio un'escissione locale con sfinteroplastica, può essere un'opzione. Polipi di dimensioni maggiori possono essere trattati sempre con un'escissione locale oppure con una duodenocefalopancreatectomia secondo Whipple. Il controllo chirurgico, attraverso la duodenotomia e l'escissione della mucosa lesa, a prima vista appare una procedura preventiva efficace; la mortalità correlata a questo trattamento è assai bassa e la percentuale di morbidità postoperatoria, che si attesta intorno al 16%, risulta assai valida se confrontata con quella della

---

*followed in an endoscopic surveillance program* in "Gastrointestinal Endoscopy" n°49,1999, pag. 358-364 .

<sup>34</sup> Cfr. T. SAWADA, T. MUTO, *Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract?* in "Endoscopy" n°27,1995, pag. 6-11.

<sup>35</sup> Cfr. R. HIRASAWA, H. IISHI, M. TATSUTA, *Clinicopathologic features and endoscopic resection of duodenal adenocarcinomas and adenomas with the submucosal saline injection technique* in "Gastrointest Endosc" n°46,1997, pag. 507-513

pancreaticoduodenectomia, che è del 47%<sup>36 37</sup>. Al contrario quest'opzione terapeutica viene realizzata con numerose limitazioni, giacché i benefici di questa procedura sono solamente temporanei: gli adenomi, infatti, tendono a recidivare dopo un periodo di tempo relativamente breve. Inoltre questa procedura rende più complessi gli eventuali successivi tentativi di rimuovere polipi. Uno studio retrospettivo di 12 pazienti con poliposi duodenale al IV stadio, trattati, presso il St. Mark's Hospital e presso l'Hopital St. Antoine a Parigi, con duodenotomia e bonifica, ha dimostrato il 100% di recidiva entro 13 mesi dall'atto chirurgico. Sebbene questo dato non debba sorprendere essendo nota la presenza dei microadenomi, pur tuttavia rende incerto il trattamento della poliposi duodenale avanzata, ancorché non invasiva. Altri, anzi, affermano che l'escissione transduodenale non è indicata per il trattamento della poliposi severa nei pazienti con FAP<sup>38</sup>.

Una volta che sia stata fatta diagnosi di "displasia severa in polipo adenomatoso", con reperto di crescita rapida, aumento di consistenza dei polipi, trasformazione villosa, oppure che si sia determinata una classe IV di Spigelman, bisogna considerare che da una parte si hanno i benefici dell'intervento di Whipple, dall'altra c'è l'elevata percentuale di morbidità e mortalità legata a questo tipo di chirurgia.

In caso di cancro invasivo il trattamento di scelta è sicuramente la duodenocefalopancreatectomia.

La terapia fotodinamica (PDT: photodynamic therapy) è un metodo non termico di indurre necrosi localizzata delle lesioni displastiche mediante luce dopo la somministrazione di farmaci fotosensibilizzanti. I farmaci più usati sono: il diematoporfirinetere (nome commerciale Photofrin), un fotosensibilizzante esogeno di prima generazione, e l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA), un precursore della protoporfirina IX. Per trattare lesioni del tratto gastrointestinale il farmaco fotosensibilizzatore deve essere somministrato per via sistemica, mentre la luce viene inviata alla zona

<sup>36</sup> Cfr. T. IWAMA, H. TOMITA, Y. KAWACHI, *Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis* in "J Am Coll Surg" n°179,1994 pag. 462-464.

<sup>37</sup> Cfr. K. J. BJORK, C. J. DAVIS, D. M. NAGORNEY, *Duodenal villous tumors* in "Arch Surg" n°125,1990 pag. 961-965.

bersaglio per via endoscopica. La buona guarigione di lesioni ottenuta mediante la PDT rende questo approccio sicuramente interessante. L'inconveniente di questo approccio terapeutico è che i pazienti possono rimanere sensibili alla luce per molte settimane ancora dopo il trattamento (oltre 1-3 mesi se si usa il Photofrin, ma solo 48 ore con il 5-ALA<sup>39</sup>). Inoltre il trattamento con PDT richiede ripetute applicazioni per rimuovere tutti i polipi e per la terapia di mantenimento successiva. La fotosensibilità e la necessità di trattamenti ripetuti diminuiscono la funzionalità della PDT. Altri inconvenienti sono: la scarsa profondità ottenibile con l'effetto necrotizzante, il lungo tempo di illuminazione richiesto per trattare ogni lesione, ed il grande numero di lesioni che richiedono un trattamento nei pazienti con malattia del tratto gastrointestinale superiore clinicamente rilevante. Comunque la PDT si è dimostrata efficace in casi di adenomi duodenali di più di 10 mm. di diametro, inducendo, in un'unica seduta, necrosi tumorale e riduzione del diametro delle lesioni<sup>40</sup>. Utilizzando 5-ALA, la maggiore concentrazione del farmaco nella mucosa del digerente, misurata con tecniche di fluorescenza tissutale, è osservata proprio a livello duodenale<sup>41</sup>. Sia il diematoporfirinetero che il 5-ALA sembrano essere ben tollerati dal punto di vista biologico: solo con il secondo sono stati riferiti modesti incrementi delle transaminasi.

La coagulazione con argon plasma è un metodo di elettrocoagulazione senza contatto nel quale una corrente viene applicata al tessuto per mezzo di gas di argon ionizzati (argon plasma), che possono essere introdotti per via endoscopica. La profondità di coagulazione è limitata a 2-3 mm, permettendo, quindi, un traumatismo tissutale controllato e riducendo così il rischio di perforazione o di sanguinamento. Questa tecnica rappresenta sicuramente una nuova frontiera terapeutica nella FAP.

---

<sup>38</sup> Cfr. J. C. SAURIN, J. A. CHAYVIALLE, T. PONCHON, *Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis* in "Endoscopy" n°31,1999, pag. 472-478.

<sup>39</sup> Cfr. J. C. SAURIN, J. A. CHAYVIALLE, T. PONCHON, *Op. Cit.* pag. 30.

<sup>40</sup> Cfr. P. MILKVY, H. MESSMANN, H. DEBINSKI, *Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis – a pilot study* in "Eur J Cancer" n°31A,1995, pag. 1160-1165.

<sup>41</sup> Cfr. J. REGULA, A. J. MACROBERT, A. GORCHEIN, *Photosensitisation and photodynamic therapy of oesophageal, duodenal, and colorectal tumours using 5 aminolaevulinic acid induced protoporphyrin IX – a pilot study* in "Gut" n°36,1995, pag. 67-75.

Alcuni studi clinici retrospettivi e prospettici hanno suggerito che i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) possano proteggere contro il cancro gastrointestinale, non è comunque conosciuto l'esatto meccanismo d'azione. E' noto che i FANS inibiscono la cicloossigenasi (COX), la quale converte l'acido arachidonico in prostaglandine, trombossani e prostaciline. Le prostaglandine sembrano in grado di stimolare la proliferazione cellulare, e quindi l'accrescimento dei tumori, attraverso l'attivazione di secondi messaggeri, come è stato dimostrato in molte forme di cancro, ivi inclusi gli adenocarcinomi. I FANS sarebbero in grado di inibire la crescita cellulare, presumibilmente attraverso il loro effetto inibitore sulla COX. Il Sulindac è l'unico farmaco che sia stato in grado di determinare un qualche effetto inibitore sui polipi del duodeno; altre sostanze quali calcio e vitamina C sono state sperimentate in pazienti con la FAP, ma non hanno dimostrato effetti sulla malattia duodenale. Peraltro sono tuttora in corso numerosi trials clinici volti a valutare gli effetti di vari FANS modificati sul duodeno di pazienti con poliposi familiare.

L'osservazione che gli addotti al DNA si formano ad un livello di pH acido pone il dubbio che una terapia a base di antiacidi possa sortire un qualche effetto sulle localizzazioni duodenali della FAP: è attualmente in corso uno studio randomizzato allo scopo di verificare questa ipotesi. In definitiva esistono alcuni fattori che pongono limiti rilevanti al trattamento degli adenomi duodenali<sup>42</sup>:

- La bonifica endoscopica può essere inefficace per la presenza di un elevato numero di polipi o per la loro natura sessile;
- L'elettrocoagulazione endoscopica, con sonde monopolari o multipolari<sup>43</sup>, qualora ripetuta più volte, può determinare cicatrici importanti, con stenosi periampollare; inoltre l'efficacia di questa

---

<sup>42</sup> Cfr. H. F. A. VASEN, S. BULOW, T. MYRHOJ, *Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis* in "Gut" n°40,1997, pag. 716-719.

<sup>43</sup> Cfr. B. L. BLEAU, C. J. GOSTOUT, *Endoscopic treatment of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis* in "J Clin Gastroenterol" n° 22,1996, pag. 237-241.

metodica sembra essere limitata agli adenomi di piccole e medie dimensioni<sup>44</sup>,

- L'ablazione dei polipi per via endoscopica mediante laser presenta il rischio di perforazione duodenale, anche se, in relazione all'utilizzo del neodimio YAG nel trattamento degli adenomi duodenali juxtaampollari, non sono riportati perforazioni o sanguinamenti importanti<sup>45 46</sup>,
- La rimozione dei polipi previa duodenotomia è un intervento controindicato, giacché è stata dimostrata l'insorgenza di recidive a breve termine nei pazienti trattati<sup>47</sup>.

Fatte salve le opzioni attualmente in via di sperimentazione (PDT, argon plasma e FANS), l'unico approccio curativo è rappresentato oggi dalla duodenocefalopancreatectomia o dalla pancreaticoduodenectomia prossimale, della quale si è però già sottolineata l'elevata morbilità e mortalità, tale da renderla una sorta di intervento in *ultima ratio*.

In accordo a quanto sopra descritto, C. Penna e coll.<sup>48</sup> (Dipartimento di chirurgia digestiva, Hopital Saint-Antoine, Parigi), sulla base di uno studio retrospettivo eseguito su 260 pazienti trattati per FAP tra il 1983 ed il 1996, hanno osservato che la duodenotomia con bonifica dei polipi duodenali è associata a complicazioni postoperatorie e non sembra essere in grado di garantire un intervallo libero da malattia sufficientemente lungo. La pancreatoduodenectomia si è rivelata una terapia efficace per la poliposi del duodeno, consentendo altresì la rimozione completa anche dei carcinomi duodenali non visibili endoscopicamente e risulta agevolmente eseguibile anche dopo proctocolectomia restaurativa. La presenza del carcinoma duodenale non ha reso, però, possibile un certo numero di resezioni, e comunque il risultato dell'intervento è stato assai scarso. Il

<sup>44</sup> Cfr. R. VAN STOLK, M. V. SIVAK JR, J. L. PETRINI, *Endoscopic management of upper gastrointestinal polyps and periampullary lesions in familial adenomatous polyposis and Gardner's syndrome* in "Endoscopy" n°19,1987, pag. 19-22.

<sup>45</sup> Cfr. J. M. GHILAIN, C. DIVE, *Endoscopic laser therapy for small villous adenomas of the duodenum* in "Endoscopy" n°26,1994, pag. 308-310.

<sup>46</sup> Cfr. F. PARAF, S. NAVEAU, O. ZOURABICHVILI, *Endoscopic laser therapy for duodenal villous adenomas* in "Dig Dis Sci" n°34,1989, pag. 1466-1467.

<sup>47</sup> Cfr. C. PENNA, R. K. PHILLIPS, E. TIRET, *Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres* in "Br J Surg" n°80,1993, pag. 1027-1029.

potenziale di tralignamento delle lesioni polipoidi del duodeno, unitamente alla difficoltà di diagnosticare precocemente il carcinoma del duodeno, nonostante una regolare sorveglianza<sup>49</sup>, ha spinto gli autori a proporre un'escissione chirurgica profilattica. La duodenotomia con bonifica dei polipi duodenali e l'escissione locale dell'ampolla possono ridurre considerevolmente l'incidenza di forme maligne, ma le recidive sono la regola. La pancreatoduodenectomia è spesso considerata un intervento nel quale la percentuale di mortalità e morbilità sono inaccettabili per il trattamento della malattia quando ancora non è andata incontro alla trasformazione maligna. D'altronde, quando il carcinoma duodenale si sia già sviluppato, il risultato della resezione pancreaticoduodenale è francamente deludente, con una sopravvivenza media di 42-57 mesi se i linfonodi sono negativi e 6-16 mesi qualora siano interessate anche le stazioni linfonodali<sup>50 51</sup>. E' poi ben vero che durante l'ultimo decennio la mortalità postoperatoria dopo resezione pancreaticoduodenale è marcatamente diminuita. Alcuni autori hanno riportato numerosi casi in cui la pancreaticoduodenectomia non ha condotto a morte<sup>52 53</sup>. In una serie di 108 pancreatoduodenectomie eseguite per malattia benigna, la percentuale di mortalità è stata inferiore al 1% e solo due pazienti hanno dovuto subire un secondo intervento a causa di complicazioni, inducendo così gli autori a ritenere che le considerazioni in merito alla mortalità ed alla morbilità, correlate all'intervento di chirurgia maggiore, non devono distogliere da un tentativo di approccio aggressivo nei pazienti con malattia benigna<sup>54</sup>. D'altronde non bisogna mai dimenticare che pressoché tutti i soggetti con

---

<sup>48</sup> Cfr. C. PENNA, N. BATAILLE, P. BALLADUR, *Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°85,1998, pag. 665-668.

<sup>49</sup> Cfr. T. IWAMA, H. TOMITA, Y. KAWACHI, *Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis* in "J Am Coll Surg" n°179,1994, pag. 462-464.

<sup>50</sup> Cfr. R. P. KERREMANS, J. LERUT, F. M. PENNINGCKX, *Primary malignant duodenal tumors* in "Ann Surg" n°190,1979, pag. 179-182.

<sup>51</sup> Cfr. E. C. S. LAI, J. E. DOTY, C. IRVING, R. K. TOMPKINS, *Primary adenocarcinoma of the duodenum: analysis of survival* in "World J Surg" n°12,1988, pag. 695-699.

<sup>52</sup> Cfr. M. TREDE, G. SCHWALL, H. D. SEAGER, *Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality* in "Ann Surg" n°211,1990, pag 447-458.

<sup>53</sup> Cfr. J. L. CAMERON, H. A. PITT, C. J. YEO, K. D. LILLEMÖE, H. S. KAUFMAN, J. COLEMAN, *One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality* in "Ann Surg" n°217,1993, pag. 430-438.



grave poliposi del duodeno associata a FAP sono già stati sottoposti a colectomia e non è improbabile che un intervento marcatamente demolitivo possa accentuare gli inconvenienti, ben conosciuti, dovuti ad un'anastomosi ileorettale od ileoanale: una media di quattro scariche diarroidiche ogni giorno, spotting diurno e notturno nel 12% e 15-22% dei pazienti rispettivamente, necessità dell'assunzione intermittente di farmaci antidiarroidici per il 15% dei pazienti, almeno il 20% dei pazienti è costretto a ridurre le fibre nella dieta<sup>55 56</sup>.

Nel trattamento dei pazienti con FAP e poliposi duodenale grave, la preservazione del piloro e l'anastomosi pancreatogastrica sembrano presentare numerosi vantaggi rispetto alla classica procedura di Whipple. Nella duodenocefalopancreatectomia di Whipple e Child vengono asportati testa del pancreas, duodeno in toto e due terzi distali dello stomaco; la continuità di vie biliari, pancreatiche e gastrointestinali può essere ristabilita con varie procedure, ma una delle più seguite è la seguente: pancreaticodigiunostomia termino-terminale, biliodigiunostomia termino-laterale, gastrodigiunostomia termino-laterale, il tutto per via retrocolica<sup>57</sup>. Preservare il piloro significa evitare la resezione gastrica, e questo comporta un migliore risultato funzionale con meno casi di dumping syndrome, diarrea ed ulcerazioni marginali<sup>58</sup>; la presenza del piloro riduce il reflusso della bile nello stomaco, ciò che sembra correlato con la formazione di adenomi gastrici<sup>59</sup>. L'anastomosi pancreatogastrica è un semplice metodo di ricostruzione che offre numerosi vantaggi<sup>60</sup>: permette

---

<sup>54</sup> Cfr. S. A. BARNES, K. D. LILLEMÖE, H. S. KAUFMAN, P. K. SAUTER, C. J. YEO, M. A. TALAMINI, *Pancreaticoduodenectomy for benign disease* in "Am J Surg" n°171,1996, pag. 131-135.

<sup>55</sup> Cfr. D. C. NYAM, P. T. BRILLANT, R. R. DOZOIS, *Ileal pouch-anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results* in "Ann Surg" n°226,1997, pag. 514-519.

<sup>56</sup> Cfr. C. P. PENNA, E. TIRET, A. H. KARTHEUSER, *Comparison of functional results of ileorectal and ileoanal anastomoses in familial adenomatous polyposis. Conversion of ileorectal anastomoses into ileoanal anastomoses* in "Gastroenterol Clin Biol" n°16,1992, pag. 401-405.

<sup>57</sup> Cfr. C. COLOMBO, A. E. PALETTO, G. MAGGI, E. MASENTI, N. MASSAIOLI, *Trattato di Chirurgia* Torino 1993 vol.2° pag.1476.

<sup>58</sup> Cfr. P. A. GRACE, H. A. PITT, W. P. LONGMIRE, *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: an overview* in "Br J Surg" n°77,1990, pag. 968-974.

<sup>59</sup> Cfr. A. D. SPIGELMAN, M. RANOWSKA, R. K. S. PHILLIPS, *Duodenogastric reflux and gastric adenomas: a scintigraphic study in patients with familial adenomatous polyposis* in "J R Soc Med" n°84,1991, pag. 476-478.

<sup>60</sup> Cfr. P. ICARD, F. DUBOIS, *Pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy* in "Ann Surg" n°207,1998, pag. 253-256.

un'anastomosi cosiddetta tension free, grazie al naturale posizionamento del pancreas posteriormente alla parete gastrica; consente di realizzare un'anastomosi ben vascolarizzata con la spessa parete dello stomaco, grazie all'eccellente supporto ematico di quest'ultima; permette di mantenere una significativa distanza tra l'anastomosi biliare e quella pancreatico, ovviando agli effetti deleteri dello scolo della prima sulla seconda; garantisce una protezione efficace contro le ulcere anastomotiche causate dalle secrezioni pancreatiche alcaline<sup>61 62</sup>. Il mantenimento dell'intero stomaco, con l'esecuzione di un'anastomosi duodenodigiunale termino-terminale e di unacoledocodigiunostomia realizzata 10 cm. a valle<sup>63</sup>, facilita la screening endoscopico della restante porzione di digiuno che riceve il flusso di bile, ed aiuta a preservare il funzionamento intestinale dopo una proctocolectomia, evitando di realizzare una digiunostomia ad ansa cieca.

D'altronde altri<sup>64</sup> annotano come, nell'intervento di pancreaticoduodenectomia, le complicanze postoperatorie possano essere più frequenti rispetto a dopo una semplice duodenotomia. Inoltre sempre Heiskanen e coll. hanno osservato una florida adenomatosi gastrica e digiunale in due dei loro pazienti che sono stati sottoposti ad un prolungato follow up endoscopico (16 e 20 anni) dopo una pancreaticoduodenectomia, ed uno di questi è morto a causa delle metastasi originatesi dal digiuno o dal moncone gastrico. Come già è stato ampiamente descritto, la formazione di adenomi risulta essere più evidente nella porzione del duodeno intorno alla papilla di Vater, con un probabile effetto scatenante determinato dalla bile; ebbene, gli adenomi sembrano svilupparsi nel digiuno prossimale, vicino all'anastomosi biliodigiunale, con una frequenza simile a quella con cui ricompaiono dopo l'escissione locale per mezzo della duodenotomia.

<sup>61</sup> Cfr. S. S. SIKORA, M. C. POSNER, *Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy* in "Br J Surg" n°82,1995, pag. 1590-1597.

<sup>62</sup> Cfr. C. J. YEO, J. L. CAMERON, M. M. MAHER, P. K. SAUTER, M. L. ZAHURAK, M. A. TALAMINI, *A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy* in "Ann Surg" n°222,1995, pag. 580-592.

<sup>63</sup> Cfr. L. W. TRAVERSO, W. P. LONGMIRE *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy* in "Surg Gynecol Obstet" n°146,1978, pag. 959-962.

<sup>64</sup> Cfr. I. HEISKANEN, I. KELLOKOMPU, H. JARVINEN, *Op. Cit.* pag. 26.

Alla luce di questo si può ipotizzare che non esistano metodi chirurgici atti a prevenire l'insorgenza degli adenomi nel tratto gastrointestinale superiore, mentre la terapia medica con FANS sembra poter garantire un effetto migliore. Non si può, comunque, trascurare il fatto che il trattamento con sulindac ha ottenuto risultati contrastanti per quello che riguarda il controllo degli adenomi duodenali<sup>65 66</sup>, addirittura uno studio eseguito in Finlandia<sup>67</sup> non ha evidenziato alcun effetto clinico sugli adenomi duodenali.

Sulla base delle conoscenze attinte dalla letteratura internazionale Saurin e coll., presso la Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, a Lione, hanno organizzato un protocollo terapeutico<sup>68</sup> volto ad integrare nella maniera quanto più possibile efficace le molteplici opzioni mediche, endoscopiche e chirurgiche, che sopra sono state descritte. Il trattamento delle lesioni neoplastiche duodenali può essere teoricamente organizzato secondo differenti livelli: preventivamente, quando ancora non sono presenti gli adenomi del duodeno; ad uno stadio precoce, per prevenire l'evoluzione della poliposi del duodeno da un basso grado ad un alto grado; ad uno stadio più tardivo, per il trattamento di una poliposi duodenale già di alto grado, allo scopo di prevenire l'evoluzione verso il carcinoma duodenale; alla presentazione dell'adenocarcinoma duodenale con la pancreaticoduodenectomia. L'endoscopia può essere presa in considerazione per il trattamento degli adenomi di piccole e grandi dimensioni nei pazienti con poliposi ad alto grado (stadio IV secondo Spigelman), nell'ottica della prevenzione dal cancro, e nei pazienti con poliposi a basso grado (stadio I-II secondo Spigelman), allo scopo di rallentare la progressione della malattia. Fondamentalmente si prendono in considerazione due opzioni: con la prima viene contemplata la prevenzione in stadio avanzato, con la seconda, ovviamente, si prende in analisi la

<sup>65</sup> Cfr. C. S. RICHARD, T. BERK, B. V. BAPAT, *Sulindac for periampullary polyps in FAP patients* in "Int J Colorect Dis" n°12,1997, pag. 14-18.

<sup>66</sup> Cfr. M. WALLACE, R. K. S. PHILLIPS, *Op. Cit.* pag. 6.

<sup>67</sup> Cfr. H. JARVINEN, *Sulindac and duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis* in "Int J Colorect Dis" n°9,1994, pag. 55.

<sup>68</sup> J. C. SAURIN, J. A. CHAYVIALLE, T. PONCHON, *Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis* in "Endoscopy" n°31,1999, pag. 472-478.

prevenzione precoce. Per ciò che riguarda la prevenzione in stadio avanzato attualmente appare ragionevole considerare che i pazienti con poliposi duodenale in stadio avanzato debbano essere trattati prima dello sviluppo dell'adenocarcinoma. La terapia di riferimento è la pancreaticoduodenectomia, ma questo trattamento, pur con tutte le considerazioni già esposte, espone ad una significativa morbidità potenziale, oltreché condurre al rischio di exitus. Naturalmente molte problematiche rimangono virtualmente insolute per ciò che riguarda la riuscita a lungo termine: riuscita funzionale e stato nutrizionale in pazienti con una pregressa colectomia; possibile sviluppo di tumori desmoidi dopo la chirurgia; sviluppo di adenomi nell'ansa digiunale anastomizzata al coledoco, soprattutto nei pazienti più giovani, specialmente in considerazione del fatto che quest'ansa difficilmente viene raggiunta per la sorveglianza endoscopica. La principale alternativa alla pancreaticoduodenectomia è rappresentata dalla terapia endoscopica. La resezione di mucosa per via endoscopica sembra essere l'opzione di riferimento per gli adenomi avanzati: consente, infatti, l'esame completo del pezzo asportato, e quindi l'individuazione dell'eventuale cancro sottomucoso. In futuro l'accuratezza dello staging ultrasonografico endoscopico degli adenomi ad alto rischio, grazie all'uso di sonde da 20 MHz consentirà un utilizzo più sicuro dei metodi di coagulazione (laser al neodimio YAG, coagulazione con argon plasma, terapia fotodinamica). Qualunque sia l'efficacia del trattamento endoscopico, che resta tuttora da confermare con studi prospettici, degli adenomi di maggiori dimensioni, esso comunque lascia intatti molti adenomi più piccoli, che si sviluppano contemporaneamente. Questi adenomi sembrano essere responsabili delle recidive degli adenomi avanzati, come si osserva anche dopo escissione transduodenale.

Diventa quindi importante valutare se un trattamento di tipo sistemico, come la PDT ad esempio, che è in grado di distruggere gli adenomi di più piccole dimensioni, può essere accoppiato con la distruzione focale degli adenomi più grandi. I risultati di queste due

opzioni, trattamento focale o combinato, debbono essere valutati in studi prospettici, che includono un follow up clinico, endoscopico, ultrasonografico endoscopico e radiologico.

La seconda opzione è rappresentata dalla prevenzione in stadio iniziale, che naturalmente è più semplice e più sicura rispetto alla resezione degli adenomi duodenali in stadio avanzato. Per ciò che riguarda l'opzione terapeutica, una condizione fondamentale è rappresentata dall'assenza, o dall'evenienza molto bassa, di una morbidità correlata con il trattamento. La terapia medica sarebbe di maggiore interesse rispetto alla ripetizione di molteplici sessioni di trattamento endoscopico. Naturalmente solo pochi farmaci sono presi in considerazione a questo scopo, come il sulindac, che tuttavia presenta importanti controindicazioni, consistenti in un'insufficiente tollerabilità a lungo termine ed in una bassa efficacia nei confronti dei polipi di dimensioni maggiori e rispetto alla carcinogenesi, e, forse, gli inibitori della COX-2, che più difficilmente inducono effetti collaterali, ma la cui efficacia rimane tuttora da dimostrare negli esseri umani.

L'alternativa alla terapia medica è, come già detto, l'endoscopia. La morbidità delle metodiche tradizionali, come il laser Nd:YAG, risulta però essere significativa, e la distruzione di molteplici adenomi duodenali può essere tentata con notevole impiego di tempo e con non poche difficoltà. Per contro è possibile aspettare che gli adenomi aumentino le proprie dimensioni, se si usano metodiche di più recente introduzione, come la PDT o la coagulazione con argon plasma, che possono essere utilizzate per trattare ampie aree di tessuto neoplastico nel corso di un'unica sessione di trattamento, così come avviene nei cancri esofagei superficiali e gastrici e nei tumori villosi coloretali.

La coagulazione è superficiale (circa 2 mm. di profondità per la coagulazione con argon plasma e con PDT utilizzando il 5-ALA come fotosensibilizzatore), per cui c'è una bassa morbidità correlata con il trattamento.

Questa profondità di coagulazione probabilmente è sufficiente a trattare la grande quantità di adenomi piccoli e piani, che rappresentano la maggior parte delle lesioni duodenali nei pazienti con FAP. Sono ovviamente necessari studi prospettici per dimostrare quale trattamento possa bloccare la progressione della poliposi duodenale ad uno stadio più precoce, secondo la classificazione di Spigelman.

In conclusione possiamo affermare che a tutt'oggi è ormai chiaro che gli adenomi duodenali nei pazienti con FAP, come gli adenomi coloretali, tendono, nel tempo, a progredire in dimensioni ed atipia, fino ad evolvere ad adenocarcinomi. Molteplici metodologie endoscopiche possono essere utilizzate per trattare gli adenomi duodenali in stadio avanzato. La morbilità associata all'utilizzo di tali metodiche e la loro efficacia sono ben conosciute in differenti punti del tratto digestivo, ma, in relazione al duodeno, è necessaria ancora più esperienza.

Un punto importante è rappresentato dall'impatto che queste terapie possono avere sulla storia naturale della poliposi del duodeno, e cioè conoscere in che misura esse sono in grado di limitare, se non prevenire, lo sviluppo della poliposi e la relativa evoluzione a carcinoma. Questo è, indubbiamente, ciò cui deve tendere la ricerca in campo internazionale.

#### **CAPITOLO 4 : OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA CHIRURGIA DELLA POLIPOSÌ RETTOLICA FAMILIARE.**

Avendo già avuto modo di trattare dal punto di vista anatomopatologico gli adenomi del colon e del retto nei pazienti con FAP, in questa quarta parte l'intento è quello di prendere visione delle molteplici possibilità operative, che sono state descritte nella letteratura internazionale.

#### ▪ **4.1 LA CHIRURGIA DEL GROSSO INTESTINO.**

In generale l'approccio chirurgico alla poliposi rettocolica deve essere considerato analogo a quello che si tiene nei confronti delle neoplasie del colon e del retto. In quest'ottica si intende fare un piccolo rimando alle strategie attualmente adottate e riconosciute valide, come sono state esposte in linee guida sulle neoplasie del colon recentemente stilate per opera del "Progetto Li.Gu.Med."

La laparotomia tradizionale è la via di accesso consigliata per gli interventi oncologici addominali ed in particolare per la chirurgia del colon-retto. La chirurgia videolaparoscopica, che tecnicamente consente di eseguire interventi radicali, è indicata solamente per il trattamento di neoplasie allo stadio iniziale (Dukes A e B).

Durante la resezione è buona norma evitare la disseminazione e l'impianto di cellule neoplastiche, proteggendo i margini della ferita laparotomica ed isolando la neoplasia non appena possibile. Le legature vascolari dovrebbero sempre precedere la mobilizzazione del colon. La cosiddetta *no touch technique* non migliora significativamente né la sopravvivenza né l'incidenza di ripresa di malattia, anche se in letteratura questa metodica è associata ad una minore e più tardiva insorgenza di metastasi.

A partire dalla neoplasia la metastatizzazione segue le vie linfatiche satelliti dei peduncoli vascolari e coinvolge in successione: i linfonodi pericolici che si trovano a contatto con l'arcata marginale, i linfonodi intermedi siti nel mesocolon ed i linfonodi situati all'origine dei peduncoli vascolari principali. Nel caso di neoplasie diffuse a tutto il colon, quale è la FAP, eventuali gettoni metastatici per via linfatica possono dirigersi verso entrambi i peduncoli vascolari principali.

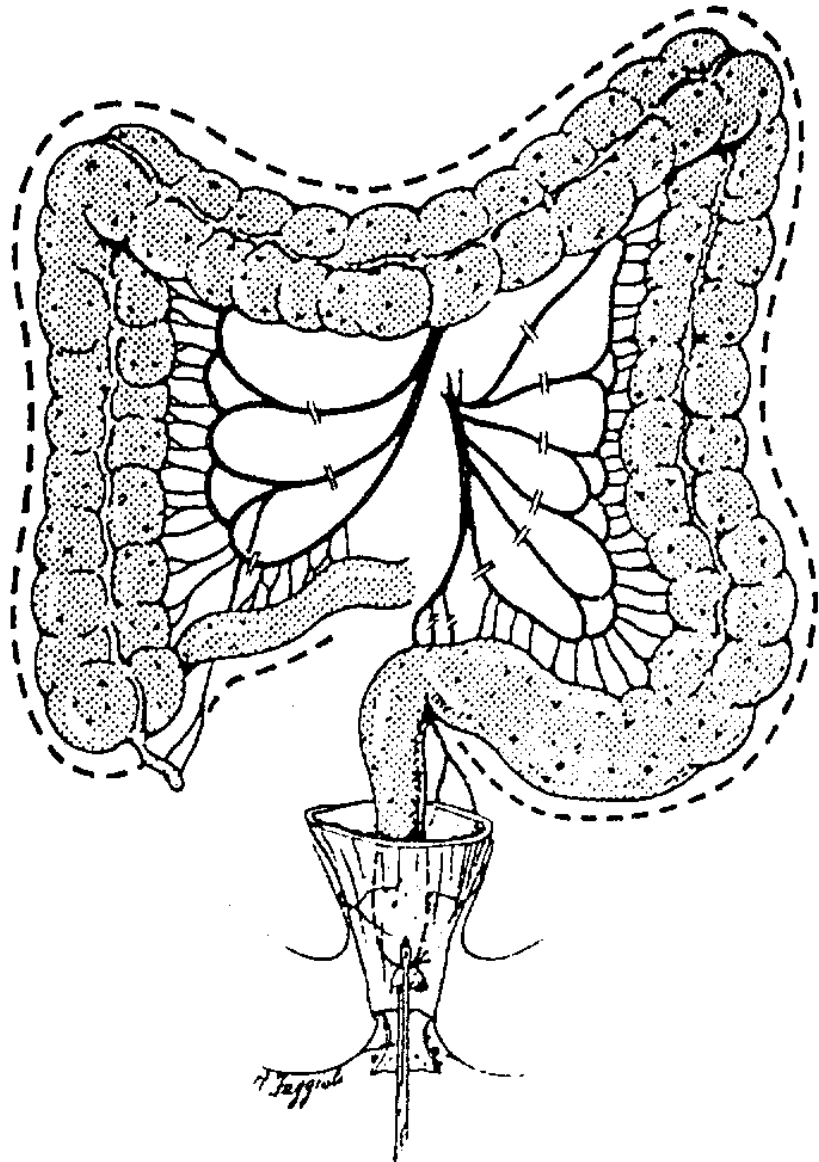
L'exeresi ad intento radicale deve prevedere la legatura all'origine dei peduncoli vascolari principali, che è la condizione necessaria per eseguire una linfadenectomia completa non solo per fini terapeutici, ma anche

prognostici. Il pezzo consegnato al patologo dovrebbe permettere di esaminare un numero minimo di linfonodi (da 10 a 15 in media) nella consapevolezza che la probabilità di trovare metastasi linfonodali dipende dal numero di linfonodi esaminati.

Dal punto di vista prognostico la sopravvivenza varia dal 44% al 6% a seconda che vi siano meno o più di tre linfonodi metastatici.

La colectomia totale richiede le legature di: peduncoli vascolari ileocolico, colico destro, colico medio e colico sinistro in prossimità della loro origine dall'arteria mesenterica superiore; arteria mesenterica inferiore all'origine dall'aorta; vena mesenterica inferiore al bordo inferiore del pancreas. Vengono quindi mobilizzate la flessura epatica e la flessura splenica e si procede alla colectomia unitamente alla resezione dell'ileo terminale e del sigma sino alla giunzione retto-sigmoidea. L'estensione dell'exeresi è guidata dalla vascolarizzazione residua dopo la legatura dei peduncoli vascolari principali. Si è già detto dell'importanza di una linfadenectomia accurata. L'intervento termina con il ristabilimento della continuità intestinale mediante l'esecuzione di una anastomosi manuale o meccanica. Diversi studi hanno dimostrato una minore incidenza di complicanze nelle anastomosi meccaniche.





L'esplorazione del fegato, con una palpazione adeguata o quando possibile con l'ecografia intraoperatoria, è consigliata per la ricerca di eventuali metastasi passate inosservate alle indagini preoperatorie.

La presenza di metastasi epatiche, che possono essere trattate, non deve condizionare la scelta della strategia chirurgica, che, quando possibile, deve mirare al trattamento radicale della neoplasia primitiva. In assenza di altre localizzazioni, se le metastasi epatiche sono operabili con resezioni oncologicamente corrette (margine di clearance di almeno 1 cm), si può

osservare nei pazienti operati un tasso di sopravvivenza del 25-30% a 5 anni, con una mortalità operatoria del 2-3%.

Si discute se la chirurgia epatica debba essere sincrona o differita rispetto alla colectomia; a favore della chirurgia sincrona depone l'esecuzione di un solo tempo operatorio; i fattori negativi sono rappresentati dalla via di accesso spesso non idonea per interventi di chirurgia epatica maggiore, dal rischio di sepsi e dalla mancanza di nozioni sull'evoluzione delle metastasi.

Attualmente si ritiene consigliabile eseguire nello stesso tempo operatorio la colectomia e la resezione epatica, a condizione che l'exeresi delle metastasi epatiche non comporti resezioni maggiori (superiori a tre segmenti) e che la via di accesso praticata per la chirurgia del colon sia compatibile. Mancando uno dei due requisiti, anche se le metastasi sono giudicate operabili, è consigliabile differire la segmentectomia di 2-3 mesi per valutare l'evoluzione delle metastasi e la risposta alla chemioterapia. Se le metastasi non sono resecabili se ne rivaluterà l'evoluzione e l'operabilità dopo alcuni cicli di chemioterapia sistemica associata, eventualmente, ad una chemioterapia loco-regionale.

Quando è necessario ampliare la colectomia includendo nella fase demolitiva anche il retto extraperitoneale, le strategie indicate sono rappresentate da: resezione anteriore con conservazione dell'apparato sfinterico ed amputazione del retto addomino-perineale secondo Miles. Tra i diversi fattori che condizionano la scelta, sono di particolare importanza:

- Stadío della neoplasia,
- Distanza della neoplasia dal margine anale,
- Funzione dell'apparato sfinterico, eventualmente valutata con la manometria,
- Desiderio espresso dal paziente, debitamente informato, di evitare una stomia definitiva,

Ai fini della radicalità oncologica, è dimostrato che l'exeresi del tessuto linfoadiposo delimitato dalla fascia viscerale pelvica (il cosiddetto

“mesoretto”) consente di ridurre significativamente il tasso di recidive pelviche.

E' stato dimostrato che c'è un rischio elevato di recidiva locale se il margine di clearance laterale, fra infiltrazione neoplastica e foglietto viscerale pelvico, è nullo od inferiore ad 1 mm. Questa condizione si verifica frequentemente nelle neoplasie localmente avanzate (T3 voluminosi e T4). In questi casi, anche se la prognosi è influenzata dal rischio di comparsa di metastasi a distanza, può essere giustificata l'exeresi allargata a tutto il tessuto linfoadiposo della pelvi (linfoadenectomia allargata), che comporta il sacrificio del plesso nervoso destinato all'innervazione dell'apparato genito-urinario.

Generalmente la resezione anteriore del retto, utilizzando le diverse procedure di anastomosi ileo-rettale o ileo-anale, è consigliabile quando sia possibile mantenere un margine libero da malattia superiore ai 2 cm dalla linea dentata (4 cm circa dal margine anale): la diffusione intramurale distale delle neoplasie del retto medio-inferiore può superare 1,5 cm solo nei casi localmente avanzati o ad elevata malignità. Tutto il mesoretto va comunque correttamente asportato.

Nelle anastomosi ileo-anali i risultati funzionali, per quanto riguarda la frequenza dell'alvo, l'urgenza, il soiling notturno e la necessità di ricorrere a farmaci antidiarroici, sono migliori nei pazienti con pouch ileale a J di 8-10 cm circa. Le differenze funzionali, rispetto ai pazienti con anastomosi ileo-anali dirette, sono significative almeno nei primi due anni dall'intervento. Nelle anastomosi ileo-anali, allo scopo di ridurre le complicanze di eventuali fistole anastomotiche, è raccomandabile una stomia di protezione temporanea.

L'amputazione del retto addomino-perineale secondo Miles è consigliabile in tutti quei casi nei quali è controindicata la resezione anteriore con conservazione dell'apparato sfinterico, e cioè quando il margine libero da malattia è a meno di 2 cm dalla linea dentata, quando la neoplasia è fissa alla parete della pelvi o infiltra organi attigui quali la

prostata o la vagina, quando è accertata l'insufficienza funzionale dell'apparato sfinterico.

L'amputazione addomino perineale secondo Miles contempla un tempo addominale di legatura dei vasi colici a vario livello ed isolamento del retto con i linfonodi pelvici circostanti fino al piano perineale; si seziona il colon a livello opportuno e si abbozza alla cute il moncone prossimale; nel tempo perineale viene resecato l'ano, quindi si riperitonizza il piano perineale.

Negli interventi ampiamente demolitivi è buona norma eseguire una accurata preparazione dei pazienti, che deve prevedere: la pulizia meccanica del colon, l'antibiotico profilassi short-term, la profilassi delle tromboembolie venose.

Quando è possibile è consigliabile eseguire il pre deposito di una o due sacche di sangue, prelevate al paziente prima dell'intervento chirurgico, per limitare od evitare il ricorso a emotrasfusioni da donatore.

Nel trattamento della poliposi adenomatosa familiare la colectomia con ileo-retto anastomosi, associata alla bonifica del moncone rettale dagli eventuali polipi rettali e ad un'accurata sorveglianza endoscopica del moncone di retto residuo, ha costituito a lungo la sola alternativa chirurgica alla proctocolectomia con ileostomia definitiva.

L'evoluzione quasi obbligata verso la cancerizzazione impone un trattamento chirurgico precoce; la scelta del tipo di intervento dipende da:

- Conservazione o meno della continenza,
- Conservazione o meno del retto.

E' fuori di dubbio che la proctocolectomia totale con ileostomia definitiva sia l'intervento risolutore, ma è una procedura mutilante cui spesso una persona giovane si assoggetta malvolentieri. Le complicanze di questo tipo di intervento sono legate alle alterazioni metaboliche dell'ileostomia, alle alterazioni della sfera urogenitale per le possibili lesioni iatrogene a carico del plesso nervoso intaccato nella dissezione del retto.

#### **4.2 CENNI STORICI.**

Negli anni '50-'60 gli interventi di proctocolectomia totale con ileostomia definitiva e la proctocolectomia con ileo-retto anastomosi erano eseguiti sia per la rettocolite ulcerosa, sia per la poliposi adenomatosa colica.

Sebbene il primo intervento di ricostruzione ileoanale per FAP sia stato realizzato nel lontano 1933<sup>69</sup>, solo con gli anni '70 si svilupparono su larga scala gli studi per eseguire interventi "restaurativi" allo scopo di preservare la funzione sfinterica. Nel 1978 Parks descrisse l'intervento di rettocolectomia restaurativa, consistente nell'exeresi per via addominale del colon retto fino al piano degli elevatori dell'ano ed asportazione transanale della mucosa del canale anale (mucosectomia), a partire dalla linea dentata, associata ad anastomosi ileo-anale con reservoir (anastomosi latero-laterale di due anse ileali di almeno 25 cm di lunghezza).

A partire dagli anni '80 fino ai nostri giorni si sono imposte tre procedure chirurgiche principali:

- Proctocolectomia totale con ileostomia definitiva,
- Colectomia totale con ileo-retto anastomosi,
- Rettocolectomia restaurativa e reservoir ileo-anale.

#### **4.3 TECNICHE CHIRURGICHE.**

Gli interventi chirurgici vengono classificati in restaurativi e non restaurativi. Gli interventi non restaurativi sono rappresentati dalla **proctocolectomia totale con ileostomia definitiva**: consiste nell'exeresi en-bloc di colon, retto ed ano con ileostomia. Gli interventi restaurativi sono: la **colectomia totale con ileo-retto anastomosi**, che consiste nell'exeresi del colon fino alla giunzione sigma-retto, seguita dall'anastomosi dell'ileo con il retto; la **rettocolectomia con ileo-procto anastomosi**, che consiste nell'exeresi di colon e parte di retto con anastomosi dell'ileo al retto restante a livello del piano degli elevatori

dell'ano; la **rettocoliectomia con ileo anastomosi e mucosectomia**, che consiste nell'exeresi del colon e dell'ileo terminale a ridosso della valvola ileocecale con asportazione del retto fino al piano degli elevatori, seguita da mucosectomia al di sopra della linea dentata ed anastomosi dell'ileo portato all'ano (pull-through).

#### 4.3.1 INTERVENTI CHIRURGICI NON RESTAURATIVI.

##### *PROCTOCOLECTOMIA TOTALE CON ILEOSTOMIA DEFINITIVA:*

Tecnicamente l'intervento consiste nell'exeresi del colon, del sigma, del retto e dell'ano, associando una ileostomia permanente con o senza reservoir; la stomia può essere continente od incontinente. La stomia permanente rappresenta un evidente disagio per l'attività sociale, sessuale ed atletica del paziente, che di solito è di giovane età, e può rappresentare un deterrente dall'intervento per gli altri membri della famiglia affetti da FAP: non è raro che pazienti con una storia familiare di FAP ritardino gli esami di screening, sino ad arrivare alla comparsa dei sintomi (spesso un segno di prognosi infausta)<sup>70</sup>. Questo tipo di intervento non garantisce la radicalità della cura, dal momento che la malattia prevede l'insorgenza di tumori in altre sedi; non rappresenta pertanto il trattamento di prima scelta nella FAP. Viene di solito riservata ai casi in cui la diagnosi di poliposi adenomatosa è posta tardivamente od in presenza di un carcinoma rettale a localizzazione distale. Le complicanze di questo tipo di intervento sono per l'uomo l'impotenza (5-12%) e per la donna la dispareunia (7%)<sup>71 72</sup>.

Molti pazienti, che necessitano di una proctocoliectomia totale con ileostomia definitiva, non accettano le limitazioni fisiche ed il carico emozionale di un'ileostomia incontinente. Per venire incontro alle esigenze di questi pazienti, Kock nel 1969 ha modificato l'intervento ideando un'ileostomia continente mediante il confezionamento di un reservoir e

<sup>69</sup> Cfr. S. J. STRYKER, *The ileoanal anastomosis – historical perspectives* in “Alternatives to conventional ileostomy” *Year Book Medical Publisher* St. Louis, 1985 pag. 255-265.

<sup>70</sup> Cfr. W. L. AMBROZE, G. R. ORANGIO, G. LUCAS, *Surgical options for familial adenomatous polyposis*, in “Seminars in surgical oncology”, n°11, 1995, pag. 423-427.

<sup>71</sup> Cfr. R. R. DOZOIS, K. A. KELLY, *New operations for ulcerative colitis and Crohn's disease*. In J. B. KIRSNER, R. G. SHORTER, “Inflammatory bowel disease,” Philadelphia, 1988 pag. 655.

l'invaginazione di un segmento di ileo terminale in modo tale da creare una valvola in grado di impedire il flusso del materiale enterico e permettere il suo immagazzinamento nella pouch finché il paziente non inserisce nella stomia un tubo di Silastic e svuota la pouch<sup>73</sup>. I pazienti con una pouch di Kock ben funzionante evitano l'ileostomia classica (secondo Brooke) e non necessitano di accessori per la stomia.

Rimangono però degli svantaggi in questa procedura: la preparazione di una pouch di Kock è molto più complessa rispetto alla creazione di una ileostomia secondo Brooke, con un proporzionale aumento delle complicanze; Kock riporta una percentuale del 15% di complicanze precoci<sup>74</sup>, mentre le complicanze tardive comprendono:

- Pouchite: flogosi ricorrenti della pouch, ad eziologia sconosciuta, che usualmente rispondono ad un a breve terapia orale con antibiotici,
- Incontinenza da cedimento della valvola: è la più frequente complicanza tardiva della pouch di Kock, e richiede la revisione chirurgica nel 20% circa dei pazienti<sup>75</sup>,
- Fistola entero-cutanea a partenza dalla pouch.

#### 4.3.2 INTERVENTI CHIRURGICI RESTAURATIVI.

##### *COLECTOMIA TOTALE CON ILEO-RETTO ANASTOMOSI (I.R.A.):*

Questo tipo di intervento permette al paziente colectomizzato di mantenere una evacuazione naturale. Oltre ai vantaggi ovvi di evitare una stomia addominale, questa procedura esclude l'estesa dissezione pelvica, riducendo il rischio di disfunzioni postoperatorie alla sfera genito-urinaria. Un altro vantaggio della colectomia totale con anastomosi ileorettale consiste nel fatto che è tecnicamente semplice e che viene eseguita in un

---

<sup>72</sup> Cfr. N. G. KOCK, H. E. MYRROLD, L. O. NILSSON, *Continent ileostomy: an account of 314 patients* in "Acta Chir Scand" n°147,1981, pag. 67-72.

<sup>73</sup> Cfr. N. G. KOCK, *Intraabdominal "reservoir" in patients with permanent ileostomy: preliminary observations on a procedure resulting in fecal "continence" in five ileostomy patients* in "Arch. Surg." N°99,1969, pag. 223-231.

<sup>74</sup> Cfr. N. G. KOCK, H. E. MYRROLD, L. O. NILSSON, *Op. Cit.* pag. 44.

<sup>75</sup> Cfr. R. R. DOZOIS, K. A. KELLY, R. W. BEART Jr., *Improved results with the continent ileostomy* in "Ann Surg" n°192,1980, pag. 319-324.

unico tempo operatorio, con una percentuale di complicanze relativamente bassa<sup>76</sup>.

Lo svantaggio di questa tecnica è di natura fisiopatologica: la colectomia determina una importante riduzione dell'assorbimento di acqua dalle feci, che pertanto mantengono un grosso volume ed una scarsa consistenza in maniera da causare diarrea ed in molti pazienti incontinenza. Contribuiscono ad accentuare questa situazione l'assenza della valvola ileocecale e la perdita della capacità contenitiva del colon<sup>77</sup>: è noto che la rimozione della valvola di Bauhin è associata ad una diminuzione del tempo di transito e ad una perdita della funzione di barriera contro la contaminazione batterica dell'ileo, determinando scariche di diarrea acquosa<sup>78</sup>.

La conseguenza dell'alterazione anatomica determinata dalla colectomia è l'instaurarsi di un adattamento da parte dell'ileo, nel quale è stato osservato un aumento della superficie assorbente, attraverso l'aumento della lunghezza dei villi<sup>79</sup>.

L'anastomosi tra ileo e retto può essere confezionata in modo termino-terminale, ma la differenza di calibro consiglia l'esecuzione di un'anastomosi termino-laterale a circa 12-15 cm dalla rima anale<sup>80</sup>. Qualora il moncone rettale fosse esiguo si può confezionare un reservoir ileale che riduce le scariche alvine a circa 4-6 die.

La complicità dell'ileo-retto anastomosi è la deiscenza della sutura che occorre nel 7% dei casi.

Il rischio principale di questa tecnica è rappresentato non solo dalla ripresa di malattia, ma anche dalla possibile comparsa di neoplasia sul moncone rettale, evenienza che varia dal 12% al 59% delle casistiche: 12%

---

<sup>76</sup> Cfr. W. L. AMBROZE, R. R. DOZOIS, J. H. PEMBERTON, *Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch anal anastomosis and ileorectostomy* in "Dis Colon Rectum" n°35,1992, pag. 12-16.

<sup>77</sup> Cfr. K. W. EU, S. L. LIM, F. SEOW-CHOEN, A. F. P. K. LEONG, Y. H. HO, *Clinical outcome and bowel function following total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in the oriental population* in "Dis Colon Rectum" n°41,1998, pag. 215-218.

<sup>78</sup> Cfr. J. C. GAZET, *The surgical significance of the ileo-caecal junction* in "Ann R Coll Surg Engl" n°43,1968, pag. 19-38.

<sup>79</sup> Cfr. H. K. WRIGHT, J. C. CLEVELAND, M. D. TILSON, T. HERSKOVIC, *Morphology and absorptive capacity of the ileum after ileostomy in man* in "Am J Surg" n°117,1969, pag. 242-245.



dopo 20 anni dall'intervento presso la Cleveland Clinic, 13% a 25 anni dall'intervento presso il St. Mark's Hospital, 20% a 20 anni presso la Mayo Clinic, 59% secondo Moertel<sup>81</sup> e 32% secondo Bess sempre a 20 anni dall'intervento<sup>82 83</sup>. Nikitin, al contrario, riporta un rischio di sviluppare cancro non superiore al 10,7%<sup>84</sup>. Per questa complicanza, che non rappresenta altro che la storia naturale della malattia nella mucosa rettale rimanente, l'intervento di colectomia totale con ileo-retto anastomosi dovrebbe essere riservato ai pazienti con un numero limitato di polipi rettali, e comunque con la possibilità di un trattamento per via endoscopica.

In considerazione del fatto che la malattia è esclusivamente mucosa, si può applicare la variante tecnica proposta da Parks, che consiste nella mucosectomia al di sopra della linea dentata, conservando gli strati muscolari della parete rettale, nel cui incavo viene adagiato il reservoir.

Sebbene l'indicazione alla I.R.A. si sia ridotta, essa conserva il proprio ruolo nei pazienti giovani, con retto privo o povero di lesioni polipoidi (meno di 10) non aggregate, e comunque affidabili per il follow-up endoscopico<sup>85 86 87 88</sup>.

#### RETTOCOLECTOMIA CON ILEO-PROCTO ANASTOMOSI:

<sup>80</sup> Cfr. D. G. JAGELMAN *Choice of operation in familial adenomatous polyposis* in "World Journal of Surgery" n°15, 1991, pag. 47-49.

<sup>81</sup> Cfr. C. J. MOERTEL, J. R. HILL, M. A. ADSON, *Management of multiple polyposis of the large bowel* in "Cancer" n°28 pag. 160 1971

<sup>82</sup> Cfr. H. J. R. BUSSEY, *Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment* in "John Hopkins University Press", Baltimore 1975.

<sup>83</sup> Cfr. M. A. BESS, M. A. ADSON, L. R. ELVEBACK, *Rectal cancer following colectomy for polyposis* in "Arch Surg" n°115, 1980, pag. 460-467.

<sup>84</sup> Cfr. A. M. NIKITIN, V. K. OBUKHOV, Y. Y. CHUBAROV, A. V. JAKUSHIN, *Results of a thirty-year study of familial adenomatous polyposis coli* in "Dis Colon Rectum" n°40, 1997, pag. 679-684.

<sup>85</sup> Cfr. C. SORAVIA, T. BERK, L. MADLENSKY, *Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli* in "Am J Hum Genet" n°62, 1998, pag. 1290-1301.

<sup>86</sup> Cfr. D. G. EVANS, D. EVANS, J. HILL, T. DUDDING, J. BURN, E. R. MAHER, *Molecular genetic tests in surgical management of familial adenomatous polyposis (letter)* in "Lancet", n°350, 1997, pag. 1777.

<sup>87</sup> Cfr. Y. ZIV, J. M. CHURCH, J. R. OAKLEY, E. MCGANNON, V. W. FAZIO, *Surgery for the teenager with familial adenomatous polyposis: ileo-rectal anastomosis or proctocolectomy?* in "Int J Colorectal Dis" n°10, 1995, pag. 6-9.

Questo tipo di intervento è sostanzialmente analogo a quello precedente e consiste nell'exeresi del colon e di parte del retto con anastomosi dell'ileo al retto rimanente a livello del piano degli elevatori dell'ano.

*RETTOCOLECTOMIA CON ILEO-ANO ANASTOMOSI CON O SENZA POUCH ILEALE (PULL-THROUGH) E MUCOSECTOMIA (INTERVENTO DI PARKS-NICHOLLS):*

Cercando un intervento che fosse in grado di permettere la rimozione completa del colon e del retto, pur mantenendo una canalizzazione transanale continente, Ravitch e Sabiston<sup>89</sup>, nel 1947, proposero la proctocolectomia totale con preservazione dello sfintere ed ileostomia anale. Questa tecnica, però, presentava complicanze consistenti in evacuazioni frequenti ed in una scarsa continenza, per cui non divenne una valida alternativa all'ileostomia addominale.

L'acquisizione di nuove conoscenze sulla fisiopatologia anorettale consentì di approntare altre strategie chirurgiche. Nel 1977 Martin e coll.<sup>90</sup> descrissero lo stripping della mucosa del retto distale, lasciando un colletto muscolare nel quale veniva fissato l'ileo distale, riducendo al minimo il danneggiamento nei confronti del meccanismo di continenza. Nel 1978 Parks e Nicholls<sup>91</sup> modificarono la tecnica proposta da Martin, completandola con il confezionamento di una pouch ileale, che aveva la funzione di immagazzinare la massa fecale e quindi diminuire le evacuazioni. I risultati funzionali ottenuti con l'intervento di Parks-Nicholls hanno fatto sì che questo sia diventato la procedura di scelta per quelle patologie che richiedono l'ileostomia permanente.

---

<sup>88</sup> Cfr. F. TONELLI, R. VALANZANO, I. MONACI, P. MAZZONI, A. ANASTASI, F. FICARI, *Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study* in "World J Surg" n°21,1997, pag. 653-65.

<sup>89</sup> Cfr. M. M. RAVITCH, D. C. SABISTON, *Anal ileostomy with preservation of the sphincter: a proposed operation in patients requiring total colectomy for benign lesions* in "Surg Gynecol Obstet" n°84,1947, pag. 1095-1099.

<sup>90</sup> Cfr. L. W. MARTIN, C. LECOULTRE, W. K. SCHUBERT, *Total colectomy and mucosal proctectomy with preservation of continence in ulcerative colitis* in "Ann Surg" n°186,1977, pag. 477-482.

<sup>91</sup> Cfr. A. G. PARKS, R. J. NICHOLLS, *Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis* in "BMJ" n°2,1978, pag. 85-91.

L'intervento chirurgico prevede diversi tempi: rettocoliectomia, confezionamento della pouch ileale, anastomosi con il canale anale dopo mucosectomia transanale.

Primo tempo: exeresi del colon e dell'ileo terminale a ridosso della valvola ileocecale con asportazione del retto fino al piano degli elevatori dell'ano; si spinge la dissezione posteriore del retto fino al coccige, ponendo attenzione al plesso nervoso presacrale. Anteriormente la dissezione si estende fino ad individuare le vescichette seminali, nell'uomo, e la vagina, nella donna. E' bene porre attenzione alla fascia di Denonvillier.

Secondo tempo: confezionamento del reservoir ileale; sono state proposte diverse morfologie di pouch: ad anello, ad ansa interposta, a S, a W (con tre o quattro anse, da 10 cm ciascuna, affiancate ed anastomizzate latero-lateralmente con procedura manuale o meccanica mediante GIA 90). Dal punto di vista funzionale non ci sono differenze significative in termini di funzione, anche se sembra che il reservoir a W, offrendo un maggior volume interno, permetta un minor numero di evacuazioni giornaliere. La procedura del confezionamento della pouch a J rappresenta un buon compromesso tra efficacia funzionale e semplicità di esecuzione.

Terzo tempo: esecuzione della mucosectomia con risparmio della zona di transizione ove sono contenuti i recettori sensoriali responsabili del riconoscimento delle caratteristiche del bolo fecale, e quindi della continenza.

Quarto tempo: anastomosi ileo-pouch-anale che viene realizzata introducendo la stappler circolare per via transanale ed eseguendo la sutura, che deve cadere nel canale anale, solitamente a 1,5 cm a monte della linea dentata, in modo tale da lasciare in situ la mucosa di transizione.

La complicanza principale di questo tipo di sutura è la sepsi pelvica, che occorre nel 15-20% dei casi. Per questa ragione alcuni operatori preferiscono realizzare l'intervento in due tempi: in una prima fase vengono eseguiti la proctocoliectomia totale, il confezionamento della pouch a J e l'anastomosi pouch-anale con una ileostomia di protezione (a canna di

fucile) a monte; nella seconda fase, 6-12 settimane più tardi, l'ileostomia di protezione viene affondata dopo essere stata chiusa.

L'intervento di I.P.A.A., per quanto possa essere condotto con attenzione, comporta il rischio di lesioni iatrogene dei plessi nervosi ipogastrico-periprostatico e presacrale, con conseguente impotenza ed eiaculazione retrograda (5-12% dei casi); nelle donne si è riportata la comparsa di dispareunia nel 7-22% dei casi. Malgrado l'impiego di questa metodica, la frequenza delle evacuazioni persiste in una media di circa 6 scariche al giorno, inoltre nel 26% dei pazienti si riscontrano episodi di spotting fecale e nel 4% ci sono casi di soiling da scibile formate<sup>92</sup>.

Non bisogna trascurare ancora che l'ileo pouch-ano anastomosi è tecnicamente più complessa rispetto alla ileostomia secondo Brooke o agli interventi che implicano un'anastomosi ileoretale.

In uno studio eseguito su 551 persone sottoposte a questo tipo di intervento, riportato da MacRae, si osserva che le complicanze in grado di alterare in modo definitivo la pouch incidono per il 10,5% e comprendono: deiscenza delle suture, presenza di malattia infiammatoria misconosciuta (Crohn), pouchite, neoplasie della pouch<sup>93 94 95 96</sup>, sepsi pelvica, stenosi delle suture (molto più frequente se l'anastomosi dopo mucosectomia è fatta manualmente piuttosto che meccanicamente). Se la stenosi delle suture è dipendente in modo diretto dall'inesperienza del chirurgo, la deiscenza delle stesse può dipendere dalle terapie adiuvanti: corticosteroidi, terapia radiante, chemioterapia.

<sup>92</sup> Cfr. W. L. AMBROZE, R. R. DOZOIS, J. H. PEMBERTON, *Op. Cit.* pag. 45.

<sup>93</sup> Cfr. C. L. COX, D. R. BUTTS, M. P. ROBERTS, R. A. WESSELS, H.R. BAILEY, *Development of invasive adenocarcinoma in a long-standing Kock continent ileostomy: report of a case* in "Dis Colon Rectum" n°40,1997, pag. 500-503.

<sup>94</sup> Cfr. M. BASSUINI, P. BILLINGS, *Carcinoma in an ileoanal pouch after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°83,1996, pag. 506.

<sup>95</sup> Cfr. J. C. HOEHNER, A. M. METCALF, *Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli: report of a case* in "Dis Colon Rectum" n°37,1994, pag. 824-828.

<sup>96</sup> Cfr. A. VON HERBAY, J. STERN, C. HERFARTH, *Pouch-anal cancer after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis* in "Am J Surg Pathol" n°20 pag. 995-999 1996

Soravia ha osservato, in 12 pazienti sottoposti ad I.P.A.A. e mucosectomia per FAP, la presenza di microadenomi rettali<sup>97 98</sup>; annota anche come sia importante l'esecuzione di controlli endoscopici della pouch a distanza<sup>99</sup>, poiché è comune in essa lo sviluppo di adenomi nei pazienti con FAP<sup>100</sup>.

Diversi lavori hanno dimostrato un rapporto direttamente proporzionale tra compliance della neoampolla e grado di continenza: Lindquist, correlando i dati clinici con quelli defecografici, ha dimostrato il ruolo topografico del reservoir e della lunghezza dell'ansa efferente: il risultato funzionale della ricostruzione chirurgica è tanto migliore quanto più corta è l'ansa efferente (almeno 1 cm). I risultati funzionali della rettocoliectomia con ileo-ano anastomosi e pouch ileale (I.P.A.A.), per quanto riguarda la continenza e la frequenza delle evacuazioni, appaiono soddisfacenti. I disturbi più frequenti sono: pouchite ad eziologia non definita (28% dei casi, secondo Ambroze<sup>101</sup>), incontinenza ai gas, incontinenza per i liquidi soprattutto nelle ore notturne.

Spesso i pazienti con FAP giungono all'osservazione del chirurgo quando hanno già sviluppato un cancro del colon o del retto. Se questo ha già dato metastasi, fatta eccezione per poche lesioni isolate, la chirurgia si limita esclusivamente ad interventi palliativi. Nel caso in cui sia possibile l'intervento con caratteri di radicalità, esso consiste nella proctocoliectomia profilattica.

Quando si è sviluppato un cancro nella porzione media del retto le uniche opzioni terapeutiche valide sono rappresentate dalla I.P.A.A. o dall'ileostomia; se, invece, la neoplasia maligna riguarda la porzione distale

<sup>97</sup> Cfr. C. SORAVIA, B. I. O'CONNOR, T. BERK, R. S. MCLEOD, Z. COHEN, *Functional outcome of conversion of ileorectal anastomosis to ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis* in "Dis Colon Rectum" n°42,1999, pag. 903-908.

<sup>98</sup> Cfr. C. SORAVIA, A. KARTHEUSER, T. AYALA, *L'anastomose iléo-anale dans la rectocolite ulcéro-hémorragique et la polyposis adénomateuse familiale: faut-il faire une mucosectomie endo-anale de principe?* in "Gastroenterol Clin Biol" n°18,1994, pag. 469-474.

<sup>99</sup> Cfr. G. TYTGAT *Surveillance of familial adenomatous polyposis patients after ileorectal anastomosis or ileoanal pouch anastomosis* in "Gastrointest Endosc Clin North Am" n°7,1997, pag. 111-127.

<sup>100</sup> Cfr. K. P. NUGENT, A. D. SPIGELMAN, R. J. NICHOLLS, I. C. TALBOT, K. NEALE, R. K. PHILLIPS, *Pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°80,1993, pag. 1620.

<sup>101</sup> Cfr. W. L. AMBROZE, R. R. DOZOIS, J. H. PEMBERTON, *Op. Cit.*, pag. 45.

del retto la sola opzione disponibile è la proctocolectomia totale con ileostomia addominale definitiva.

Per quei pazienti che, a causa di un carcinoma duodenale, sono candidati alla duodenocefalopancreatectomia, l'unica soluzione razionale è rappresentata dalla procedura di Brooke, giacché le abbondanti diarree, che si possono prevedere conseguenti ad ampie resezioni dell'intestino, non consentono l'appropriato funzionamento dei meccanismi di continenza basati sul risparmio dello sfintere anale.

La continenza fecale preoperatoria è un fattore determinante nella scelta dell'intervento per i pazienti affetti da FAP. I soggetti che hanno in anamnesi problemi di incontinenza fecale su base neurogenica, ostetrica o iatrogena non sono candidati all'intervento con preservazione dello sfintere: una stomia addominale è molto più semplice da gestire rispetto ad un'ileostomia perineale incontinente.

Anche le procedure di analisi genetica possono essere utilizzate con successo nella guida all'approccio chirurgico: si ipotizza che i pazienti portatori di mutazioni di APC, localizzate più a valle rispetto al codone 1250, presentino un rischio aumentato di sviluppare un cancro del retto, e per questo sono candidati più convenientemente ad una I.P.A.A. che ad una I.R.A.<sup>102</sup>. Più precisamente le mutazioni responsabili di poliposi più aggressiva sarebbero localizzate nei codoni 1309 e 1328, sicché la I.P.A.A. risulterebbe assolutamente indicata nei pazienti con FAP determinata da queste mutazioni<sup>103</sup>.

#### ▪ **4.4 I POLIPI NEOPLASTICI NELLE POUCH.**

---

<sup>102</sup> Cfr. H. F. VASEN, R. B. VAN DER LUIJT, J. F. SLORS, *Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis* in "Lancet" n°348,1996, pag.433-435.

<sup>103</sup> Cfr. J. S. WU, P. PAUL, E. A. MCGANNON, J. M. CHURCH, *APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis* in "Ann Surg" n°227,1998, pag. 57-62.

L'avvento degli interventi restaurativi con il confezionamento di pouch ileali ha determinato una modalità di presentazione della malattia, prima sconosciuta, che è rappresentata proprio dalle formazioni polipoidi neoplastiche delle pouch. Numerosi autori hanno avuto modo di confrontarsi con casi di pazienti affetti da FAP, che, dopo l'intervento sul colon, hanno sviluppato adenomi del piccolo intestino osservati al follow-up.

Nakahara e coll.<sup>104</sup> hanno descritto il caso di due pazienti affetti da FAP con adenomi multipli nell'ileostomia; la mucosa ileale adiacente mostrava metaplasia colica.

Ross e Mara<sup>105</sup> hanno descritto due pazienti con poliposi, i quali svilupparono polipi del piccolo intestino e un adenocarcinoma, rispettivamente del digiuno e dell'ileo, molti anni dopo aver subito la colectomia.

Roth e Logio<sup>106</sup> hanno descritto un paziente nel quale si sviluppò un adenocarcinoma, a partire da un adenoma villosa localizzato nell'ileostomia, a distanza di 7 anni dalla colectomia.

Primrose<sup>107</sup>, Suarez<sup>108</sup>, Gadacz<sup>109</sup>, Gilson e Sollenberger<sup>110</sup> hanno riportato casi di carcinomi dell'ileostomia insorti in pazienti con FAP a distanza di decenni dall'intervento chirurgico.

Polipi con carattere di malignità possono svilupparsi in anche nelle ileostomie della parete addominale eseguite con la tecnica di Brooke<sup>111</sup>: aspetti microscopici della mucosa dimostrano una metaplasia colica della

<sup>104</sup> Cfr. S. NAKAHARA, H. ITOH, M. IIDA, A. IWASHITA, K. OHSATO, *Ileal adenomas in familial polyposis coli: differences before and after colectomy* in "Dis Colon Rectum" n°28,1985, pag. 875-877.

<sup>105</sup> Cfr. J. E. ROSS, J. E. MARA, *Small bowel polyps and carcinoma in multiple intestinal polyposis* in "Arch Surg" n°108,1974, pag. 736-738.

<sup>106</sup> Cfr. J. A. ROTH, T. LOGIO, *Carcinoma arising in an ileostomy stoma: an unusual complication of adenomatous polyposis coli* in "Cancer" n°49,1982, pag. 2180-2184.

<sup>107</sup> Cfr. J. N. PRIMROSE, P. QUIRKE, D. JOHNSTON, *Carcinoma of the ileostomy in a patient with familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°75,1988, pag. 384.

<sup>108</sup> Cfr. V. SUAREZ, J. ALEXANDER-WILLIAMS, H. J. O'CONNOR, *Carcinoma developing in ileostomies after 25 or more years* in "Gastroenterology" n°95,1988, pag. 205-208.

<sup>109</sup> Cfr. T. R. GADACZ, D. W. MCFADDEN, E. W. GABRIELSON, A. ULLAH, J. J. BERMAN, *Adenocarcinoma of the ileostomy: the latent risk of cancer after colectomy for ulcerative colitis and familial polyposis* in "Surgery" n°107,1990, pag. 698-70.

<sup>110</sup> Cfr. T. P. GILSON, L. L. SOLLENBERGER, *Adenocarcinoma of an ileostomy in a patient with familial adenomatous polyposis: report of a case* in "Dis Colon Rectum" n°35,1992, pag. 261-265.

mucosa dell'ileo, che progredisce fino a displasia di tipo colico ed a carcinoma.

Le formazioni polipoidi possono assumere diversi aspetti ed essere diversamente organizzate: è stato descritto il caso di un paziente con FAP nel quale, all'interno dell'ileostomia continente, si sono sviluppati un adenoma sessile tubulovilloso di 3,6x2,2x1,8 cm e molteplici polipi adenomatosi più piccoli<sup>112</sup>.

Altri ancora hanno riportato casi in cui l'ileostomia continente era completamente tappezzata di polipi<sup>113</sup>. Reperti analoghi sono stati poi ancora riscontrati in diversi centri nell'ultimo decennio<sup>114 115 116</sup>.

Recentemente una studio presso il Department of Colorectal Surgery, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, ha dimostrato la presenza di polipi adenomatosi nel 42% delle pouch esaminate<sup>117</sup>.

Non deve stupire il reperto di adenomi nelle pouch di pazienti affetti da FAP, giacché il gene APC è localizzato in tutte le cellule, e inoltre i reservoir ileali sono esposti agli effetti della stasi fecale.

La conoscenza di questo particolare aspetto dell'evoluzione della FAP, dopo trattamento chirurgico, è di estrema importanza in quanto conduce obbligatoriamente alla necessità di attivare un programma di regolare follow-up dei reservoir. La strategia più prudente è quella di effettuare endoscopie della pouch a 3 e 6 mesi dall'intervento, quindi proseguire a scadenza annuale.

---

<sup>111</sup> Cfr. J. A. JOHNSON III, D. S. TALTON, G. V. POOLE, *Adenocarcinoma of a Brooke ileostomy for adenomatous polyposis coli* in "Am J Gastroenterol" n°88,1993, pag. 1122-1124.

<sup>112</sup> Cfr. R. W. BEART jr., C. R. FLEMING, P. M. BANKS, *Tubulovillous adenomas in a continent ileostomy after proctocolectomy for familial polyposis* in "Dig Dis Sci" n°27,1982, pag. 553-556.

<sup>113</sup> Cfr. S. J. STRYKER, J. A. CARNEY, R. R. DOZOIS, *Multiple adenomatous polyps arising in a continent reservoir ileostomy* in "Int J Colorectal Dis" n°2,1987,pag. 43-45.

<sup>114</sup> Cfr. N. A. SHEPHERD, J. R. JASS, I. DUVAL, R. L. MOSKOWITZ, R. J. NICHOLLS, B. C. MORSON, *Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens* in "J Clin Pathol" n°40, 1987pag. 601-607.

<sup>115</sup> Cfr. K. P. NUGENT, A. D. SPIGELMAN, R. J. NICHOLLS, I. C. TALBOT, K. NEALE, R. K. PHILLIPS, *Pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis* in "Br J Surg" n°80, 1993pag. 1620

<sup>116</sup> Cfr. J. M. CHURCH, J. R. OAKLEY, J. S. WU, *Pouch polyposis after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis: report of a case* in "Dis Colon Rectum" n°39, 1996,pag. 584-586.

<sup>117</sup> Cfr. J. S. WU, E. A. MCGANNON, J. M. CHURCH, *Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy* in "Dis Colon Rectum" n°41, 1998, pag. 552-557.



I pazienti nei quali l'anastomosi è stata realizzata per mezzo della stappler dovrebbero essere sottoposti all'endoscopia ogni 6 mesi, poiché con questa metodica c'è un rischio di mantenere in situ tratti di mucosa rettale maggiore rispetto a quando l'anastomosi è effettuata manualmente; in questi pazienti l'esame endoscopico andrebbe eseguito con un anoscopio rigido: è il metodo ottimale per ispezionare la zona di transizione a livello anale<sup>118</sup>.

Poiché i polipi sono inizialmente difficili a dimostrarsi, la preparazione locale per un'ispezione efficace è una fase critica: la cromoscopia con blu di metilene può essere utilizzata con successo per identificare lesioni piccole o piane.

L'atteggiamento terapeutico nei confronti dei polipi visualizzati nel corso della sorveglianza endoscopica varia dalla distruzione delle sole formazioni di aspetto maligni, alla rimozione di tutti i polipi visibili al momento dell'esame. Un altro approccio è quello di biopsiare tutte le neoformazioni di grosse dimensioni o comunque sospette per determinare se sono di natura adenomatosa o linfoide. Il trattamento endoscopico viene eseguito attraverso l'elettrocauterizzazione oppure per mezzo della fotoablazione con laser Nd:YAG.

Quando i polipi sono troppo numerosi per il solo trattamento endoscopico è possibile ricorrere alla terapia con sulindac, poiché gli adenomi delle pouch sembrano essere sensibili a questo farmaco (come gli adenomi del colon); tuttavia protocolli terapeutici in questo senso sono ancora in fase di studio.

Nel caso in cui i polipi si sviluppino nella sede ove è stata lasciata una parte della mucosa rettale, è possibile fare la resezione della mucosa residua trascinando verso il basso la mucosa dell'ileo.

---

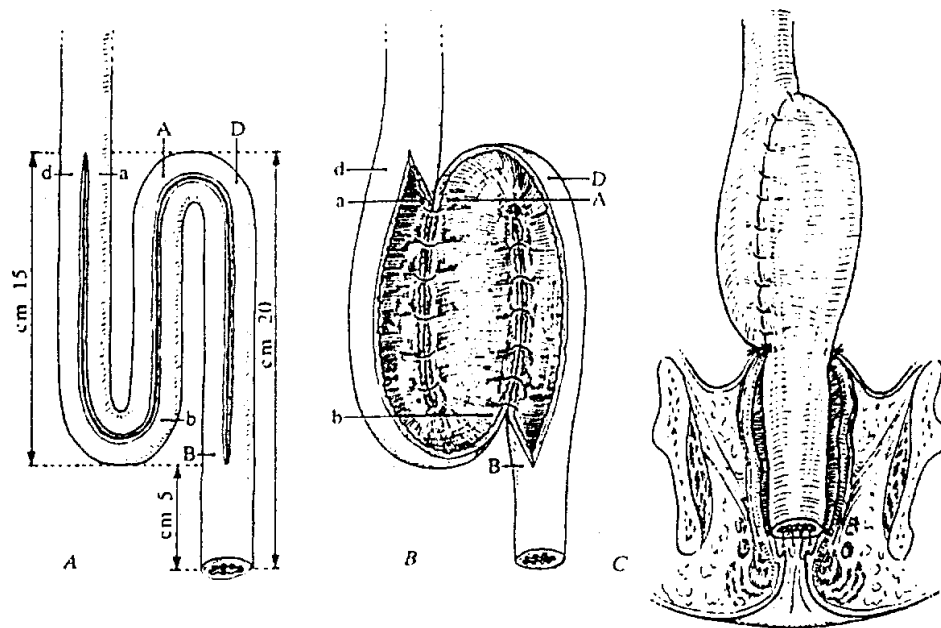
<sup>118</sup> Cfr. G. N. J. TYTGAT, *Surveillance of familial adenomatous polyposis patients after ileorectal anastomosis or ileoanal-pouch anastomosis* in "Gastrointest Endosc Clin N Am" n°7, 1997, pag. 111-127.

▪ **4.5 IL RESERVOIR A S NELL'INTERVENTO DI PROCTOCOLECTOMIA CON ANASTOMOSI ILEO-ANALE SECONDO PARKS.**

Una volta sezionato il retto a 6-8 centimetri dall'ano, o poco sotto la riflessione peritoneale, si procede all'allestimento del reservoir ileale. Si misurano gli ultimi 50 centimetri di ileo in maniera da poter disporre di tre segmenti così distribuiti: due prossimali di 15 cm ed uno distale di 20 cm. I tre segmenti ileali vengono avvicinati, quindi se ne esegue la sezione a tutto spessore sul versante antimesenterico, per una lunghezza di 45 cm e risparmiando unicamente gli ultimi 5 cm di ileo, che rappresentano il canale di uscita del reservoir da anastomizzare con l'ano. Si uniscono l'un l'altro i bordi ileali mediali dei segmenti adiacenti, operando una sutura in duplice strato con punti continui in Dexon® 3/0 (acido poliglicolico rivestito con policaprolattone-co-glicolide), e completando la confezione della borsa suturando i due bordi esterni del primo e del terzo segmento ileale, sempre in continua in duplice strato di Dexon® 3/0. Nell'ambito del reservoir e nel tratto ileale di uscita non viene realizzato nessun meccanismo valvolare.

Il reservoir completato è formato pertanto da tre segmenti di ileo di 15 cm ciascuno e la sua capacità corrisponde a quella di 45 cm dell'ileo terminale; l'orifizio di entrata è rappresentato dall'ileo prossimale, mentre l'orifizio di uscita, nella parte opposta e più bassa della borsa, è rappresentato dai 5 cm dell'ileo distale appositamente conservato.

Successivamente, dopo aver proceduto alla mucosectomia a monte della linea dentata, si esegue l'anastomosi tra ileo distale e mucosa anale a livello della linea dentata con sutura in Dexon® 3/0 a punti staccati; ogni punto di sutura comprende, da un lato, la mucosa anale e la muscolare sottostante, che corrisponde allo sfintere interno, dall'altro lato la sieromuscolare e la mucosa dell'ileo terminale.



La procedura descritta per il reservoir a S può essere seguita in maniera pressoché analoga volendo realizzare una pouch a J: in questo caso ci sarà un'unica riflessione di un segmento ileale di 15 cm circa, per cui l'accesso al reservoir sarà determinato dal segmento di ileo prossimale, mentre l'orifizio di uscita sarà localizzato all'apice del cul di sacco ottenuto con l'affrontamento e la sutura delle porzioni più distali di ileo. Naturalmente la sintesi delle pareti dei visceri avviene nella maniera già descritta, sempre utilizzando filo riassorbibile.

L'anastomosi dei reservoir, siano essi a S o a J, all'ano può essere eseguita, oltre che manualmente a punti staccati, anche per mezzo della stapler.

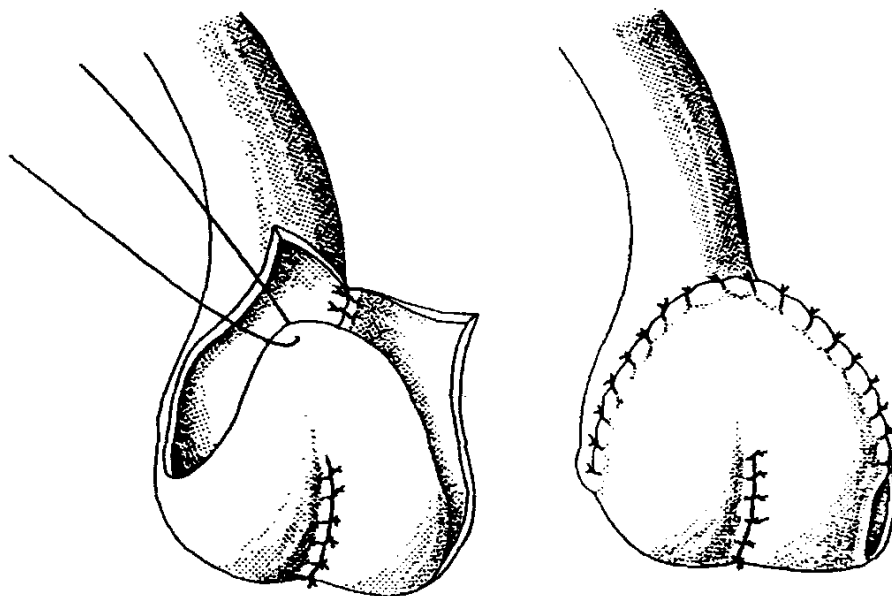
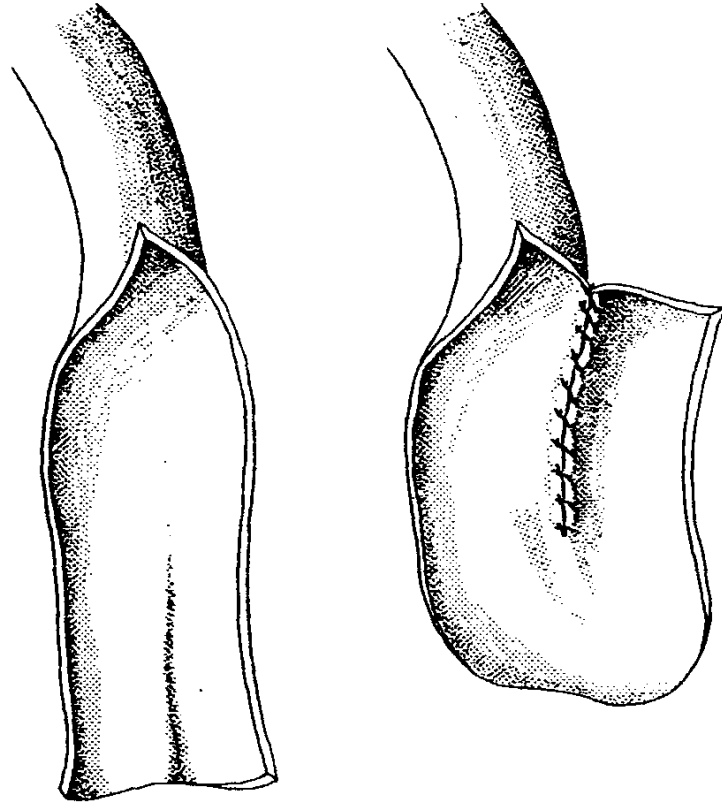
#### ▪ 4.6 L'ILEOSTOMIA CONTINENTE DI KOCK.

Il concetto dell'ileostomia continente fu sviluppato alla fine degli anni sessanta (1969) da Kock. Questo intervento fu studiato per garantire la continenza nei pazienti portatori di ileocutaneostomia, in maniera da garantire loro una migliore qualità della vita. Il principio di questo intervento è imperniato su due punti: la costruzione di un reservoir dell'ileo

terminale e la realizzazione di una valvola. Il contenuto dell'intestino entra nel reservoir e non può fuoriuscirne grazie alla presenza di un sistema di valvola "a senso unico". Questo meccanismo valvolare termina in una stomia "a piatto", che viene approntata nel quadrante inferiore destro dell'addome. Il reservoir viene svuotato per mezzo di un catetere che viene introdotto attraverso la stomia. Questa operazione va eseguita solamente tre volte al giorno.

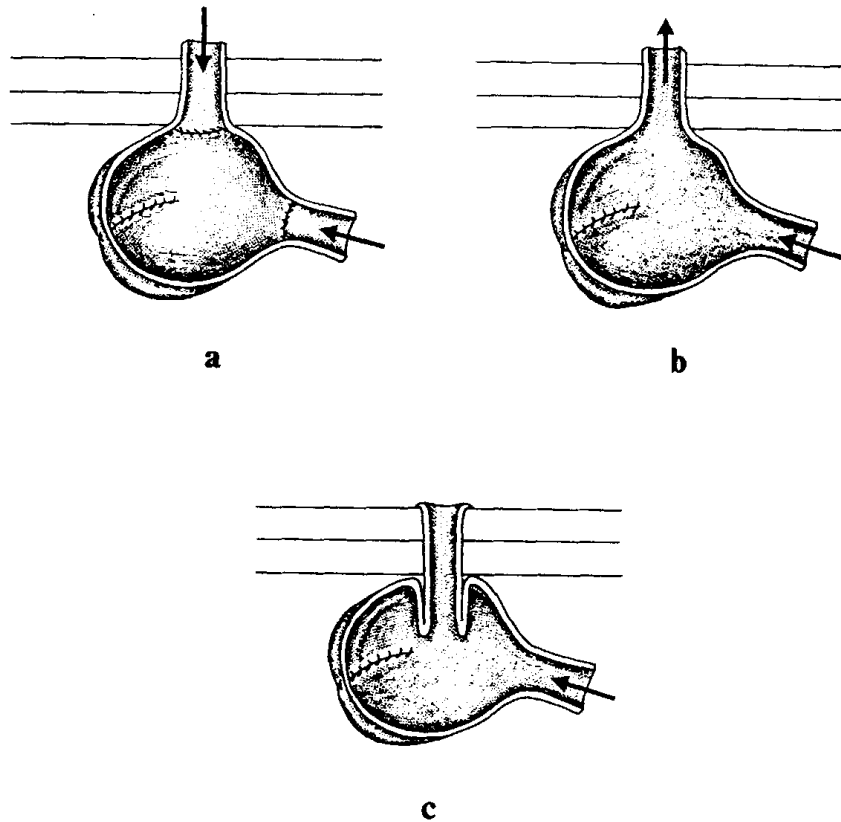
Inizialmente Kock ideò un reservoir, che era semplicemente una sacca aperta in un angolo, che veniva abboccato alla cute attraverso la parete addominale. Questa tecnica venne utilizzata per la prima volta nell'ottobre del 1967. I risultati furono incoraggianti, sebbene in molti pazienti si produssero colature quando aumentava la pressione addominale, ad esempio durante gli accessi di tosse.

Per questa ragione si rese necessaria l'adozione di un sistema di valvola e lo



stesso Kock sviluppò tre differenti modifiche:

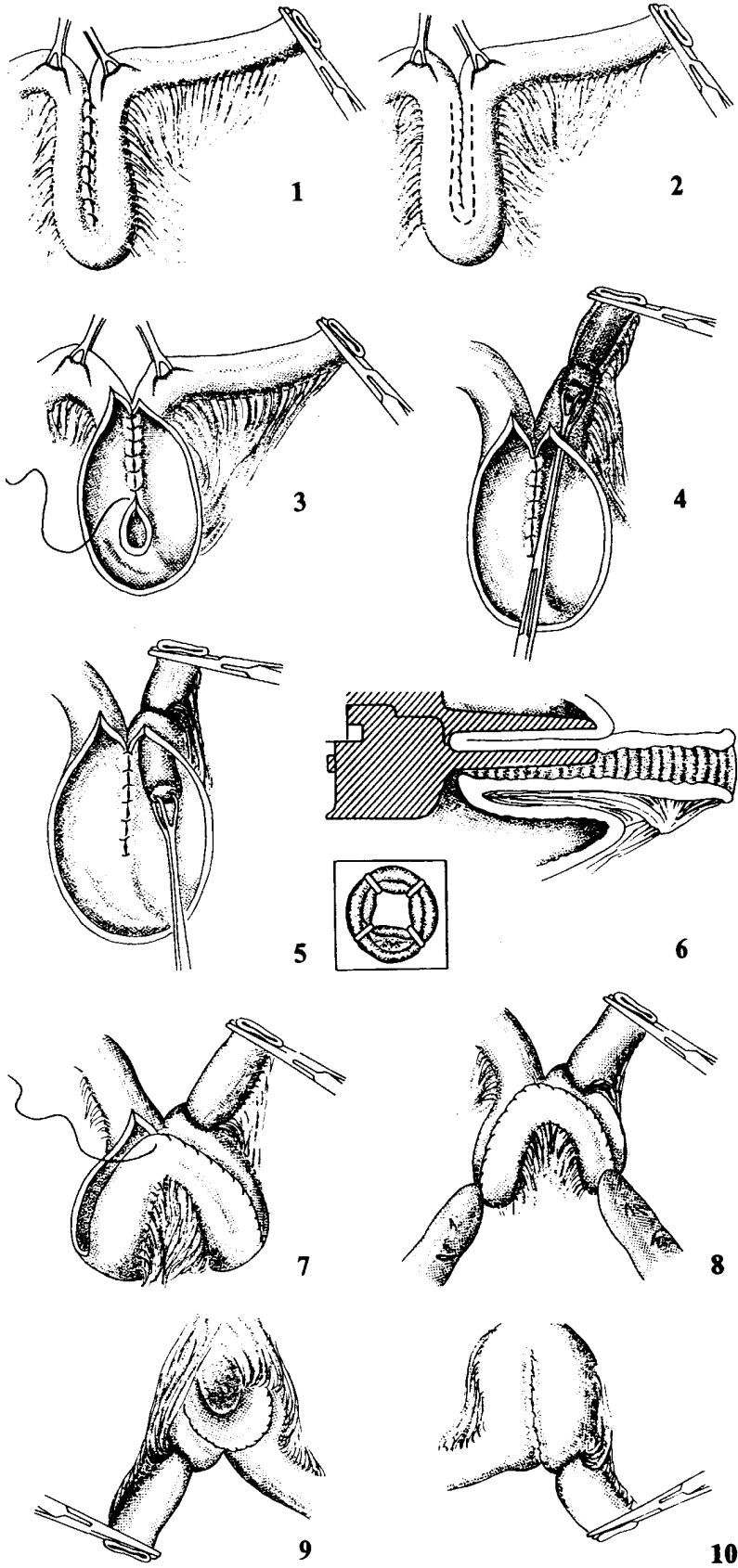
- Modifica A: la valvola è costituita da un segmento di intestino antiperistaltico,
- Modifica B: la valvola è costituita da un segmento di ileo isoperistaltico, ma che, però, è connesso alla cute della parete addominale attraversando i fasci del muscolo retto dell'addome,
- Modifica C: la valvola è costruita dall'invaginazione di un segmento di 5 cm di intestino distale rispetto al reservoir, così da creare un passaggio a senso unico.



| TIPO       | N° PAZIENTI | INCONTINENTI |
|------------|-------------|--------------|
| MODIFICA A | 26          | 7 (27%)      |
| MODIFICA B | 46          | 17 (37%)     |
| MODIFICA C | 273         | 8 (3%)       |

L'intervento viene eseguito utilizzando gli ultimi 45 cm di ileo: i 30 cm prossimali sono impiegati per la costruzione del reservoir, mentre i 15 cm distali servono per la valvola e la stomia. Il primo passo consiste nel ripiegare la porzione prossimale in maniera da ottenere una U. Le due branche della U sono unite, per mezzo di una sutura con filo riassorbibile, sul versante antimesenterico. Si procede quindi all'incisione dell'ileo, sempre sul versante antimesenterico, per mezzo di un bisturi o con il bisturi elettrico. L'incisione va eseguita in maniera che nella branca prossimale sia più lunga che in quella distale di 3 cm: questo serve ad impedire che il sistema di valvola ostruisca l'accesso al reservoir quando questo è chiuso. Dopo l'apertura dell'intestino si procede ad una sutura in continua della mucosa della parete posteriore. A questo punto si inizia la preparazione del sistema di valvola, che è preceduta da un'accurata rimozione del tessuto mesenterico dal segmento distale. Quest'ultimo viene liberato dal mesentere ponendo attenzione al mantenimento della vascolarizzazione; inserendo una Babcock nell'ileo distale accedendovi attraverso il segmento a U precedentemente confezionato, si produce una invaginazione dell'ileo stesso per una lunghezza di 5 cm; il tratto invaginato viene fissato quindi per mezzo di una suturatrice meccanica (S-GIA), che è posizionata longitudinalmente lungo il segmento di uscita ed azionata per quattro volte a ore 3, 6, 9, 12. Una volta completata l'invaginazione, si chiude il reservoir con una sutura continua in materiale riassorbibile, dopodiché si ruota la pouch su se stessa e la si fissa alla parete addominale.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -





Prima di preparare la stomia e di abboccare il reservoir alla cute, viene testata la funzionalità della valvola e si verifica la tenuta delle suture: dopo aver clampato l'ansa afferente con un enterostato, attraverso un catetere viene riempita la pouch con 50-100 ml di aria o di soluzione fisiologica. Può accadere che la valvola perda un poco attraverso i fori causati dalla stapler, ma queste perdite tendono a scomparire nell'arco di pochi giorni.

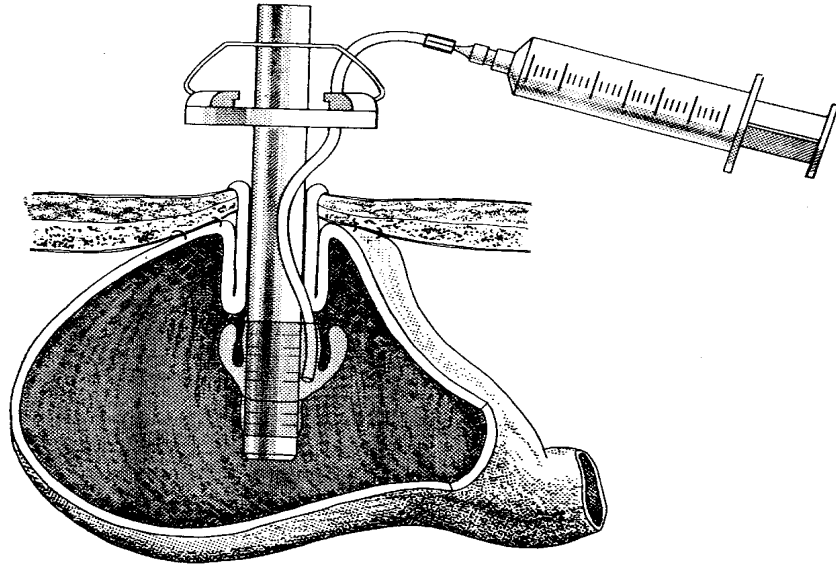
A partire dalla prima pubblicazione della tecnica di Kock sono entrate in uso numerose modifiche e variazioni, riguardanti la preparazione del reservoir e della valvola.

L'invaginazione può essere eseguita, oltre che con la Babcock, aiutandosi con una pinza dall'esterno del reservoir oppure sfruttando la guida di un piccolo rettoscopio.

Per la fissazione del segmento invaginato sono stati proposti altri metodi oltre alla sutura con S-GIA: mezzi meccanici, rappresentati dalla seta o dalla stapler TA-55; manovre per favorire l'adesione delle due superfici sierose. Tali manovre sono rappresentate da:

- Danneggiamento della sierosa, che serve per favorire lo sviluppo di tessuto connettivo tra le superfici sierose affrontate; il danneggiamento è ottenuto con la cauterizzazione, con l'esecuzione di piccole incisioni, oppure per mezzo di talco e tetracicline. I risultati di queste metodiche non sembrano del tutto soddisfacenti,
- Ileostomia defunzionizzante a canna di fucile: alcuni chirurghi eseguono una ileostomia di protezione prossimale per defunzionizzare il reservoir, così da permettere una migliore adesione delle sierose; dopo tre mesi l'ileostomia di protezione viene chiusa e si inizia ad utilizzare il reservoir,
- Tecniche di sospensione, che prevedono l'utilizzo di mescole che dovrebbero permettere una migliore adesione della valvola alla parete addominale: gli studi eseguiti hanno indotto ad interromperne l'utilizzo, in quanto tenderebbero a favorire l'insorgenza di complicazioni quali la formazione di fistole e l'insorgenza di fenomeni infiammatori.

Nel 1981 Pemberton ha sviluppato una valvola artificiale che viene introdotta dall'esterno nel reservoir attraverso la stomia. Il reservoir può



essere svuotato quando si apre la valvola artificiale. Siccome l'utilizzo di questa valvola non è semplice, il suo impianto è indicato solamente in quei pazienti nei quali la valvola originale è diventata incontinente ed in quelli nei quali non è possibile ricorrere ad altri interventi in tempi brevi.

Il trattamento post-operatorio consta di quattro fasi:

- Fase 1: il reservoir è continuamente drenato per mezzo di un catetere in maniera da garantire una adeguata cicatrizzazione delle suture; vengono effettuati lavaggi ad ogni ora con soluzione fisiologica per impedire la chiusura della valvola;
- Fase 2: dopo la guarigione delle suture sull'intestino è necessario iniziare ad aumentare la capienza del reservoir, e questo lo si ottiene chiudendo il catetere ad intervalli di un'ora durante il giorno; si continuano i lavaggi e durante la notte permane il drenaggio costante;

- Fase 3: la valvola viene gradualmente posta in attività rimuovendo il catetere durante il giorno; il catetere viene utilizzato sempre di meno; durante la notte il catetere rimane in situ;
- Fase 4 o fase finale: il paziente utilizza il catetere solamente 3-4 volte al giorno e durante la notte lo rimuove lasciando riempire il reservoir.
- **4.7 LA CHIRURGIA VIDEOLAPAROSCOPICA.**

#### *Generalità*

Le metodiche chirurgiche coliche miniinvasive comprendono attualmente quattro tipi di intervento: le resezioni totalmente laparoscopiche, le resezioni laparoassistite, le ricanalizzazioni colocoliche, la confezione di colostomie.

Le resezioni laparoassistite consistono nell'esecuzione del tempo demolitivo (mobilizzazione colica, isolamento e sezione dei vasi, linfectomia) per via videolaparoscopica, seguita da un tempo minilaparotomico per l'estrazione del pezzo operatorio e la confezione dell'anastomosi intestinale.

Le resezioni totalmente laparoscopiche prevedono l'esecuzione del tempo demolitivo e di quello ricostruttivo esclusivamente intracorporei (con l'estrazione del pezzo attraverso una mini incisione parietale o per via transanale).

I progressi nel campo delle attrezzature e delle strumentazioni laparoscopiche hanno sicuramente consentito una maggiore accuratezza, rapidità e sicurezza nella esecuzione delle diverse procedure: basti pensare all'uso dei sistemi di emostasi e dissezione e delle suturatrici meccaniche intracorporee.

Anche i diversi aspetti tecnici legati all'esecuzione della dissezione anatomica, alla linfectomia, alla estrazione delle parti resecate, sono stati perfezionati e, per quanto possibile, standardizzati sulla base di esperienze sempre più vaste.

Per molti aspetti la sequenza delle manovre laparoscopiche ricalca quella della chirurgia open, soprattutto in campo oncologico: alcuni passaggi operatori (dissezione linfonodale, preparazione dei nervi,

dissezione dei tessuti perirettali) vengono, anzi, favoriti dall'ampio angolo di visione ottenuto con la videolaparoscopia.

Ancora più che nella tecnica open vale, in laparoscopia, il concetto del "no touch" della lesione neoplastica; per questo motivo è necessario ricorrere ad opportune precauzioni per evitare il deposito di cellule neoplastiche sulle brecche parietali: copertura delle brecche minilaparotomiche al momento della estrazione del o dei pezzi operatori, astensione dall'eccessiva estrazione e reintroduzione degli strumenti nel corso delle manovre di dissezione, eccessiva manipolazione della neoplasia, cura dell'emostasi (per evitare il più possibile il ricorso all'emotrasfusione).

A proposito del possibile ruolo della CO<sub>2</sub> e dello pneumoperitoneo nella genesi delle diffusioni peritoneali neoplastiche, non esiste in merito una dimostrazione scientificamente accettabile del problema, e non bisogna dimenticare che l'incidenza delle recidive parietali dopo interventi per neoplasie coliche non è statisticamente diversa in serie consistenti di interventi eseguiti con tecnica open rispetto a quelli eseguiti con tecnica laparoscopica o laparoassistita.

Oltre a questo aspetto, anche il problema della esecuzione dell'anastomosi coloretale in corso di colectomia laparoassistita o totalmente laparoscopica è oggetto di discussione. La chiusura del retto distale avviene, per via laparoscopica, con l'ausilio di suturatrici meccaniche lineari o di "taglia e cuci" e la conseguente sutura meccanica coloretale avviene secondo la tecnica di Knight-Griffen.

Costituiscono controindicazioni all'esecuzione di un approccio laparoscopico, oltre alle condizioni di progressione della neoplasia, le situazioni cardiocircolatorie che sconsigliano tale metodica, le situazioni di occlusione intestinale, l'eccessiva adiposità del paziente, la presenza di pregressi interventi laparotomici.

Nei pazienti affetti da FAP, l'indicazione alla colectomia totale con ileoretto anastomosi in videolaparoscopia è limitata ai seguenti casi: possibilità di risparmiare il retto (meno di 20 polipi nel retto), assenza di

canro del colon, possibilità di seguire il paziente al follow-up ogni 6-12 mesi<sup>119</sup>.

### *Tecnica operatoria*<sup>120</sup>

Il paziente è posizionato sul tavolo operatorio in posizione litotomica modificata. Si induce lo pneumoperitoneo attraverso un ago di Verres posizionato in sede infraombelicale. Vengono quindi posizionati sei trocars, come indicato nella figura.

Le fasi dell'intervento possono essere grossolanamente suddivise in tre tempi principali<sup>121</sup>:

- Fase I → durante questa fase viene legato e sezionato il peduncolo mesenterico inferiore, vengono mobilizzati il colon sigmoideo ed il retto, viene sezionato il retto; si usa un approccio retroperitoneale con una legatura del peduncolo vascolare e si procede alla dissezione in senso mediolaterale, separando il mesosigma dal retroperitoneo; si usa un proctoscopio rigido per identificare una appropriata linea di resezione del retto prossimale (circa a 15 cm dall'orifizio anale): tale linea è identificata basandosi sulla localizzazione dei polipi.
- Fase II → in questa fase vengono mobilizzati il colon discendente e la flessura splenica mediante un dispositivo ad ansa; tale dispositivo è attualmente una modificazione di un Endo-Catch I™ nel quale la sacca è stata rimossa dall'ansa; l'assistente passa l'intestino attraverso l'ansa muovendola progressivamente verso l'alto sino alla flessura splenica ed oltre, consentendo, così, la mobilizzazione anche della porzione distale del trasverso.
- Fase III → vengono mobilizzati l'ileo, il colon ascendente, la flessura epatica e più avanti il trasverso; viene utilizzato un approccio retroperitoneale legando i peduncoli vascolari ed operando un'ampia

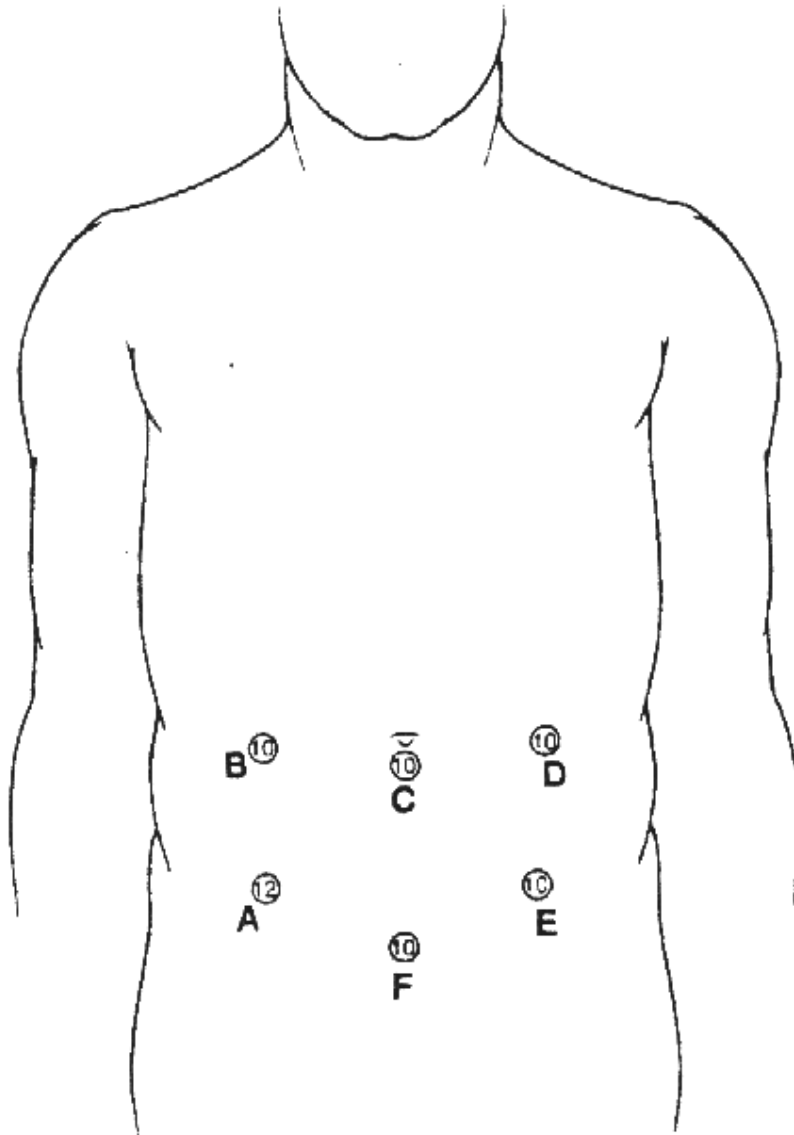
<sup>119</sup> Cfr. J. M. CHURCH, *Familial adenomatous polyposis: a review* in "Perspect Colon Rectal Surg" n°8, 1995, pag. 203-225.

<sup>120</sup> Cfr. J. W. MILSOM, K. A. LUDWIG, J. M. CHURCH, A. GARCIA-RUIZ, *Laparoscopic total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°40, 1997, pag. 675-678.

<sup>121</sup> Cfr. J. W. MILSOM, B. BOHM, *Laparoscopic colorectal surgery* New York 1996 pag. 174-194

dissezione delle fasce laterali di Toldt; una volta completata la dissezione del tratto terminale del mesentere ileale, il pezzo anatomico viene estratto attraverso la breccia del trocar sovrapubico, che per questa ragione viene appositamente ampliata rendendola simile ad un'incisione secondo Pfannenstiel di minima (3-6 cm); l'intestino viene sezionato vicino alla giunzione ileocecale, viene posizionata la testina della suturatrice circolare, quindi l'ileo è ricollocato nella cavità addominale; estrema attenzione bisogna porre nel non causare rotazioni del mesentere; l'addome viene irrigato attraverso l'incisione sovrapubica, quindi si procede alla sintesi della parete a strati in quella sede; una volta ristabilito lo pneumoperitoneo si confeziona l'anastomosi introducendo una stapler circolare di 28 o 31 mm (Premium CEEA™); prima di completare l'anastomosi è opportuno sincerarsi, una volta ancora, di non aver ruotato l'ileo; si esamina l'anello di tessuto rimasto nella stapler, quindi si verifica la tenuta dell'anastomosi introducendo soluzione fisiologica ed insufflando aria attraverso il retto. L'intervento si conclude con la sintesi delle brecce dei trocars.

I vantaggi della metodica laparoscopica, rispetto agli interventi di chirurgia laparotomica, risiedono nella diminuzione del dolore, nella minore durata dell'ileo postoperatorio, nella riduzione dei tempi di ricovero, nel più rapido ritorno alle normali attività e nel miglior risultato estetico. Inoltre, ma fatto assolutamente non secondario, i dati del follow-up indicano che i risultati funzionali sono soddisfacenti.



**IMMAGINE 4.7:**

Disposizione e calibro dei trocar per l'intervento di colectomia totale con ileo-retto anastomosi in videolaparoscopia

**CAPITOLO 5: CASI CLINICI.**

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza – Di.S.C.A.T., Università degli Studi di Genova, sono stati trattati tre casi di FAP, dal 1989 al 2000, in persone appartenenti allo stesso gruppo familiare: madre e due figlie.

- Caso 1 → La madre giungeva per la prima volta all'osservazione all'età di 41 anni in seguito alla comparsa di diarrea (7-8 scariche giornaliere), associata a proctorragia. All'esplorazione rettale si repertava una massa polipoide di consistenza dura a circa 1 cm dalla rima anale ed una diffusa rigidità della parete. La ricerca del sangue occulto nelle feci dava un esito debolmente positivo; il CEA all'ingresso era 2,4 ng/ml. La colonscopia eseguita 2 mesi prima del ricovero dimostrava un quadro di poliposi colica diffusa e, al livello della mucosa ano-rettale, irregolarità con aspetto vegetante e sanguinante. L'esame istologico delle biopsie eseguite rilevava la presenza di atipia grave. Il controllo coloscopico successivo dimostrava nel colon discendente e nel sigma una mucosa tappezzata di polipi sessili; al livello dell'ampolla rettale si visualizzava una grossa formazione polipoide sessile spontaneamente sanguinante. Il clisma a doppio contrasto confermava la presenza di piccoli polipi tappezzanti la mucosa del colon dal retto al ceco, mentre al livello dell'ampolla rettale dimostrava la presenza di due formazioni polipoidi con retrazione della base d'impianto. All'esofagogastroduodenografia non risultavano alterazioni a carico dello stomaco e del duodeno. Confermata la diagnosi di poliposi adenomatosa, la paziente si sottoponeva ad intervento di rettocoliectomia totale con ileo pouch-ano anastomosi. Nel decorso post-operatorio, con la ripresa della canalizzazione avvenuta in seconda giornata, la paziente presentava alvo diarroico (fino a 10 scariche giornaliere).

A distanza di circa un anno dall'intervento la paziente riferiva la comparsa di una tumefazione della parete addominale in sede



ipogastrica paramediana, per cui eseguiva un'ecografia la quale evidenziava in corrispondenza del reperto palpatorio una formazione ipoecogena, di 49x25x42 mm di diametro massimo, caratterizzata da margini irregolari e disomogeneità ecostrutturali interne. Si eseguiva l'intervento di exeresi, con il quale veniva rimossa, dal muscolo retto di destra, una massa di circa 5 cm, che all'esame istologico risultava essere una neoplasia di origine mesenchimale.

Nello stesso ricovero il dosaggio del CEA risultava abbondantemente nella norma. Il transito intestinale non presentava alterazioni significative. A distanza di quattro anni dall'intervento l'insorgenza di episodi recidivi di pouchite rendeva necessario un intervento di defunzionalizzazione, per cui si eseguiva una ileostomia di protezione su "baguette", che veniva successivamente rimossa.

Otto anni dopo il primo intervento, la paziente giungeva nuovamente all'osservazione lamentando da circa quattro mesi malessere con senso di distensione e peso addominale, accompagnato da tenesmo rettale ed occasionali episodi di enterorragia.

Per questa ragione eseguiva una TC dell'addome che evidenziava: in sede periombelicale una formazione nodulare ipodensa; superficialmente alla muscolatura lombare a destra, in sede sottocutanea, una formazione nodulare di 4 cm di diametro massimo, clivata rispetto ai piani muscolari, a densità sovraliquida; aumento di densità del tessuto lasso in sede precoccigea; aumento di dimensioni a contrast enhancement disomogeneo a carico di collo e corpo dell'utero e cupola vaginale, con aumento di densità del tessuto lasso circostante; formazione tondeggiate ipodensa contigua ai vasi iliaci esterni di sinistra, di dubbia attribuzione; iperemia del canale anale.

La paziente veniva sottoposta ad intervento di laparotomia esplorativa, con asportazione di neoplasia anale e confezionamento di ileocutaneostomia. A distanza di circa due anni si rilevavano i segni di recidive neoplastiche locali e di infiltrazione neoplastica dell'utero: la TC del torace e dell'addome dimostrava: presenza di piccolo nodulo

subpleurico a sinistra; in sede presacrale e coccigea un'estesa area di bassa densità centrale (necrosi e colliquazione) con elevato contrast enhancement periferico da iperemia; evidenti fenomeni infiltrativi nel tessuto adiposo presacrale con colliquazione coinvolgente il capo posteriore del muscolo otturatore e del gluteo; iperdensità che dalla tuberosità ischiatica si estende fino al grande labbro di destra che risulta ampiamente coinvolto; infiltrazione della parete posteriore dell'utero; neoformazione benigna di circa 4 cm di diametro localizzata posteriormente alla spina iliaca posteriore di destra; non evidenti lesioni focali a carico di fegato, reni, surreni, pancreas e milza.

A distanza di sei mesi circa, la paziente decedeva per cachessia neoplastica.

- Caso 2 → La figlia maggiore, diabetica dall'età di 12 anni, giungeva all'osservazione, per la prima volta, all'età di 22 anni, in seguito alla comparsa di una sintomatologia caratterizzata da dolori addominali localizzati ai quadranti inferiori ed irradiati posteriormente, soprattutto a sinistra, con andamento continuo ed intensità lieve. La paziente presentava, inoltre, frequenti evacuazioni di piccole quantità di feci di consistenza ridotta, meteorismo, febbre, ipoossia; riferiva altresì un episodio di proctorragia. Eseguiva pertanto una Rx clisma con doppio contrasto che metteva in evidenza un'immagine *di minus* del giunto retto-sigmoideo ed immagini riferibili a formazioni polipoidi sessili e peduncolate nel colon destro fino oltre la flessura epatica. La colonscopia, condotta solamente fino al colon discendente prossimale, dimostrava la presenza di formazioni polipoidi, vegetanti nel lume, facilmente sanguinanti a livello dell'ampolla rettale e del sigma, e substenosi. L'aspetto endoscopico di tali formazioni polipoidi deponeva per una grave poliposi con aree sospette per degenerazione, in corrispondenza delle quali venivano eseguite prese biotiche. L'esame istologico dei frammenti prelevati dai polipi poneva diagnosi di adenoma villosa con atipia grave. La TC clisma, eseguita durante il ricovero, rilevava la presenza di plurime neoformazioni di parete di

aspetto polipoide, peduncolate, di dimensioni non superiori a 2-3 mm, localizzate al colon ascendente, alla flessura colica di destra ed al colon discendente. Tali formazioni presentavano contrast enhancement ed apparivano riferibili a molteplici polipi del colon. La TC clisma dimostrava, poi, una neoformazione ad intenso contrast enhancement, localizzata tra il sigma ed il retto, con caratteristico aspetto a “torsolo di mela”. Nel lume dell’ampolla si evidenziava, inoltre, una neoformazione sessile della parete laterale destra a discreto contrast enhancement. Il tratto distale del sigma, il retto e l’ampolla presentavano una parete ispessita; in corrispondenza dell’ultimo tratto del retto il lume appariva deformato, fino all’inizio del canale anale. alcuni noduli, riferibili a linfonodi, del diametro massimo di 1,5 cm, venivano rilevati in sede perirettale, presacrale e nel tessuto adiposo intorno al sigma. Posta diagnosi di poliposi adenomatosa familiare con trasformazione neoplastica a livello della giunzione retto-sigmoidea, si decideva per l’intervento chirurgico di colectomia ed amputazione addomino perineale totale secondo Miles, con confezionamento di reservoir ileale ed ileostomia definitiva. La terapia adiuvante, iniziata a distanza di circa 3 mesi, consisteva in radioterapia, somministrata in 25 applicazioni di 200 cG per una dose complessiva di 5000 cG. Si eseguiva un’esofagogastroduodenografia che dimostrava la superficie gastrica interamente tappezzata da lesioni polipoidi di piccole dimensioni, multipli difetti di riempimento riconducibili a lesioni di tipo polipoide a livello del bulbo e della seconda porzione duodenale. Si eseguiva di conseguenza un’esofagogastroduodenoscopia che dimostrava la presenza di micropolipi diffusi, della grandezza variabile da 3 a 7 mm, localizzati nel fondo e nel corpo gastrico, polipi sessili di 3-5 mm nel bulbo ed alcune rilevatezze mucose nella seconda porzione del duodeno. L’esame istologico, eseguito sulle prese biotiche, dimostrava trattarsi di adenomi tubulari duodenali e di polipi cistici delle ghiandole fundiche; in un campione di mucosa duodenale si dimostrava una

displasia adenomatosa di alto grado. Circa 2 mesi dopo la paziente iniziava cicli di chemioterapia con 5-fluorouracile.

A distanza di un anno dal primo intervento ed a sei mesi dal primo follow-up endoscopico, eseguiva una seconda endoscopia digestiva nel corso della quale veniva realizzata la coagulazione di un adenoma duodenale sessile di 4 mm nella parete bulbare posteriore e di sei polipi gastrici, mediante argon plasma coagulator.

Eseguiva inoltre una risonanza magnetica dell'addome superiore per individuare eventuali localizzazioni metastatiche al fegato: l'esito era positivo per lesione secondaria unica di 1 cm in S7. Si procedeva quindi alla metastasectomia con accesso sottocostale destro.

Una TC del torace dimostrava un micronodulo non tipizzabile date le dimensioni localizzato al lobo polmonare superiore destro.

Successive scansioni TC a distanza di sei mesi dimostravano alcune lesioni secondarie ai polmoni ed una nuova lesione secondaria epatica; la TC cerebrale risulta peraltro negativa. La duodenoscopia rivelava la presenza di un polipo sessile di 3-5 mm di diametro, che veniva biopsiato: il referto istologico parlava di displasia adenomatosa di alto grado.

La paziente ha recentemente eseguito ulteriori accertamenti che hanno dimostrato un aumento volumetrico delle formazioni nodulari polmonari bilateralmente; le indagini eseguite sul fegato hanno dimostrato una ecostruttura diffusamente disomogenea, inoltre al settore mediale del lobo destro è localizzata una voluminosa neoformazione solida disomogenea di 6,5 cm di diametro che comprime posteriormente il ramo destro della vena porta senza segni infiltrativi.

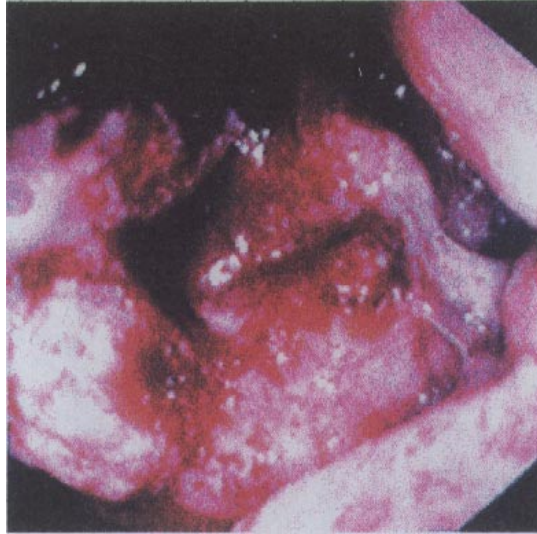
- Caso 3→ La figlia minore giungeva all'osservazione per la prima volta a 17 anni, presentando anemia microcitica ipocromica, mucorrea ed episodi di proctorragia. l'ispezione ed esplorazione rettale dimostravano un aspetto vellutato e morbido dell'ampolla rettale. La rettoscopia confermava la diagnosi di FAP. la biopsia della mucosa rettale dimostrava trattarsi di adenoma tubulare senza note di displasia grave. Il

clisma opaco evidenziava la presenza di dolicosigma e rilevava altresì multiple immagini rotondeggianti di tipo polipoide tappezzanti il grosso intestino. Il dosaggio del CEA risultava nella norma. La paziente veniva quindi sottoposta a terapia chirurgica preventiva: colectomia totale con ileoetto anastomosi a 10 cm circa dalla rima anale, previo confezionamento di reservoir ileale. Durante il decorso postoperatorio la paziente presentava saltuarie proctorragie di modesta entità. L'esofagogastroduodenografia dimostrava a livello della grande curvatura gastrica plurime piccole formazioni polipoidi diffuse a tappeto, estese fino all'angulus. Non si evidenziavano alterazioni a carico del duodeno. Alle successive indagini di follow-up venivano trattate a più riprese, per mezzo dell'argon plasma coagulator, numerose formazioni polipoidi dell'ampolla rettale (20-40). L'indagine endoscopica su stomaco e duodeno ha recentemente dimostrato polipi sessili di 2-4 mm al fondo gastrico e alcuni polipi nella seconda porzione del duodeno, che sono stati trattati sempre con argon plasma.

Nei tre casi riportati l'aggressività della malattia è risultata decisamente maggiore nella prole: l'età di comparsa del carcinoma del retto nella madre è stata di 40 anni, mentre la forma maligna è insorta nella prima figlia a soli 22 anni. È interessante notare come la figlia più giovane al momento attuale risulti essere affetta da una forma meno aggressiva della malattia.

Nella famiglia studiata sono state osservate solo alcune delle anomalie extracoliche note nella FAP: abbiamo potuto individuare infatti unicamente anomalie dentarie, osteomi dell'osso frontale, adenomi gastrici e duodenali; tumori desmoidi sono stati riscontrati solamente nella madre.

- *Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare.* -

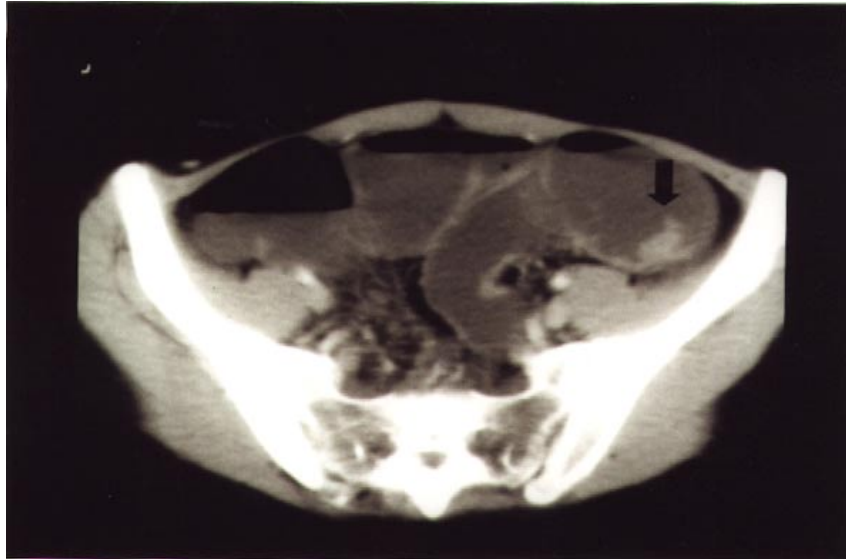


**FOTO 5.1:**  
Colonscopia: massa aggettante nel lume del retto, sanguinante



**FOTO 5.2:**  
Colonscopia: numerose formazioni polipoidi sessili e peduncolate tappezzanti la mucosa del sigma

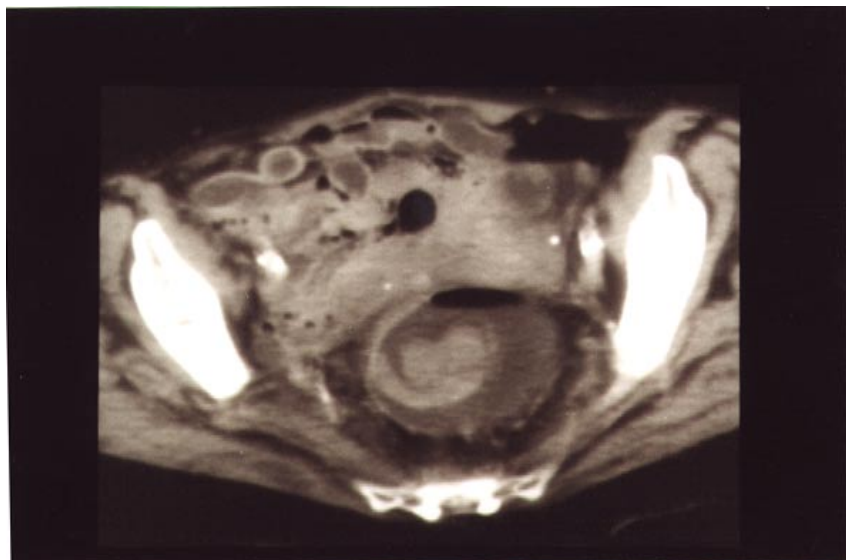
- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



**FOTO 5.3:**

TC spirale dell'addome previa distensione retrograda del colon con soluzione acquosa di metil- cellulosa e ipotonizzazione farmacologica.

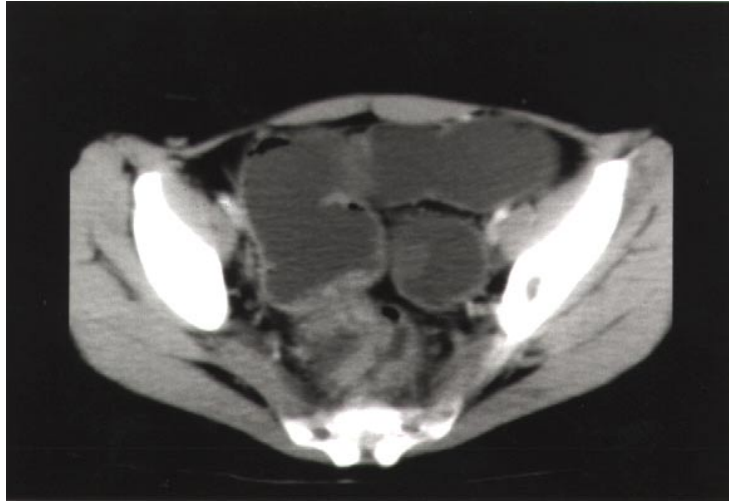
(1) formazione polipoide (freccia) di 1.5 cm. Ca. sulla parete posteriore del colon discendente.



**FOTO 5.4:**

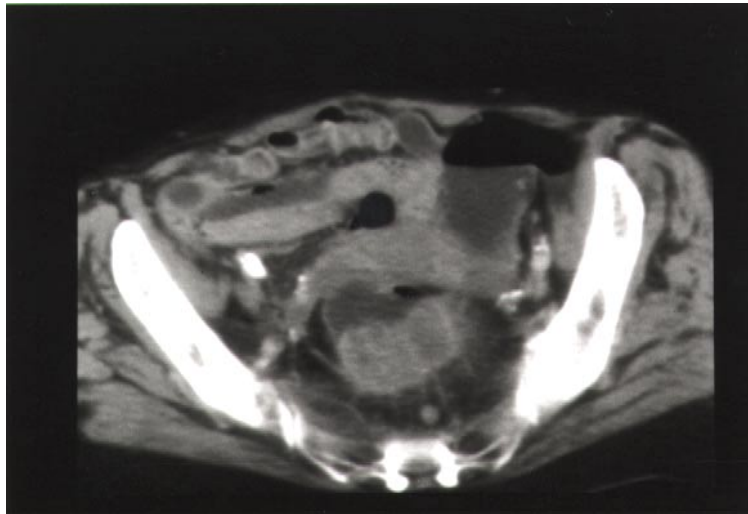
(2) grossa formazione polipoide aggettante nel retto.

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -



**FOTO 5.4:**

- (3) Infiltrazione carcinomatosa della parete con stenosi in corrispondenza del giunto retto-sigma.

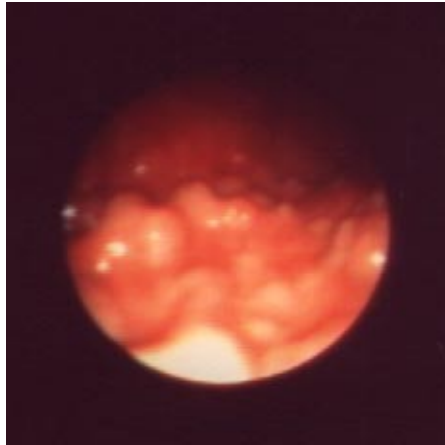


**FOTO 5.5:**

- (4) infiltrazione carcinomatosa della parete del III superiore del retto con sconfinamento nel tessuto adiposo posteriore e linfonodo pararettale aumentato di volume..



- *Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare.* -



**FOTO 5.6:**

Duodenoscopia: rilevatezze mucose della parete posteriore della seconda porzione del duodeno.



**FOTO 5.7:**

Rx clisma con doppio contrasto: immagine *di minus* del giunto retto-sigmoideo; nel colon destro e alla flessura epatica immagini riferibili a formazioni polipoidi sessili e peduncolate.

## BIBLIOGRAFIA.

### CAP. 1:

1. GRIFFIOEN G., BUS P.J., VASEN H.F.A., VERSPAGET H.W., LAMERS C.B.H.W., *Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas in "Scand J Gastroenterol" n°33 1998*
2. BULOW S., *Diagnosis of familial adenomatous polyposis in "World J Surg" n°15 1991*
3. WU J.S., PAUL P., MCGANNON E.A., CHURCH J.M., *APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis in "Ann Surg" n°227 1998*
4. BRENSINGER J.D., LAKEN S.J., LUCE M.C., POWELL S.M., VANCE G.H., AHNEN D.J., PETERSEN G.M., HAMILTON S.R., GIARDIELLO F.M., *Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene in "Gut" n°43 1998*
5. GIARDIELLO F.M., BRENSINGER J.D., LUCE M.C., *Phenotypic expression in adenomatous polyposis families with mutation in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene in "Ann Intern Med" n°126 1997*
6. VAN DER LINDE K., VASEN H.F.A., VAN VLIET A.C.M., *Occurrence of thyroid carcinoma in Dutch patients with familial adenomatous polyposis. An epidemiological study and report of new cases in "Eur J Gastroenterol Hepatol" n°10 1998*
7. PERRIER N.D., VAN HEERDEN J.A., GOELLNER J.R., DILLWYN WILLIAMS E., GHARIB H., MARCHESA P., CHURCH J.M., FAZIO V.W., LARSON D.R., *Thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis in "World J Surg" n°22 1998*
8. BERK T., COHEN Z., BAPAT B., GALLINGER S., *Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis -Clinical screening implications in "Dis Colon Rectum" n°42 1999*
9. PETERSEN G.M., BRENSINGER J.D., *Genetic testing and counseling in familial adenomatous polyposis in "Oncology" n°10 1996*
10. POLAKIS P., *The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor in "Biochimica et Biophysica Acta" n°1332 1997*
11. GIARDIELLO F.M., *Genetic testing in hereditary colorectal cancer in "JAMA" n°278 1997*
12. POWELL S.M., *Genes driving the colonoscope in "Gastrointest Endosc Clin North Am" n°7 1997*
13. VASEN H.F., VAN DER LUIJT R.B., SLORS J.F., *Molecular genetic tests as guide to surgical management of familial adenomatous polyposis in "Lancet" n°348 1996*
14. GIARDIELLO F.M., BRENSINGER J.D., PETERSEN G.M., *The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis in "N Engl J Med" n°336 1997*
15. VAN DER LUIJT R.B., KHAN P.M., VASEN H.F., *Molecular analysis of the APC gene in 105 Dutch kindreds with familial adenomatous polyposis: 67 germline mutations identified by DGGE, PTT, and southern analysis in "Hum Mutat" n°9 1997*
16. DUDOK DE WIT A.C., TIBBEN A., DUIVENVOORDEN H.J., *Psychological distress in applicants for predictive DNA*

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

testing for autosomal dominant, heritable, late onset disorders in "J Med Genet" n°34 1997

17. IVANOVICH J.L., READ T.E., CISKE D.J., KODNER I.J., WHELAN A.J., A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer in "Am J Med" n°107 1999

18. BYERS T., LEVIN B., ROTHENBERGER D., American cancer society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer in "CA Cancer J Clin" n°47 1997

19. DUNLOP M., FARRINGTON S., CAROTHERS A., Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations in "Hum Mol Genet" n°6 1997

20. WINAWER S., FLETCHER R., MILLER L., Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale in "Gastroenterology" n°112 1997

21. READ T., READ J., BUTTERLY L., Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy in "NEJM" n°336 1997

22. TOMINAGA O., NITA EIDI M., NAGAWA H., MUTO T., Screening for APC mutations based on detection of truncated APC proteins in "Dig Dis Sc" n°43 1998

23. AA.VV., Tumori ereditari del colon in PROGETTO Li.Gu.Med. Produzione e implementazione, diffusione e applicazione di linee guida in medicina interna generale e specialistica

24. AA.VV., Linee guida e basi razionali per lo screening, la diagnosi e la sorveglianza del cancro del colon e del retto in PROGETTO Li.Gu.Med. Produzione e implementazione, diffusione e applicazione di linee guida in medicina interna generale e specialistica

25. ROBBINS S.L. (a cura di), Le basi patologiche delle malattie Philadelphia 1994

26. ITZKOWITZ S., KIM Y., Colonic polyps and polyposis syndromes in "Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease" Philadelphia 1998

**CAP. 2:**

1. CHURCH J.M., Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis in "Dis Colon Rectum" n°41 1998

2. GRIFFIOEN G., BUS P.J., VASEN H.F.A., VERSPAGET H.W., LAMERS B.H.W., Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas in "Scand J Gastroenterol" n°33 1998

3. CLARK S.K., JOHNSON SMITH T.G.P., KATZ D.E., REZNEK R.H., PHILLIPS R.K.S., Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis in "Br J Surg" n°85 1998

4. CLARK S.K., PHILLIPS R.K.S., Desmoids in familial adenomatous polyposis in "Br J Surg" n°83 1996

5. SCHMITZLER M., COHEN Z., BLACKSTEIN M., BERK T., GALLINGER S., MADLENSKY L., MCLEOD R., Chemiotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis in "Dis Colon Rectum" n°40 1997

6. OZUNER G., HULL T.L., Familial desmoids in association with adrenal and ovarian masses and leiomyomas: report of three cases in "Dis Colon Rectum" n°42 1999

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

7. ANTHONY T., RODRIGUEZ-BIGAS M.A., WEBER T.K., PETRELLI N.J., *Desmoid tumors in "J Am Coll Surg" n°182 1996*
  8. ECCLES D.M., VAN DER LUIJT R., BREUKEL C., *Hereditary desmoid disease due to a frame shift mutation at codon 1924 of the adenomatous polyposis coli gene in "Am J Hum Genet"*
  9. GURBUZ A.K., GIARDIELLO F.M., PETERSEN G.M., *Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis in "Gut" n°34 1996*
  10. SAGAR P.M., MOSLEIN G., DOZOIS R.R., *Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis in "Dis Colon Rectum" n°41 1998*
  11. HEISKANEN I., JARVINEN H.J., *Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment in "Int J Colorectal Dis" n°11 1996*
  12. COVOTTA L., TESORIERE A., FERRAZZA P., DI PAOLA M., REGOLO L., DIOMEDI CAMASSEI F., ASSENZA M., LOMBARDI A., DI PAOLA M., *Desmoidi associati alla poliposi familiare multipla: descrizione di un caso clinico in "Giorn Chir" n°19 1998*
- CAP. 3:**
1. NAKATSUBO N., KASHIWAGI H., OKUMURA M., KAMOSHIDA T., TAKAHASHI A., SPIGELMAN A.D., *Malignant change in a duodenal adenoma in FAP in "Am J Gastroenterol" n°93 1998*
  2. VASEN H.F.A., BULOW S., MYRHOJ T., MATHUS-VLIEGEN L., GRIFFIOEN G., BUSKENS E., TSAL B.G., NAGENGAST F., SLORS J.F.M., DE RUITER P., *Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in FAP in "Gut" n°40 1997*
  3. SAURIN J.C., CHAYVIALLE J.A., PONCHON T., *Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis in "Endoscopy" n°31 1999*
  4. RICHARD C.S., BERK T., BAPAT B.W., *Sulindac for periampullary polyps in FAP patients in "Int J Colorectal Dis" n°12 1997*
  5. HIRASAWA R., IISHI H., TATSUTA M., *Clinicopathologic features and endoscopic resection of duodenal adenocarcinomas and adenomas with the submucosal saline injection technique in "Gastrointest Endosc" n°46 1997*
  6. CAUSERET S., FRANCOIS Y., GRIOT J.B., *Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis in "Int J Colorectal Dis" n°13 1998*
  7. PENNA C., BATAILLE N., BALLADUR P., *Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis in "Br J Surg" n°85 1998*
  8. WAHAB P.J., MULDER C.J., DEN HARTOG G., *Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences in "Endoscopy" n°29 1997*
  9. STRASBERG S.M., DREBIN J.A., SOPER N.J., *Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists in "Gastroenterology" n°113 1997*
  10. PIAZZA G.A., RAHM A.K., FINN T.S., *Apoptosis primarily accounts for the growth-inhibitory properties of sulindac metabolites and involves a mechanism that is independent of cyclooxygenase inhibition, cell cycle arrest, and p53 induction in "Cancer Res" n°57 1997*

11. ISHIKAWA H., AKEDO I., SUZUKI T., *Adverse effects of sulindac used for prevention of colorectal cancer in "J Natl Cancer Inst" n°89 1997*
12. GOSSNER L., STOLTE M., SROKA R., *Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means 5-aminolevulinic acid in "Gastroenterology" n°114 1998*
13. BURKE C.A., BECK G.J., CHURCH J.M., VAN STOLK R.U., *The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program in "Gastrointest Endosc" n°49 1999*
14. BURKE C.A., KIM W.J., CHURCH J.M., VAN STOLK R.U., *The effectiveness of endoscopic treatment for eradication of upper gastrointestinal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis (abstract) in "Gastroenterology" n°112 1997*
15. HEISKANEN I., KELLOKUMPU I., JARVINEN H., *Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis in "Endoscopy" n°31 1998*
16. WU T.T., KORNACKI S., RASHID A., *Dysplasia and dysregulation of proliferation in foveolar and surface epithelia of fundic gland polyps from patients with familial adenomatous polyposis in "Am J Surg Pathol" n°22 1998*
17. ZWICK A., MUNIR M., RYAN C.K., *Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli in "Gastroenterology" n°113 1997*
18. WALLACE M.H., PHILLIPS R.K.S., *Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis in "Br J Surg" n°85 1998*
19. COLOMBO C., PALETTO A.E., MAGGI G., MASENTI E., MASSAIOLI N., *Malattie del pancreas in "Trattato di chirurgia" Torino 1993*
20. GRIFFIOEN G., BUS P.J., VASEN H.F.A., VERSPAGET H.W., LAMERS C.B.H.W., *Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas in "Scand J Gastroenterol" n°33 1998*
21. LEGGETT B.A., YOUNG J.P., BIDEN K., BUTTENSCHAW R.L., KNIGHT N., COWEN A.E., *Severe upper gastrointestinal polyposis associated with sparse colonic polyposis in a familial adenomatous polyposis family with an APC mutation at codon 1520 in "Gut" n°41 1997*
22. SORAVIA C., BERK T., HABER G., COHEN Z., GALLINGER S., *Management of advanced duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis in "J Gastrointest Surg" n°1 1997*

#### CAP. 4 :

1. BAMBERGER P.K., OTCHY D.P., *Ileo-anal pouch in the active duty population: effect on military career in "Dis Colon Rectum" n°40 1997*
2. YONG-SEOG J., STEINHAGEN R.M., HEIMANN T.M., *Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis in "Dis Colon Rectum" n°40 1997*
3. MACRAE H.M., MCLEOD R.S., COHEN Z., O'CONNOR B.I., CHEONG TON E., *Risk factors for pelvic pouch failure in "Dis Colon Rectum" n°40 1997*
4. ROTONDANO G., ESPOSITO P., NOVI A., PELLECCIA L., LIGUORI C., ROMANO G., *Chirurgia per*

- poliposi familiare del colon in "Minerva Chirurgica" n°52 1997
5. SORAVIA C., O'CONNOR B.I., BERK T., MCLEOD R.S., COHEN Z., *Functional outcome of conversion of ileorectal anastomosis to ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis* in "Dis Colon Rectum" n°42 1999
6. MILSOM J., LUDWIG K., CHURCH J.M., GARCIA RUIZ A., *Laparoscopic total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997
7. HEISKANEN I., JARVINEN H., *Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis* in "Int J Colorect Dis" n°12 1997
8. NYAM D.C., BRILLANT P.T., DOZOIS R.R., KELLY K.A., PEMBERTON J.H., WOLFF B.G. *Ileal pouch-anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results* in "Ann Surg" n°226 1997
9. TONELLI F., VALANZANO R., MONACI I., MAZZONI P., ANASTASI A., FICARI F., *Restorative proctocolectomy or rectum preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study* in "World J Surg" n°21 1997
10. COX C.L., BUTTS D.R., ROBERTS M.P., WESSELS R.A., BAILEY H.R., *Development of invasive adenocarcinoma in a long-standing Kock continent ileostomy: report of a case* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997
11. TYTGAT G., *Surveillance of familial adenomatous polyposis patients after ileorectal anastomosis or ileoanal pouch anastomosis* in "Gastrointest Endosc Clin North Am" n°7 1997
12. SORAVIA C., KLEIN L., BERK T., O'CONNOR B.I., COHEN Z., MCLEOD R., *Comparison of ileo pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°42 1999
13. SORAVIA C., BAPAT P., COHEN Z., *Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects* in "Schweiz Med Wschr" n°127 1997
14. SORAVIA C., BERK T., MADLENSKY L., *Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli* in "Am J Hum Genet" n°62 1998
15. EVANS D.G., EVANS D., HILL J., DUDDING T., BURN J., MAHER E.R., *Molecular genetic tests in surgical management of familial adenomatous polyposis (letter)* in "Lancet" n°350 1997
16. BODDIE D.E., COUPER G.W., KEENAN R.A., *Hydronephrosis: unrecognized complication following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis* in "World J Surg" n°23 1999
17. SCHMIDT C.M., LAZENBY A.J., HANDRICKSON R.J., SITZMANN J.V., *Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure* in "Ann Surg" n°227 1998
18. BROWNING S.M., NIVATVONGS S., *Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis -The mayo clinic experience* in "J Am Coll Surg" n°186 1998

- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

19. RADICE E., NELSON H., DEVINE R.M., DOZOIS R.R., NIVATVONGS S., PEMBERTON J.H., WOLFF B.G., FOZARD J.B., ILSTRUP D., *Ileal pouch-anal anastomosis in patients with colorectal cancer: long-term functional and oncologic outcomes* in "Dis Colon Rectum" n°41 1998
20. SEIDEL S.A., PEACH S.E., NEWMAN M., SHARP K.W., *Ileoanal pouch procedures: clinical outcomes and quality of life assessment* in "Am Surg" n°65 1999
21. WU J.S., MCGANNON I.A., CHURCH J.M., *Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy (abstract)* in "Dis Colon Rectum" n°48 1998
22. WU J.S., MCGANNON I.A., CHURCH J.M., *Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy* in "Dis Colon Rectum" n°41 1998
23. ROMANOS J., SAMARASEKERA D.N., STEBBING J.F., JEWELL D.P., KETTLEWELL M.G., MORTENSEN N.J., *Outcome of 200 restorative proctocolectomy operations: the John Radcliffe Hospital experience* in "Br J Surg" n°84 1997
24. PALKAR V.M., DE SOUZA L.J., JAGANNATH P., NARESH K.N., *Adenocarcinoma arising in "J" pouch after total proctocolectomy for familial polyposis coli* in "Indian J Cancer" n°31 1997
25. EU K.W., LIM S.L., SEOW-CHOEN F., LEONG A.F.P.K., HO Y.H., *Clinical outcome and bowel function following total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in the oriental population* in "Dis Colon Rectum" n°41 1998
26. COHEN Z., SMITH D., MCLEOD R., *Reconstructive surgery for pelvic pouches* in "World J Surg" n°22 1998
27. OGUNBIYI O.A., KORSGEN S., KEIGHLEY M.R.B., *Pouch salvage: long term outcome* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997
28. OZUNER G., HULL T., LEE P., FAZIO V., *What happens to a pelvic pouch when a fistula develops?* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997
29. WALLACE M.H., FRAYLING I.M., CLARK S.K., NEALE K., PHILLIPS R.K.S., *Attenuated adenomatous polyposis coli -The role of ascertainment bias through failure to dye-spray at colonoscopy* in "Dis Colon Rectum" n°42 1999
30. FRAYLING I.M., BECK N.E., ILYAS M., *The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history* in "Proc Natl Acad Sci USA" n°95 1998
31. PEDEMONTE S., SCIALLERO S., GISMONDI V., *Novel germline APC variants in patients with multiple adenomas* in "Genes Chromosom Cancer" n°22 1998
32. WINDE G., SCHMID K.W., BRANDT B., MULLER O., OSSWALD H., *Clinical and genomic influence of sulindac on rectal mucosa in familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997
33. AMBROZE W.L., ORANGIO G.R., LUCAS G., *Surgical options for familial adenomatous polyposis* in "Sem Surg Onc" n°11 1995
34. YONG-SEOG J., STEINHAGEN R.M., HEIMANN T.M., *Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997



- Capitolo 1: La poliposi adenomatosa familiare. -

35. WU J.S., PAUL P., MCGANNON E.A., CHURCH J.M., *APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis* in "Ann Surg" n°227 1998

36. NIKITIN A.M., OBUKHOV V.K., CHUBAROV Y.Y., YAKUSHIN A.V., *Results of thirty-year study of familial adenomatous polyposis coli* in "Dis Colon Rectum" n°40 1997

37. WIJNEN J.T., VASEN H.F.A., MEERA KHAN P., ZWINDERMAN A.H., VAN DER KLIFT H., MULDER A., TOPS C., MOLLER P., FODDE R., *Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer* in "N Engl J Med" n°339 1998

38. FAZIO V.W., WU J.S., LAVERY I.C., *Repeat ileal pouch-anal anastomosis to salvage septic complications of pelvic pouches* in "Ann Surg" n°228 1998

39. TAKAO Y., WEISS E.G., NOGUERAS J.J., WEXNER S.D., *Should ileoanal pouch surgery be denied to patients with low resting pressures?* in "Am Surg" n°63 1997

40. BATTISTINI G., TALLERO G., (a cura di) *Videochirurgia: stato attuale e prospettive future* Giornate di aggiornamento Ospedale Evangelico Internazionale Genova 16 giugno 2000

41. PALETTO A.E. (a cura di) *Nuovo trattato di tecnica chirurgica* Torino 1996

42. AA.VV. *Linee guida su neoplasie del colon* in PROGETTO Li.Gu.Med. Produzione e implementazione, diffusione e applicazione dei linee guida in medicina interna generale e specialistica