

STARTUP

Integrazioni delle conoscenze in Medicina

Rivista Quadrimestrale

Direzione Scientifica

Prof. Roberto Lagalla

Comitato Scientifico

Prof. Piero Almasio
Prof. Antonio Craxì
Prof. Sergio Filosto
Prof. Vito Franco
Prof. Vittorio Gebbia
Dott. Franco Lo Sardo
Dott. Lucio Mandalà
Dott. Piergiorgio Mezzatesta
Prof. Massimo Midiri
Dott. Maurizio Musso
Prof.ssa Ida Pucci
Dott.ssa Elena Roz
Prof. Francesco Vitale

Redazione Scientifica

Dott. Massimo Galia
Dott.ssa Daniela Ingrassia
Dott. Giuseppe Lo Re
Dott. Paolo Russo

Direttore Responsabile

Dott. Leone Filosto

Redazione e Amministrazione

Casa Editrice Idelson-Gnocchi
Via Michele Pietravalle, 85 - 80131 Napoli ITALY
Tel. 0039 081 5453443 (pbx) Fax 0039 081 5464991
www.idelson-gnocchi.com

Autorizzazione Tribunale di Napoli n. 60 del 28/9/2009

STARTUP

Ruolo dell'Enterografia-TC Multistrato nella valutazione dei pazienti con sospetta neoplasia del piccolo intestino. Nostra esperienza

R. Mandracchia, L. De Simone, E. Russo, S. Lo Coco, F. Rabita, B. Gioia, G. Tagliavia, P. Carcione e M. Midiri

Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi – Sezione di Scienze Radiologiche, Università degli Studi di Palermo

Introduzione

I tumori primitivi dell'intestino tenue rappresentano soltanto il 5% delle neoplasie gastrointestinali, sebbene il piccolo intestino costituisca il 74% della lunghezza e il 90% della superficie mucosa dell'apparato digerente (1). La loro incidenza è di 0.4-1/100.000 abitanti, ovvero lo 0.1 - 0.3% di tutti i tumori maligni.

Tali neoplasie colpiscono individui di età compresa tra i 50 e 80 anni e sono rari al di sotto dei 30 anni. La frequenza è uguale in entrambi i sessi, anche se i maligni hanno una minima prevalenza nel sesso maschile. Non esistono significative differenze tra i diversi gruppi etnici, fatta eccezione per il linfoma, maggiormente rappresentato nei paesi medio orientali.

Fattori Eziologici

Circa la loro eziologia è possibile identificare diversi fattori di rischio:

Fattori genetici, fra cui la poliposi adenomatosa familiare (FAP), la Sindrome di Lynch II, la Sindrome di Peutz-Jeghers e la Sindrome di Gardner. Altra causa predisponente è la presenza di precedenti patologie intestinali quali la malattia di Crohn o la malattia Celiaca.

Anatomia Patologica

I tumori dell'intestino tenue si classificano in

- Epiteliali
- Mesenchimali
- Linfomi.

Le neoplasie benigne, più rare e di solito asintomatiche, possono essere di origine epiteliale (polipi adenomatosi), Mesenchimale (leiomiomi, lipomi) e vascolare (emangiomi). I tumori maligni rappresentano, invece, la tipologia più frequente (circa il 65% dei casi). I più comuni istotipi sono gli adenocarcinomi, i carcinoidi, i linfomi ed i tumori mesenchimali. I tumori del piccolo intestino invadono inizialmente la parete intestinale e le strutture vicine. La diffusione per via linfatica è comune ai Carcinoidi ed ai

Linfomi, mentre è rara nel caso dei Sarcomi. Le metastasi per via ematica sono invece comuni a tutti gli istotipi. Gli organi prevalentemente colpiti sono il fegato, i polmoni e lo scheletro. Spesso al momento della diagnosi la maggior parte dei tumori ha invaso la parete, il mesentere e in alcuni casi sono già presenti metastasi a distanza.

Complessivamente il tasso relativo di sopravvivenza a 5 anni per i tumori localizzati all'intestino tenue è del 54%: 83% per i carcinoidi, 25% per gli adenocarcinomi, 62% per i linfomi e 45% per i sarcomi.

Aspetti clinici

Le manifestazioni cliniche variano in base al comportamento biologico della neoplasia e alla dimensione che questa può raggiungere: lesioni piccole e benigne tendono a essere asintomatiche e spesso rilevate al momento dell'autopsia; al contrario, pazienti con segni clinici di malattia hanno maggior probabilità di essere affetti da tumori maligni.

Scopo del Lavoro

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare i vantaggi dell'Enterografia-TC Multistrato (E-TCMD) con somministrazione di Mezzo di contrasto (Mdc) negativo per os e di Mdc iodato non ionico per via endovenosa nella diagnosi dei tumori del piccolo intestino, al fine di fornire al chirurgo maggiori informazioni con un'unica indagine; nel particolare, informazioni sulla localizzazione, sull'estensione, sull'invasione mesenteriale e sull'eventuale interessamento extraintestinale della malattia stessa.

Materiali e Metodi

Dal Gennaio 2006 al Settembre 2009 28 pazienti sono stati sottoposti ad esame E-TC MDC presso il nostro Dipartimento. In tutti i casi è stata consigliata una dieta priva di scorie nei tre giorni precedenti l'esecuzione dell'esame. Al terzo giorno sono stati somministrati 4000 ml circa di una soluzione di

acqua e Selg-Esse 1000 (Promefarm, Milano, Italia). L'esame E-TCMD è stato eseguito previa somministrazione orale di circa 2000 ml di una soluzione di acqua e Macrogol 4000 (polietilenglicole, Promefarm, Milano, Italia) nei 60–90 minuti precedenti l'acquisizione TC del volume corporeo. Per ridurre l'attività peristaltica intestinale, 10 minuti prima dell'esecuzione della scansione TC, sono stati somministrati per via endovenosa 20 mg di N-butilbromuro di joscina (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Italia). Tutti i pazienti sono stati studiati con un tomografo multidetettore a 64 canali (Brilliance 64, Philips Medical System, Cleveland, Ohio, USA). In tutti i pazienti l'esame è stato eseguito prima e dopo 60 secondi dalla somministrazione endovenosa (e.v.) di 1,5 ml/Kg di MdC iodato non ionico. Sono state valutate le caratteristiche dell'ispessimento parietale, il grado e le caratteristiche dell'enhancement parietale dopo somministrazione di MdC iodato: omogeneamente/disomogeneamente iperdenso o ipodenso, stratificato, segno del bersaglio (o "target sign": strati alternati di iper- ed ipodensità).

Abbiamo inoltre considerato la presenza di segni associati, quali:

- 1) "stranding" perienterico (perdita della normale interfaccia tra la parete dell'ansa e il mesentere);
- 2) segno del pettine (o "comb sign", cioè ipervascolarizzazione del mesentere coinvolto da flogosi che si manifesta come dilatazione delle arterie mesenteriche, tortuosità, ipertrofia e maggiore ampiezza, dilatazione dei vasi retti);
- 3) complicanze come ascessi (masse a densità fluida rotondeggianti o ovoidali, delimitate da parete iperdenso; eventuale presenza di aria all'interno della massa), fistole (comunicazioni tra due organi attigui o comunicazioni con la cute) e flemmoni (densità mesenteriali scarsamente definite);

Tabella I. Segni TC nei pazienti con neoplasia tenue

	Aspetto Tc	Sede
GIST (4)	Formazione nodulare iperdenso Formazione ipervascolarizzata	Ileo (3) D Duodeno-digiunale(1)
LINFOMA (2)	Ispessimento parietale Linfoadenomegalie	Ileo (2)
CARCINOIDE (1)	Ispessimento parietale e linfoadenomegalia	Ileo (1)
ADENOCARCINOMA (2)	Massa a sviluppo endoluminale Ispessimento parietale eccentrico	Ileo (2)
LIPOMA (1)	Formazione a densità adiposa	Duodeno (1)

- 4) linfoadenomegalie;
- 5) riduzione del calibro luminale con eventuale dilatazione a monte.

Risultati

Gli esami sono stati ben tollerati da tutti i pazienti. La distensione delle anse è stata giudicata sufficiente in 22 pazienti



Figura 1. Paziente di sesso maschile di anni 68. Immagine assiale postcontrastografica che evidenzia una voluminosa neoformazione(*) disomogeneamente iperdenso con aree ipodense, come da necrosi, nel contesto dell'adipe mesenteriale; all'esame TC è stato posto il sospetto diagnostico di GIST ileale, poi confermato all'esame istologico.

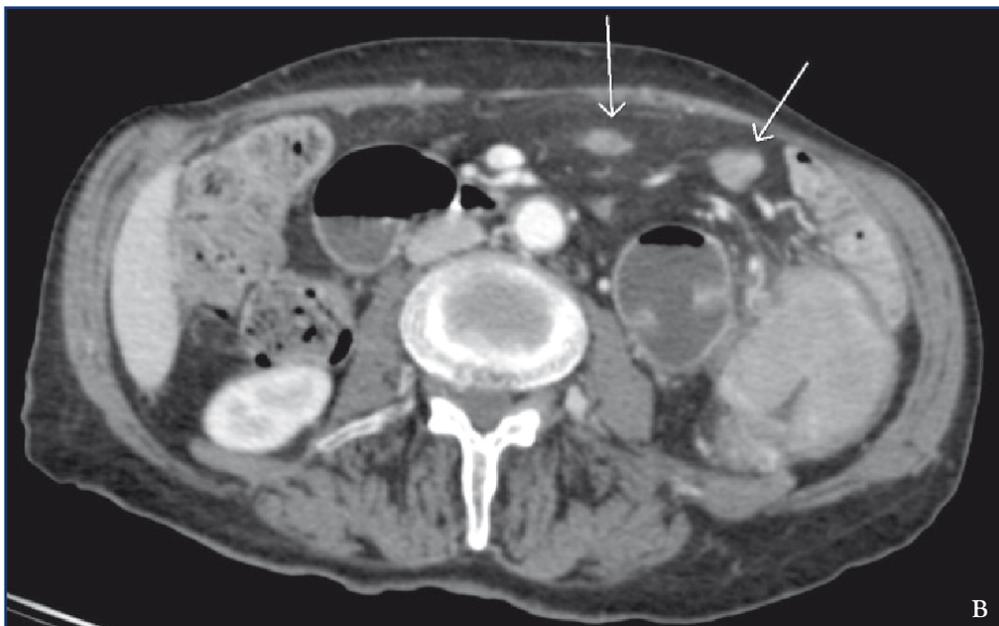
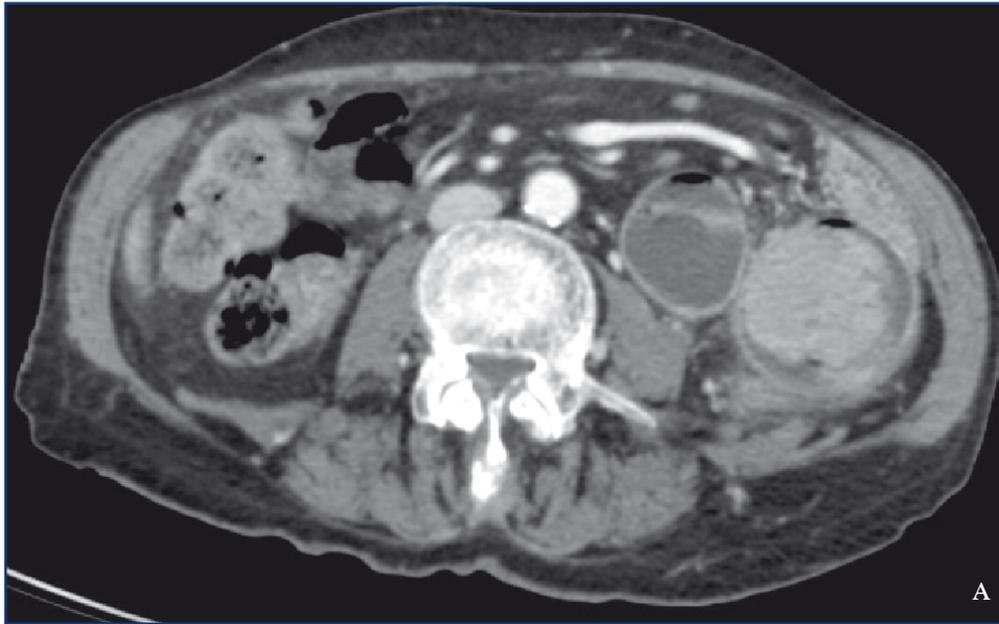


Figura 2. Paziente maschio di 77 anni. Immagine assiale postcontrastografica (a) che evidenzia una voluminosa neoformazione(*) disomogeneamente iperdensa nel lume di un'ansa intestinale di verosimile pertinenza digiunale; all'esame TC è stato posto il sospetto diagnostico di linfoma poi confermato all'esame istologico. Coesistono (b) alcune localizzazioni linfonodali ripetitive nel contesto dell'adipe mesenteriale (freccie).

(79%), parziale in 5 (18%) e scarsa in 1 paziente (3%). Dieci pazienti (35.7%) sono risultati affetti da neoplasia dell'intestino tenue: in particolare abbiamo riscontrato un tumore primitivo maligno in 9/10 (90%) pazienti e un tumore primitivo benigno in 1/10 (10%) (Tabella 1).

Il GIST è risultato la forma neoplastica più frequente, riscontrato in 4/10 (40%) pazienti (Figura 1). Non è stato osservato alcun caso di secondarismi a livello epatico nei suddetti pazienti. Due pazienti su dieci sono risultati affetti da linfoma non-Hodgkin (Figura 2). In tutti i casi è stato possibile apprezzare multiple linfadenomegalie a prevalente localizzazione addominale mesenteriale. Un solo soggetto è risultato affetto da carcinoide a localizzazione ileale medio-

prossimale, con multipli impianti peritoneali e linfadenopatia consensuale. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato due casi/10 pazienti (20%) di adenocarcinoma entrambi localizzati in sede ileale distale; di questi, uno era associato alla presenza di localizzazioni di malattia in sede linfonodale e surrenalica monolaterale. Infine, abbiamo individuato un solo caso di lipoma a localizzazione duodenale, responsabile di patologia subocclusiva.

In una sola circostanza (3%) la diagnosi di neoformazione ileale si è rivelata inappropriata, avendo l'esame istologico evidenziato un quadro di malattia infiammatoria cronica intestinale. Sette pazienti (25%) mostravano segni di patologia intestinale cronica, mentre in un paziente (3%) le localizzazioni intestinali di

malattia erano secondarie a carcinosi peritoneale da neoplasia ovaria. Nove pazienti (39%) sono risultati negativi all'esame TC. Tutte le diagnosi effettuate dopo l'indagine, ad eccezione del falso positivo, sono state confermate chirurgicamente o endoscopicamente, dimostrando una sensibilità della metodica pari al 100% ed una specificità del 97% (VPP=94%; VPN=100%).

Discussione

Le neoplasie dell'intestino tenue sono tumori non comuni, spesso di piccole dimensioni e difficili da identificare; rappresentano pertanto un'avvincente sfida per il radiologo. Il clisma del tenue (effettuato previa somministrazione di bario e metilcellulosa tramite sondino naso-digiunale) e il tenue baritato per os (solo bario somministrato per via orale) sono gli esami radiologici che vengono solitamente effettuati nel sospetto di patologia neoplastica del piccolo intestino. Uno studio americano (di Bessette JR e coll.) (33) ha comparato il valore del clisma del tenue con quello del tenue baritato per os nella dimostrazione di tumori maligni primitivi del tenue [14]. Su 71 pazienti con diagnosi di neoplasia maligna primitiva tenue, il tenue per os aveva una sensibilità del 61%, il clisma del tenue del 95%. Lo studio con tenue baritato ha dimostrato un tumore realmente presente solo nel 33% dei casi; il clisma del tenue lo ha dimostrato nel 90%. Questi dati sono simili a quelli di un lavoro precedente che attribuiva al tenue baritato per os una sensibilità del 44% nell'evidenziare reali neoplasie (34). I risultati ottenuti da questi studi indicano che il clisma del tenue è molto più sensibile del tenue baritato per os nell'individuare i tumori dell'intestino tenue, in quanto può diagnosticare tumori in stadio precoce e di conseguenza influenzare la prognosi. Tra i principali limiti propri dell'enteroclisi convenzionale vi è l'incapacità di fornire informazioni dirette sul grado di interessamento extraparietale e sulla presenza di eventuali complicanze.

I primi studi TC dell'intestino tenue, eseguiti negli anni '80 e '90, hanno dimostrato come l'esame di tomografia computerizzata sia in grado di identificare con buona accuratezza diagnostica le diverse affezioni della parete intestinale e le eventuali complicanze (35-39, 40,41). Si è quindi pensato di unire la tecnica dell'enteroclisi Rx (42), che prevede la distensione delle anse del tenue tramite somministrazione di MdC endoluminale, a quella della TC (43,44,45,46,47), con somministrazione di MdC ev.

Un'ulteriore spinta allo studio TC delle patologie dell'intestino è stata fornita dalla commercializzazione delle nuove apparecchiature TC multidetettore (49-51).

Un problema dello studio TC dell'intestino tenue è però la mancanza di una standardizzazione della tecnica in letteratura, ove non esiste un accordo sia su quale tipo di contrasto da impiegare per la distensione delle anse, ipodenso o iperdenso, che sulla modalità di somministrazione, per via orale a dose unica, multipla o frazionata oppure tramite sondino naso-digiunale con pompa di infusione o senza pompa di infusione (52-59).

Riguardo la scelta della metodica da utilizzare per distendere le anse del tenue (MdC endoluminale somministrato tramite intubazione naso-digiunale o per via orale) (60) abbiamo preferito nel nostro studio procedere alla somministrazione per os del mdc endoluminale: l'intubazione naso-digiunale è infatti scarsamente tollerata dai pazienti, impedendo in alcuni casi l'esecuzione stessa dell'esame. La nostra esperienza dimostra

come la somministrazione orale del MdC negativo endoluminale consenta una adeguata distensione delle anse intestinali, specie dell'ileo, con buona tollerabilità da parte del paziente. Per quanto concerne la scelta del mezzo di contrasto endoluminale, si dovrà tenere presente che in letteratura i MdC iperdenso sono i più noti e sperimentati; questi consentono di delimitare le anse intestinali e stabilire se un processo espansivo è intra- o extraluminal, ma non consentono, per l'elevata densità, un'accurata valutazione delle caratteristiche di parete ed interferiscono con eventuali ricostruzioni 3D simil-angiografiche.

Nel nostro studio si è deciso di utilizzare un MdC negativo (47,51-54,58,59 61,62), ed in particolare una soluzione di acqua e PEG introdotta per os i pazienti sono stati istruiti a bere la soluzione lentamente e in modo continuo, evitando così sia una discontinuità della colonna idrica dell'intestino tenue, sia una possibile sovradistensione gastrica. La discontinuità della colonna idrica rappresenta infatti una possibile causa di problematiche diagnostico-differenziali dovute alla difficoltà di distinzione tra ispessimenti parietali reali e insufficiente distensione/spasmo viscerale. D'altra parte, l'eccessiva distensione gastrica potrebbe stimolare il vomito da parte del paziente oltre che impedire, ancora una volta, un'adeguata distensione delle anse intestinali. Seguendo questi accorgimenti, in uno studio precedente abbiamo dimostrato di potere ottenere anche senza pompa di infusione una buona distensione delle anse tenuali (41,63).

Per l'acquisizione dell'esame E-TCMD, si è preferito utilizzare una singola acquisizione post-contrastografica, dopo 70 secondi dall'infusione del MdC iodato (63, 64). Infatti benché la fase arteriosa avrebbe potuto permettere una migliore valutazione dell'enhancement mucoso della parete intestinale sede di flogosi, precedenti studi in letteratura hanno sottolineato come l'esecuzione di un'unica fase post-contrastografica compresa fra 40 e 70 secondi dall'infusione del MdC consenta un'adeguata valutazione dell'enhancement post-contrastografico di parete. Abbiamo quindi utilizzato un approccio con unica fase post-contrastografica, anche al fine di ridurre la dose al paziente (65-67).

Segni TC caratteristici di una neoformazione maligna sono stati l'ispessimento della parete eccentrico o asimmetrico, un contorno (sia interno che esterno) lobulato e/o la presenza di una massa della densità dei tessuti molli superiore ai due cm, estesa dal lume alla superficie sierosa (32,43,44). La sede della neoplasia e l'aspetto TC possono facilitare la diagnosi di natura. Ad esempio, l'adenocarcinoma è più frequente nel duodeno e nel digiuno e solitamente causa segni di occlusione. Il carcinoma invece, si localizza nell'ileo distale ed appare come una lesione ipervascolarizzata. Il linfoma si può manifestare in modo variabile, spesso appare come ispessimento parietale ipodenso, associato o no a linfoadenomegalie. Il tumore stromale gastrointestinale è situato abitualmente nel digiuno e si appare come asimmetrico ispessimento parietale a sviluppo extraparietale, spesso con ulcerazione.

Il ricorso alle immagini MPR, MIP e VR è stato utile sia nella identificazione sia nella valutazione del bilancio di estensione della patologia neoplastica intestinale; in particolare modo, le immagini MPR e MIP ricostruite secondo i piani coronale e coronale obliquo, con spessori diversi in base alla regione e ai reperti analizzati, sono state utili nella identificazione delle linfoadenomegalie periviscerali, nella valutazione dell'estensione extraparietale della malattia e nella identificazione delle complicanze.

In conclusione possiamo affermare che la TC multidetettore, effettuata previa distensione delle anse del tenue con mezzo di contrasto ipodenso e dopo infusione di mezzo di contrasto iodato, è una metodica utile nella diagnosi e stadiazione della patologia neoplastica tenueale. Essa necessita di una tecnica rigorosa e, in casi selezionati, di integrazione con le metodiche radiologiche tradizionali.

Conclusioni

L'E-TCMD con somministrazione orale di soluzione isotonica si è dimostrata una tecnica di facile attuazione che consente di valutare con elevata accuratezza diagnostica la patologia neoplastica del piccolo intestino, nonché la presenza di complicanze extraparietali e il grado di interessamento mesenteriale, dimostrandosi valida alternativa agli studi radiologici convenzionali, specie nei pazienti che rifiutano l'intubazione naso-digiunale. Inoltre è possibile confermare l'elevata capacità diagnostica delle moderne apparecchiature multistrato, grazie anche all'utilizzo dei moderni software di rielaborazione delle immagini.

Bibliografia

- Lightdale CJ, Hornsby-Lewis L. Tumors of the small intestine. [aut. libro] Schaffner F Haughbrich WS. Bockus Gastroenterology (5th ed). Philadelphia : WB Saunders, 1995, p. 1274-1290.
- A, Lowenfels. Why are small bowel tumors so rare? Lancet. 1982, 1:24-26.
- Giardiello FM, Welsh WB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. N Engl J Med. 1987, Vol. 316:1511-1514.
- Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk, of small intestine adenocarcinoma. Int J Cancer. 1997, 70:512-517.
- Bernstein D, Rogers A. Malignancy in Crohn's disease. Am J Gastroenterology. 1996, 91:434-440.
- Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Noth Am. 1999, 28:459-477.
- Chen Liu, James M. Crawford. The Gastrointestinal tract. [aut. libro] Fausto, Abbas, Kumar Robbins. Robbins and Cotrans Pathologic basis of disease. s.l. : Elsevier - Saunders, 2009.
- Brookes VS, Waterhouse JAH, Powell DJ. Malignant lesion of the small intestine. Am J Gastroenterol . 1970, 54:30-43.
- Neugut AI, Marvin MR, Rella VA, et al.: An overview of adenocarcinoma of the small intestine. Oncology 1997, 11:529-536.
- Hoffman JP, Taft DA, Wheelis RF, et al.: Adenocarcinoma in regional enteritis of the small intestine. Arch Surg 1977,112:606-612.
- Lowenfels AB: Does bile promote extra-colonic cancer? Lancet 1978, 2:239-241.
- Neugut AI, Santos J: The association between cancers of the small and large bowel. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993,2:551-553.
- Wilson JM, Melvin DB, Gray GF, et al. Primary malignancies of the small bowel. A report of 96 cases and review of the literature. Ann Surg. 1974, 180:175-179.
- Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, et al.: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer 1961, 14:901-912.
- O'Rourke MG, Lancashire RP, Vattuone JR: Carcinoid of the small intestine. Aust N Z J Surg 1986, 56:405-408.
- Donohue JH: Malignant tumours of the small bowel. Surg Oncol 1994, 3:61-68.
- Neugut AI, Santos J: The association between cancers of the small and large bowel. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993,2:551-553
- Moertel CG, Sauer Wg, Dockerty Mb, et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer. 1961, 14:901-912.
- Ashley SW, Wells SA: Tumors of the small intestine. Semin Oncol 1988, 15:116-128.
- Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA: Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin Oncol 1999, 26:324-337
- Ducreux M, Boutron MC, Piard F, et al.: A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. Br J Cancer 1998, 77:511-514.
- Gill S, Heuman D, Mihas A: Small intestinal neoplasms. J Clin Gastroenterol 2001, 33:267-282.
- Riddel RH, Petras RE, Williams GT, et al.: Tumors of the Intestines: Atlas of Tumor Pathology, series 3. Washington, DC: ArmedForces Institute of Pathology; 2002.
- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical histological, Immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001, 438:1-12.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al.: Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinalstromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. Am J Pathol 1999, 154:53-60.
- Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, et al.: Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. Oncogene 1999, 18:1897-1902.
- Maglinte DDT, O'Connor K, Bessette J, et al. The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. Am J Gastroenterol. 1991, 3:304-308.
- Ruiz-Cruces R, Ruiz F, Perez-Martinez M :Patient dose from barium procedures. Br J Radiol 2000, 73:752-761
- Toms AP, Barltrop A, Freeman AH: A prospective randomised study comparing enteroclysis with small bowel follow-through examinations in 244 patients. Eur Radiol 2001, 11:1155-1160
- Laghi A, Passariello R: Magnetic Resonance in the study of the small bowel. Radiol Med 2003, 106:1-17
- Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M et al: Cross-sectional imaging Crohn disease. RadioGraphics 2004, 24:689-702
- Laurent F, Raynaud M, Biset JM, et al. Diagnosis and categorization of small bowel neoplasms:role of computed tomography. Gastrointestinal Radiol. 1991, 16:115-119.

33. Bessette JR, Maglente DDT, Kelvin FM et al.: Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small bowel enema and conventional follow-through examination. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 153:741-744
34. Ekberg O, Ekholm S : Radiography in primary tumors of the small bowel. *Acta Radiol Diagn* 1980, 21:79-84
35. Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M et al : Cross-sectional imaging in Crohn disease. *RadioGraphics* 2004, 24:689-702
36. Goldberg HI, Gore RM, Margulis AR et al: Computed tomography in the evaluation of Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol* 1983, 140:277-282
37. Gore RM, Cohen MI, Vogelzang RL et al: Value of computed tomography in the detection of complications of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985, 30:701-709
38. Frick MP, Feinberg SB, Stenlund RR et al: Evaluation of abdominal fistulas with computed body tomography (CT). *Comput Radiol* 1982, 6:17-25
39. Schnur MJ, Weiner SN : The "string sign" on computerized tomography. *Gastrointest Radiol* 1982, 7:43-46
40. Sailer J, Peloschek P, Schober E et al Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 185:1575-1581
41. Pompili GG, Damiani G, Mariani P et al : Computerized tomography in the diagnosis of Crohn disease. *Radiol Med* 1994, 88:44-48
42. Herlinger H : A modified technique for the doublecontrast small bowel enema. *Gastrointest Radiol* 1978, 3:201-220
43. Balthazar EJ : CT of the gastrointestinal tract: principles and interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 1991,156:23-32
44. Levine MS, Drooz AT, Herlinger H : Anular malignancies of the small bowel. *Gastrointest Radiol* 1987, 12:53-58
45. Romano S, De Lutio E, Rollandi GA et al: Multidetector computed tomography enteroclysis (MDCT-E) with neutral enteral and IV contrast enhancement in tumor detection. *Eur Radiol* 2005,15:1178-1183
46. Hulnick DH, Megibow AJ, Balthazar EJ et al : Computed tomography in the evaluation of diverticulitis. *Radiology* 1984,152:491-495
47. Rollandi GA, Curone PF, Biscaldi E et al : Spiral CT of the abdomen after distention of small bowel loops with transparent enema in patient with Crohn's disease. *Abdom Imaging* 1999, 24:544-549
48. Bitterling H, Rock C, Reiser M : Computed tomography in the diagnosis of inflammatory bowel disease methodology of MSCT and clinical results. *Radiologie* 2003, 43:17-25
49. Horton KM, Fishman EK : Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2004, 28:106-116
50. Orjollet-Lecoanet C, Mènard Y, Martins A et al : CT enteroclysis for detection of small bowel tumors. *J Radiol* 2000, 81:618-627
51. Pilleul F, Penigaud M, Milot L et al : Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced Multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006, 241:796-801.
52. Minordi LM, Vecchioli A, Guidi L : Multidetector CT enteroclysis versus barium enteroclysis with methylcellulose in patients with suspected small bowel disease. *Eur Radiol* 2006, 16:1527-1536
53. Gossios KJ, Tsianos EV: Crohn disease: CT findings after treatment. *Abdom Imag* 1997,22:160-163
54. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD et al : Assessment of small bowel Crohn disease: non invasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopyfeasibility study. *Radiology* 2003, 229:275-281
55. Makò EK, Mester AR, Tarjan Z et al : Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2000, 35:168-175
56. La Seta F, Buccellato A, Tese L et al : Multidetector-row CT enteroclysis: indications and clinical applications. *Radiol* 2006, Med 111:141-158
57. Raptopoulos V, Schwartz RK, McNicholas MM et al : Multiplanar helical CT enterography in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997, 169:1545-1550
58. Bender GN, Maglente DD, Kloppel VR et al : CT enteroclysis: a superfluous diagnostic procedure or disease? *AJR Am J Roentgenol* 1999, 172:373-378
59. Turetschek K, Schober E, Wunderbaldinger P et al : Findings at helical CT-enteroclysis in symptomatic patients with Crohn disease: correlation with endoscopic and surgical findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002, 26:448-492
60. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD et al : Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy - Feasibility study. *Radiology* 2003, 229:275-281
61. Mazzeo S, Caramella D, Belcari A et al : Multidetector CT of the small bowel: evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *Radiol Med* 2005, 109:516-526
62. Megibow AJ, Babb JS, Hecht EM et al : Evaluation of bowel distention and bowel wall appearance by using neutral oral contrast agent for multidetector row CT. *Radiology* 2006, 238:87-95
63. G. Lo Re, M. Galia, T.V. Bartolotta, G. Runza, A. Taibbi, R. Lagalla, M. De Maria, M. Midiri. Enteroclisi con TCMD a 40 canali: valutazione dopo somministrazione orale di soluzione isotonica in pazienti affetti da morbo di Crohn *Radiol med* (2007) 112:787-797
64. Balthazar EJ : Evaluation of the small intestine by computed tomography. In: Gourtsoyiannis NC (ed) *Radiological imaging of the small intestine*. 2002. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 87-130
65. Hoeffel C, Crema MD, Belkacem A et al : Multi-Detector Row CT: spectrum of diseases involving the ileocecal area. *RadioGraphics* 2006, 26:1373-1390
66. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG et al : CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *RadioGraphics* 2006 26:641-657
67. Mazzeo S, Caramella D, Belcari A et al : Multidetector CT of the small bowel: evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *Radiol Med* 2005, 109:516-526
68. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, Filigrana E, Poloni G, Bonomo L.: Multidetector CT in small-bowel neoplasms. *Radiol Med*. 2007,112:1013-25

L'impatto della terapia anti-virale sulla storia naturale della cirrosi epatica da HCV: un approccio basato sull'evidenza

Piero L. Almasio, Giuseppe Cabibbo e Daniela Ingrassia

Cattedra di Gastroenterologia. Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica. Università degli Studi di Palermo

Introduzione

Il peso sociale della infezione da virus dell'epatite C (HCV) risulta particolarmente rilevante, costituendo una delle principali cause di epatopatia cronica in tutto il mondo, oltre che per l'elevata tendenza alla cronicizzazione della infezione acuta che porta a lungo termine alla cirrosi e all'epatocarcinoma (1). La storia naturale dell'infezione da HCV è ancora oggi poco definita, poiché l'esordio e il decorso clinico rimangono spesso asintomatici nella maggior parte dei pazienti. Dati raccolti in studi di coorte mostrano che la malattia può persistere per circa un ventennio con relative bassa morbilità e mortalità, così come le varie complicanze (ittero, ascite, sanguinamento da varici esofagee, epatocarcinoma) possono insorgere anche a distanza di trenta, quaranta anni dall'inizio dell'infezione. Va tuttavia ricordato che il decorso può essere più veloce in presenza di determinati cofattori, quali l'elevato consumo alcolico, la steatosi epatica, la sindrome metabolica, il sovraccarico marziale o se associato ad altri virus come l'HBV e l'HIV (2).

Sebbene in assoluto il numero degli pazienti con epatite B sia maggiore rispetto a quelli con epatite C, l'epatopatia a quest'ultima correlata rappresenta la prima causa di indicazione al trapianto epatico. In occidente e negli USA l'HCV è responsabile di circa un terzo dei casi di carcinoma epatocellulare (HCC) mentre in Giappone si osserva un trend in discesa rispetto al decennio scorso (3-5). Pertanto è necessario stabilire idonee strategie di prevenzione primaria contro l'epatite C, e, laddove questa non sia praticabile, cercare di arrestare la progressione verso le complicanze ad essa correlate, prima tra tutte la cirrosi epatica, condizione preneoplastica per l'HCC.

Il virus dell'epatite C (HCV)

L'agente eziologico è un virus ad RNA, appartenente alla famiglia dei Flaviviridae. Si tratta di un piccolo virus con un genoma a RNA a singola elica di 9.6 kb che codifica per una poliproteina di 3010-3033 aminoacidi. La poliproteina viene processata da reazioni catalitiche nel citoplasma delle cellule infettate dando origine ad almeno 10 proteine strutturali e non strutturali. I meccanismi di

replicazione di HCV ed il ruolo delle diverse proteine virali sono stati solo in parte definiti (6,7). L'HCV presenta una discreta eterogeneità genomica che ha permesso di classificare il virus in diversi genotipi e sottotipi. Si riconoscono infatti almeno 6 genotipi principali di HCV (1-6) e alcuni sottotipi (a,b,c) la cui distribuzione geografica varia tra i diversi continenti. Inoltre la loro determinazione ha delle importanti implicazioni cliniche poiché permette di stabilire a priori, seppur con ampia variabilità, la probabilità di risposta alla terapia anti-virale (8,9).

La variabilità, come quello di altri virus ad RNA, è sostanzialmente legata alla proprietà della RNA-polimerasi-RNA-dipendente, l'enzima che assicura la replicazione virale, che non può correggere tutti gli errori che, casualmente, si accumulano durante la replicazione stessa, pertanto si verifica che nello stesso soggetto sia presente una popolazione virale eterogenea costituita da elementi tra loro geneticamente correlati, ma non identici, che assumono la prerogativa di una "quasispecie" virale (10).

Tale modello prevede, infatti, la presenza nello stesso individuo di una popolazione virale costituita in parte da elementi con sequenze genomiche in comune e in parte da un numero elevatissimo di varianti che vengono continuamente generate per cui la presenza, nello stesso soggetto, di molteplici popolazioni virali ha come conseguenza, la selezione e l'emergere di quelle varianti che, meglio adattandosi, potrebbero sfuggire alla sorveglianza immunitaria rendendo agevole la cronicizzazione dell'infezione (11).

Epidemiologia

Nel mondo sono circa 170 milioni i portatori, numero probabilmente sottostimato. Tra gli infetti circa 30 milioni sono affetti da cirrosi e 1-2 milioni per anno le diagnosi di HCC, quinta causa di cancro nel mondo, costituendo il 5,4 % di tutti i casi di cancro nel mondo. Dal punto di vista della diffusione della infezione distinguiamo aree a bassa incidenza (meno di 3 casi per 100.000 maschi, aree ad incidenza intermedia (3-30 casi) e zone ad alta incidenza (oltre 30 casi). L'HCC è particolarmente frequente nell'Asia Orientale, nell'Africa Centrale e Occidentale (circa 21-48 casi

ogni 100.000 maschi). Europa Settentrionale, l'Australia e il Nord America sono aree a bassa incidenza, sebbene venga documentata una crescita dei tassi di incidenza dovuta alla frequente esposizione della popolazione a fattori di rischio ambientali, quali virus epatici ed alcool (12).

Da studi di popolazione possiamo stimare che la prevalenza di infezione da HCV in Italia sia particolarmente alta. In totale sono circa 1.500.000 gli infetti, la maggior parte dei quali con età superiore a 50 anni e residente nelle regioni meridionali. Nei bambini e negli adolescenti la prevalenza di anti-HCV è risultata essere molto bassa (0,4%), mentre, nei donatori di sangue è stato rilevato un tasso del 1,7% (13). In uno studio effettuato nel 2001 in diversi ospedali italiani, l'HCV era responsabile di circa il 53% delle epatopatie croniche (14). In uno studio prospettico condotto su 1.260 pazienti, solo l'HCV era responsabile del 61% dei casi di malattia (15). Negli studi disponibili la prevalenza di HCV RNA è generalmente superiore al 3% nei soggetti nati prima del 1950 ed aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenza; è generalmente maggiore nelle aree Meridionali ed Insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord (16).

Nell'Italia Settentrionale si stima che la prevalenza totale di soggetti con HCV-RNA positivo sia circa del 3%, numero progressivamente crescente con l'età, mentre è considerevolmente più rara tra i giovani, in assenza di storia di tossicodipendenza (17). Tassi di prevalenza maggiori si riscontrano nel Sud Italia, contagio maggiormente imputato all'uso di siringhe multiuso e all'ospedalizzazione (18).

Storia naturale dell'infezione da HCV

La storia naturale dell'infezione cronica da HCV è piuttosto eterogenea, così come lo è la stessa evoluzione in cirrosi. L'analisi di 153 studi pubblicati sul tema (19), mostra l'eterogeneità di tali ricerche. Infatti in studi riguardanti soggetti infetti tramite trasfusione ematica, lo sviluppo di cirrosi è stato riportato nel 24% dei casi (range 11%-37%), nel 7% (4%-10%) in caso di infezione comunitaria, ed infine solo il 4% tra i donatori di sangue (1%-7%). Tuttavia tali stime risentono essenzialmente del tipo di studio condotto, retrospettivo o prospettico, con percentuali inerenti il tasso di evoluzione in cirrosi pari al 42% e al 11%, rispettivamente. È importante, infatti, sottolineare che in studi retrospettivi-prospettivi solo il 2,1% ha sviluppato cirrosi epatica, con un follow-up medio di circa 20 anni. Da ciò si evince come i dati sulla evoluzione in danno epatico avanzato dipenda, principalmente dal tipo di studio effettuato, dall'assetto epidemiologico, nonché dalla presenza di eventuali cofattori.

La causa della eterogeneità di questi studi trova molteplici spiegazioni. Pertanto, al fine di definire la storia naturale della malattia è necessario definire a priori: l'età di infezione, l'esordio della malattia, la necessità di selezionare un determinato gruppo di controllo in soggetti non infetti e di monitorare e verificare l'incidenza di alcuni fattori di rischio (abuso alcolico, coinfezioni, disordini metabolici). Sfortunatamente gli studi disponibili sono essenzialmente retrospettivi e piuttosto eterogenei nella modalità dello studio condotti.

Fattori prognostici di progressione della malattia

L'esordio acuto dell'infezione è generalmente non identificato in circa l'80% dei pazienti, essendo asintomatico nella gran parte

dei casi e spesso talora non descritti eventuali cofattori associati alla progressione del danno epatico (abuso alcolico, obesità, dislipidemia, infezioni) (20). Inoltre sono pochi gli studi condotti con biopsie epatiche seriate, e qualora siano esse state eseguite, non erano menzionate né le caratteristiche dei campioni, né i criteri di valutazione adottati; del resto, risulta pressoché impossibile ottenere tali dati poiché, se da una parte, nessuno desidera intraprendere uno studio prospettico per un periodo di 30-40 anni, dall'altra non è eticamente giustificato l'arruolamento di pazienti in un tale studio, senza somministrare alcun trattamento terapeutico, che al momento si dimostri efficace. Infatti, la terapia antivirale condiziona la progressione del danno epatico, con la conseguente riduzione della mortalità ad essa correlata, anche in stadi di malattia di grado avanzato qualora si ottenga la clearance virale (21).

I dati presenti in letteratura, indicano che il 49-91% dei pazienti con infezione acuta cronicizza, sebbene bisogna sottolineare che la scoperta di una infezione cronica sia, talora, un riscontro accidentale in corso di ipertransaminasemie rilevate ad un controllo bioumorale occasionale o in corso di screening specifico (22,23). Sono stati investigati molti fattori virus ed ospite correlati per capire l'evoluzione della malattia. La biochimica è solo parzialmente indicativa di evoluzione poiché delle alterazioni degli indici di funzionalità epatica sono presenti nel 60-80%, con il restante 20-40% con transaminasi nella norma.

In uno studio su soggetti anti-HCV positivi con transaminasi mantenute sempre nei limiti della norma ed epatite lieve, la biopsia effettuata a cinque anni di distanza non ha mostrato segni di progressione (24). Analizzando i fattori virus-correlati che possano avere un ruolo nella progressione della malattia, il genotipo sembra non correlarsi in tal senso, né con l'evoluzione, sebbene, in una recentissima metaanalisi italiana, il rischio di HCC in pazienti con HCV gt 1b sia stato circa il doppio che in altri genotipi, anche in assenza di cirrosi (25). La carica virale non ha correlazione con l'attività della malattia, sebbene abbia implicazioni sulla risposta alla terapia antivirale, mentre ne accelerano il decorso la presenza di coinfezioni (HBV, HIV) (26,27).

Per quanto concerne, invece, i fattori correlati all'ospite, l'età di infezione (28), il sesso maschile, sono strettamente associati al rischio di fibrosi, così come la presenza di comorbidità quali l'obesità, l'insulino-resistenza, il sovraccarico di ferro, fattori ambientali, la steatoepatite non-alcolica e in ultimo ma non per importanza l'alcool (un consumo superiore a 50 gr al giorno), che indubbiamente riveste il ruolo più rilevante nella evoluzione in cirrosi (29,30). Quest'ultima non ha la stessa incidenza tra i diversi paesi: in Europa e in USA tale percentuale è pari a circa il 15% (range 8-24%), contro il 30-46% in Giappone. Similmente, il tasso di evoluzione in HCC è tra lo 0,7-1,3% nei paesi occidentali, mentre in Estremo Oriente e in Giappone è del 10-19%. Come dato di fatto, le più importanti informazioni vengono da studi condotti su infezioni acquisite tramite trasfusioni o iniezioni con immunoglobuline contaminate. In realtà avrebbero più rilevanza gli studi su infezioni acquisite in comunità, ma l'assenza di dati sull'esordio della malattia rende difficile desumere la corretta cronologia degli eventi (31,32).

Studi a lungo termine in pazienti con infezione acquisita tramite trasfusione indicano che la guarigione dalla malattia si ha nel 12-26% dei casi, l'evoluzione in epatite cronica nel 40-73% dei casi, in cirrosi nel 15-23% dei casi, ed infine la mortalità ad essi correlata è del 4% (3-7%) in un follow-up di circa 25 anni. In questi pazienti l'intervallo di tempo tra l'infezione e l'insorgenza di epatite cronica, cirrosi ed HCC è compreso tra 10, 20 e 30

anni, rispettivamente (30). Un altro dato interessante è stato descritto da due studi effettuati su donne infettate accidentalmente diversi anni prima con Ig-antiD infette con HCV: il primo studio, su 376 donne irlandesi, ha dimostrato che dopo 17 anni, molte di esse avevano una lieve o moderata epatite e solo il 2-4% aveva la cirrosi (33). Nel secondo studio, su 1980 donne tedesche infettate, a 25 anni dall'esposizione ad Ig contaminate, la guarigione si è avuta nel 49% dei casi, più spesso in pazienti itteriche che anitteriche (66 vs 46%, $p < 0,001$), l'evoluzione in epatite cronica nel 51% dei casi, fibrosi epatica nel 4,4% dei casi, in cirrosi nel 1,3% dei casi, l'HCC nello 0,1%, infine la mortalità epato-correlata in 10 pazienti (0,35%) (34).

La causa di queste differenti evoluzioni è poco chiara. Pazienti con cirrosi compensata HCV-correlata, potrebbero essere asintomatici ed avere una normale qualità della vita per molti anni, sebbene alcuni dati abbiamo mostrato morbilità e mortalità nel primo decennio dalla diagnosi di cirrosi compensata, correlata alle diverse complicanze prima delle quali l'HCC. In Europa, a 5 anni, il rischio di evoluzione in scompenso epatico, HCC e morte in pazienti cirrotici può essere valutato nel 18%, 7% e 9%. Le probabilità di sopravvivenza in cirrosi compensata a 3, 5 e 10 anni sono del 96%, 91% e 79%, rispettivamente, che però si dimezzano dopo un primo episodio di scompenso (35).

L'istologia epatica è il migliore indicatore della malattia e del suo staging: lo score per la fibrosi è probabilmente il più importante marker di progressione della malattia, tuttavia ultimamente si è cercato di impiegare altri marcatori indiretti di fibrosi, come GGT, PT, l'albumina e il dosaggio della bilirubina, la cui validità è ancora controversa. Bisogna sottolineare che dopo 20-30 anni di infezione, la probabilità di progressione in cirrosi è piuttosto variabile, compreso tra il 4 e il 42%, con percentuali maggiori in studi retrospettivi su infezioni contratte tramite trasfusioni, ed inoltre il tasso di mortalità è inferiore al 15% in tutti gli studi.

Quindi, sebbene la storia naturale dell'infezione sia ancora piuttosto poco chiara, ci sono alcuni dati evidenti:

- 1) l'infezione può persistere anche per un ventennio con limitata mortalità e morbilità, manifestandosi le prime complicanze a circa 30-40 anni dall'infezione
- 2) che la progressione è piuttosto variabile nel tempo, sebbene alcuni fattori, il più importante dei quali è l'elevato consumo alcolico, possano costituire un fattore addizionale nella evoluzione
- 3) al giorno d'oggi, la qualità e/o la quantità della vita è decisamente ridotta in un piccolo gruppo, non superiore al 15% di tutti i pazienti infettati.

Ruolo dell'infezione da HCV nella cancerogenesi

Poco chiari sono gli studi presenti in letteratura sulle tappe che dalla infezione portano all'HCC; non è stato ancora possibile correlare specifiche variazioni nel pattern genico con l'insorgenza dell'HCC. L'HCV, come ricordato prima, ha un ciclo citoplasmatico non integrandosi nel genoma dell'ospite (37). L'epatocarcinogenesi, inoltre, vede coinvolti molteplici meccanismi indiretti caratterizzati dalle interazioni tra infiammazione cronica, steatosi, fibrosi, stress ossidativo e le conseguenze patologiche ad esse associate, associato, inoltre, all'azione pro-oncogenica diretta esplicata dalle stesse proteine virus-specifiche (NS3, NS4B, NS5B), le quali interferendo con l'immunità innata favoriscono la persistenza e l'infiammazione, alterando, ancora, il meccanismo di trasduzione

del segnale, l'apoptosi e la stessa fisiologia della membrana favorendo in tal modo lo stress ossidativo, l'instabilità genomica fino alla vera trasformazione maligna epatocitaria (38). Pertanto, l'ipotesi maggiormente avvalorata indica che il meccanismo di epatocarcinogenesi, sia correlato all'azione sinergica tra l'infiammazione cronica e il ruolo di proteine intrinseche al virus stesso. Fattori pro-oncogeni sono la steatosi, l'IR e lo stress ossidativo, elementi intrinsecamente e reciprocamente associati.

Terapia della malattia da HCV

La terapia dell'HCV ha subito una notevole evoluzione negli ultimi 20 anni. Il primo trattamento terapeutico perpetrato con tale finalità risale alla fine degli anni 80 (Hoofnagle 1986); in esso si riscontra l'esclusiva somministrazione dell'IFN, molecola sin da allora individuata come la più indicata nel trattamento della patologia e per oltre un decennio protagonista indiscusso. Tuttavia studi di follow-up ne hanno ben presto dimostrato la modesta efficacia, ottenendo l'eliminazione del virus a lunga termine solo nel 10-20% dei pazienti trattati, efficacia ostacolata non solo dalla presenza di fattori legati al virus (quali genotipo, carica virale, presenza di fibrosi epatica) ma anche inerenti al tipo di pazienti trattati (presenza di infezioni con HBV/HIV, consumo alcolico, depressione immunitaria) (39); da qui la conseguente necessità di ottimizzare lo schema terapeutico utilizzando nuove molecole, quali Ribavirina, e perfezionando quella già esistente, come nel caso dell'IFN peghilato. Infatti, allo stato attuale, la terapia combinata con Peg-IFN e RBV è raccomandata dal NIH nel management dell'epatite cronica HCV-correlata, ottenendo una risposta a lungo termine in oltre il 50% dei pazienti trattati, una migliore risposta verso genotipi più resistenti, anche in presenza di stadi fibrotici avanzati.

L'assenza dell'HCV-RNA a 6 mesi dalla sospensione della terapia, convenzionalmente definita Risposta Virologica Sostenuta (RVS), viene considerato l'esito richiesto al trattamento, poiché studi di follow-up hanno ampiamente dimostrato che tra il 97-100% dei pazienti eradica stabilmente l'infezione. Studi ancora più recenti hanno dimostrato che la RVS è associata, inoltre, ad un miglioramento della fibrosi e della cirrosi con conseguente ridotta incidenza dell'HCC stesso (40). Il tasso di risposta virologica sostenuta è di circa il 90% in pazienti con gt 2 e 3, con bassa carica virale, contro il 50% nei pazienti con gt 1 e alta carica virale; se, ad esse, si associa anche la presenza di cirrosi il tasso di risposta è ancora più basso, ma non elimina la possibilità di una buona risposta. Ciononostante rimangono ancora dei problemi aperti quali il trattamento dei pazienti non-responder, la necessità di ridurre la durata del trattamento e con esso gli effetti collaterali; i costi, l'esigenza di migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza dei pazienti. Il raggiungimento di questi obiettivi si è concretizzato attraverso l'ottimizzazione del trattamento, ovvero l'identificazione dei fattori predittivi di risposta pre-terapia la cui modifica può incrementare i tassi di risposta, la scelta del timing e della schedula terapeutica, insieme alla gestione degli effetti collaterali, con la finalità di aumentare la compliance dei pazienti trattati. Accanto alla RVS, si parla da alcuni anni della "Risposta Virologica Rapida" (RVR), ovvero la negavitizzazione dell'HCV-RNA a 4 settimane di trattamento e della EVR, negavitizzazione a 12 settimane, la cui presenza viene considerato un fattore predittivo dell'efficacia del trattamento.

Negli ultimi anni, inoltre, sono in fase di studio una nuova tipologia di farmaci, i cosiddetti STAT-C (Specifically Targeted antiviral therapy for HCV), diretti contro determinate componenti

Tabella 1. Incidenza di cirrosi in pazienti con e senza Risposta Virologica Sostenuta (RVS) dopo terapia antivirale. IFN-a: Interferone alfa ricombinante; Peg-IFN: Interferone Peghilato; RBV: Ribavirina.

Autore	Anno	Terapia	Pazienti trattati	Follow-up (anni)	Evoluzione in cirrosi in pazienti con RVS	Evoluzione in cirrosi in pazienti senza RVS
Marcellin (41)	1997	IFN-a	450	1-7.6	0/75	-
Sata (42)	1997	IFN-a	63	0.6-3.8	0/25	9/38 (23,7%)
Lau (43)	1998	IFN-a	10	10-13	0/5	2/5 (40,0%)
Cammà (44)	1998	IFN_a	62	0,7-9	0/62	5/360(1,3%)
Ajello (45)	1999	IFN-a	31	10	1/10 (10,0%)	-
Morisco (46)	1999	IFN-a	191	4	0/39	12/115 (10,4%)
Giannini (47)	2001	IFN-a	36	1-6	0/15	3/21 (14,3%)
Shindo (48)	2001	IFN	250	8-11	0/67	62/183 (33,9%)
Gallego (49)	2001	IFN	79	4	0/11	33/87 (37,9%)
Swain (50)	2004	Peg-IFN/RBV	997	8	0/989	8/997 (0,8%)
Veldt (51)	2004	IFN	343	1.6	6/110 (5,5%)	3/15 (20,0%)
Ciancio (52)	2006	IFN	97	7	0/83	3/86 (3,5%)
Chavalitdhamrong (53)	2006	IFN	-	3	0/171	27/171 (15,8%)
					7/1.660 (0,4%)	162/2.078 (7,8%)

virali, i quali negli studi effettuati, hanno dimostrato una maggiore efficacia antivirale e in termini di tollerabilità, da associare agli attuali trattamenti standard, al fine ottimizzarne la risposta e ridurre gli effetti collaterali che spesso inficiano la prosecuzione stessa della terapia.

Impatto della terapia sulla progressione di malattia, sullo sviluppo dell'epatocarcinoma e sulla mortalità

Il rischio di progressione in cirrosi dipende dallo staging (grado di fibrosi) e dal grading (grado di infiammazione e necrosi) osservati ai primi riscontri istologici. Il metodo ideale per verificare, a breve termine, il beneficio della clearance virale con la terapia antivirale, è il confronto dell'attività istologica e dello stadio di fibrosi, tra biopsie effettuate prima e a 0-2 anni la fine del trattamento (36). Sebbene sia stato dimostrato un miglioramento nell'attività necro-infiammatoria, meno incoraggiante si è invece dimostrato la riduzione della fibrosi.

Per meglio definire il beneficio della terapia antivirale a lungo termine, dobbiamo considerare la probabilità di progressione in cirrosi dei pazienti trattati. Una volta ottenuta la RVS la progressione istologica è poco comune (7/1.660 pazienti, 0,4%), mentre in pazienti recidivanti o non-responder alla terapia, l'evoluzione in cirrosi in un periodo compreso tra 1 e 13 anni è molto più frequente (162/2.078 pazienti, 7,7%) (Tabella 1).

È tuttavia, necessario sottolineare che tre importanti fattori possono inficiare in parte la corretta interpretazione dei dati:

- L'eterogeneo monitoraggio della diagnosi ("inception bias") e i criteri per la diagnosi di cirrosi
- La variabilità dei criteri per diagnosticare la comparsa della cirrosi durante il follow-up (sottostimata in assenza di biopsie ripetute)
- Considerevoli differenze cliniche e virologiche tra i pazienti all'esordio.

Sono pochi gli studi che hanno seguito prospettivamente per periodi prolungati di tempo pazienti trattati e non con lo scopo di delineare la potenziale riduzione della insorgenza del tumore epatico ottenuta con la terapia antivirale. La maggior parte di essi sono retrospettivi e solo una parte di essi arruolava solo pazienti cirrotici. Il tasso di incidenza totale dell'HCC in pazienti con e senza RVS è rispettivamente del 4,1 e 9,3% (Tabella 2). L'incidenza cumulativa di mortalità epato-correlata in un follow-up compreso tra 0,3 e 11 anni in pazienti con RVS era dello 0,5% con una riduzione del rischio relativo di mortalità epatocorrelata del 4,5%.

Conclusioni

Da questa revisione della letteratura circa l'impatto della terapia antivirale, incentrata sulla dicotomia tra pazienti con RVS e pazienti non inquadrabili in tale categoria, si è potuto evincere che la terapia antivirale ha modificato positivamente il naturale decorso della epatite cronica HCV-correlata. Infatti la mancata eradicazione dell'HCV-RNA dopo trattamento ha un impatto non indifferente sull'evoluzione della epatopatia e sulla evoluzione della stessa, con un notevole incremento dei tassi di evoluzione della cirrosi, di sviluppo dell'epatocarcinoma e della mortalità. Per oltre un decennio si sono testate le proprietà terapeutiche dell'Interferone, ma la ricerca scientifica si è vista costretta ad ampliare e fornire molecole alternative al fine di migliorare i risultati ottenuti, ponendo maggiore attenzione sui fattori che ne hanno in parte ostacolato l'efficacia. Al giorno d'oggi, le principali linee guida sul trattamento dell'epatite HCV-correlata raccomandano la terapia combinata con PEG-IFN e Ribavirina, anche per classi di pazienti con epatopatia più avanzata. Gli orientamenti futuri si stanno indirizzando sul perfezionamento delle molecole già in uso, quali la Ribavirina, come precedentemente avvenuto con l'Interferone e sulla profilassi vaccinale.

Tabella 2. Incidenza dell'epatocarcinoma (HCC) in pazienti con e senza Risposta Virologica Sostenuta (RVR) dopo terapia antivirale.

Autore	Anno	Pazienti trattati	Follow-up (anni)	Pazienti con cirrosi e RVS	Pazienti con cirrosi senza RVS	Tassi di HCC in pazienti con RVS	Tassi di HCC in pazienti senza RVS
Mazzella (54)	1996	193	1-6,4	tutti	tutti	0/39	5/154 (3,3%)
Fattovich (55)	1997	193	0,6-7,7	tutti	5/38 (13,2%)	0/14	7/179 (3,9%)
Sata (56)	1997	63	0,6-3,8	0/25	-	0/25	6/38 (15,8%)
Miyajima (57)	1998	2.123	-	-	29/709 (4,1%)	0/63	12/150 (8,0%)
Kasahara (58)	1997	1.022	1-7	5/313 (1,6%)	-	5/313 (1,6%)	41/709 (5,7%)
Tanaka (59)	1998	55	3,3	-	2/5 (20%)	0/8	10/47 (21%)
Lau (43)	1998	10	10-13	0/5	145/348 (41,7%)	0/5	1/5 (20,0%)
Cammà (44)	1998	410	5	8/62 (12,9%)	-	0/62	9/348 (2,6%)
Imai (60)	1998	419	0,2-5	-	168/1.568 (10,7%)	1/151 (0,6%)	27/268 (10,0%)
Yoshida (61)	1999	2.400	4,3	53/789 (6,7%)	320/832 (38,5%)	110/789 (14%)	76/1568(4,8%)
Okanoue (62)	1999	1.148	1-7	63/316 (19,9%)	9/21 (42,9%)	3/316 (0,9%)	49/832 (5,8%)
Ajello (45)	1999	31	10	1/10 (10,0%)	tutti	0/10	5/21 (23,8%)
Bernardinello (63)	1999	38	5	tutti	-	0/6	2/32 (6,2%)
Aizawa (64)	2000	42	8,2	-	-	1/11 (9,1%)	6/31 (19%)
Yabuuchi (65)	2000	419	5	36/126 (28,6%)	109/293 (37,2%)	2/126 (1,5%)	43/293 (14,7%)
Tanaka (66)	2000	594	4,7	-	-	3/175 (1,7%)	30/419 (7,1%)
Toyoda (67)	2000	1.277	10	2/67 (3,0%)	-	8/363 (2,2%)	54/727 (7,4%)
Bruno (68)	2001	235	8,5	10/47 (21,3%)	-	1/43 (2,3%)	15/184 (8,2%)
Nishiguchi (69)	2001	45	4,4-12	-	tutti	2/15 (13,3%)	10/30 (33,3%)
Gramenzi (70)	2001	72	5	tutti	3/21 (14,3%)	0/7	6/65 (9,2%)
Giannini (71)	2001	36	1-6	0/15	-	0/15	2/21 (9,5%)
Ikeda (72)	2001	113	0-24,5	-	0	3/23 (13,1%)	29/90 (32,2%)
Shindo (73)	2001	250	8-11	0	-	2/67 (3,0%)	32/183 (17,5%)
Coverdale (74)	2003	343	9	-	-	1/50 (2,0%)	23/293 (7,8%)
Nomura (75)	2003	12	3	-	-	0/4	0/8
Kashiwagi (76)	2003	351	3-8,3	-	-	1/66 (1,5%)	16/194 (8,2%)
Yoshida (77)	2004	2.392	6,7-7,4	54/836 (6,5%)	167/1.556 (10,7%)	27/836 (3,2%)	214/1.556 (13,7%)
Tsuda (78)	2004	75	4,4-12	2/38 (5,3%)	2/27 (7,4%)	4/38 (10,5%)	(13,7%)
Veldt (51)	2004	343	5	15/286(5,2%)	11/50 (22,0%)	0/286	0/37
Makiyama (79)	2004	3.626	5,8	27/1.197(2,3%)	891/2.429 (36,7%)	27/1.197 (2,3%)	3/50 (6,0%)
Shiratori (80)	2005	271	6,8	tutti	11/64 (17,2)	(2,6%)	213/2.429 (8,8%)
Imazeki (81)	2005	355	5,7-12	11/116 (9,5%)	tutti	11/64 (17,2)	73/207 (35,3%)
Moriyama (82)	2005	269	6-14	-	35/239 (14,6%)	4/116 (3%)	45/239 (18,8%)
Hung (83)	2006	132	1-5,2	tutti	-	4/89 (18,2%)	18/180 (10,0%)
Kim (84)	2006	138	1-8	-	tutti	5/73 (6,8%)	11/59 (18,6%)
Kobayashi (85)	2006	1.124	1,4-4,3	6/373(8,2%)	-	0/57	3/81 (3,7%)
						13/360 (3,6%)	61/751 (8,1%)
		20.723		760/4.621 (16,4%)	2.592/8.891 (29,2%)	238/5.882 (4,1%)	1.157/12.433 (9,3%)

Bibliografia

1. Marcellin P. Hepatitis C: clinical spectrum of the disease. *J Hepatology* 1999;31suppl 1:9-16.
2. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver International* 2009;29 Issue s1:89-99.
3. Armstrong GL, Wasley A, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C in US, 1999 through 2002. *Ann Int Med* 2006;144:705-14.
4. Kim WR. Mortality and hospital utilization for HCC in the US. *Gastroenterology* 2005;129:486-93.
5. Tanaka K. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predict regional pattern of HCC mortality *Gastroenterology* 2006;103:703-14.
6. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. *Flaviviridae: the virus*

Tabella 3. Tassi di mortalità in pazienti con e senza Risposta Virologica Sostenuta (RVR) dopo terapia antivirale.

Autore	Anno	Follow-up (anni)	Pazienti con RVS	Pazienti con cirrosi e RVS	Pazienti senza RVS	Pazienti con cirrosi senza RVS	Mortalità tra i pazienti con RVS	Mortalità tra i pazienti senza RVS
				8/62 (12,9%)		145/348 (41,7%)		
Cammà (44)	1998	5	62	-	348	-	0/62	8/348 (2,3%)
Tanaka (66)	2000	4,7	175	-	165	-	0/175	10/419 (2,4%)
Gallego (49)	2001	8	11	10/47 (21,3%)	68	71/81 (87,6%)	0/11	3/68 (4,4%)
Bruno (68)	2001	8,5	47	7/72 (9,7%)	188	-	0/47	12/71 (16,9%)
Gramenzi (70)	2001	5	7	0	65	-	0/7	1/16 (6,2%)
Giannini (71)	2001	7	15	53/817 (6,4%)	21	53/817 (6,5%)	0/15	1/21 (4,8%)
Yoshida (86)	2002	5,6	817	-	1.613	-	2/817 (0,2%)	33/1.613 (2,1%)
Kumar (87)	2002	0,3-3	8	-	17	-	0/8	2/17 (11,8%)
Coverdale (74)	2003	9	50	227/836	293	548/1.556	1/50 (2,0%)	24/32 (75,0%)
Yoshida (88)	2004	6,7-7,4	836	(27,1%)	1.556	(35,2%)	7/836 (0,8%)	67/1.556 (4,3%)
Kasahara (89)	2004	4,6-8,6	738	211/738	1.930	829/1.930	1/738 (0,13%)	68/1.930 (3,5%)
Imai (90)	2004	5,7	161	(28,6%)	484	(43,0%)	1/161 (0,6%)	28/484 (5,7%)
Veldt (51)	2004	5	286	9/161 (5,5%)	50	34/484 (7,0%)	6/286 (2,1%)	3/50 (6,0%)
Shiratori (80)	2005	6,8	64	15/286 (5,2%)	207	11/50 (22,0%)	0/64	32/207 (15,5%)
Akamatsu (91)	2006	11	15	-	176	-	1/15 (6,7%)	53/176 (30,1%)
				-		-		
			3,292	540/3.019 (17,9%)	7,181	1.691/5.226 (32,4%)	18/3.292 (0,5%)	344/7.181 (4,8%)

ses and their replication. In: Knipe DM, Howlwy PM, editors. Field virology, 5th ed Philadelphia; Lippincott-Raven publishers: 2007.

- Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992;66:3225-36.
- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Hepatology* 1999;31:54-60.
- Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 1999;31:65-70.
- Domingo E, Martinez-Salas E, Sobrino F et al. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance – a review. *Gene* 1985; 40: 1-8.
- De Francesco R. Molecular virology of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31:47-53.
- Bosch FX, Ribes J, Cleris R. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Disease* 2005; 9:191-211.
- Romanò L, Azara A, Chiamonte M, et al. Low prevalence of Anti-HCV antibody among Italian Children. *Infection* 1994;22:350-2.
- Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, et al. The aetiology of chronic hepatitis in Italy: result from a multicenter national study. *Dig Liver Dis*, 2004,36:829-33.
- Ascione A, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Presented at IIIrd International Congress on Treatment of Chronic Viral Hepatitis, Napoli, 8–11 October 2003.
- The Scirocco Study Group for Liver Disease .aetiology of the incident cases of chronic liver diseases and cirrhosis in Campania: preliminary result of a multicenter survey. *Dig Liver Dis* 2005;37:A64.
- Bellentani S., Pozzatto G., Saccoccio G. Clinical course and risk factor of Hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from Dyonisos study. *Gut* 1999;44:874-80.
- Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: future evidence for iatrogenic transmission. *J Med. Virol* 2002;7:339-44.
- Freeman AJ, DJ, Law MG, Thorpe, et al. Estimating progression to cirrhosis, in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2001;34:809-16.
- Koretz RL, Abbey H., Coleman E. et al. Non A-non B posttransfusion hepatitis: looking back in the second decade. *Ann Int Med* 1993;119:110-5.
- Bruno S., Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
- Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. Global Burden Of Hepatitis C Working Group. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:20-9.
- Villano SA, Vlahov D. Persistence of viremia and the importance of long term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-14.
- Persico M, Persico E. Natural history of hepatitis C virus carrier with persistently normal ALT levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-4.

25. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142-54.
26. Pontisso P, Benvegnù L., Gerotto M., Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antivir Ther* 1998;3; 137-42.
27. Sterling RK., Sulkowski MS., hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2004, 24 Suppl 2; 61-8.
28. Bellentani S and Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population : lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001; 35; 531-7.
29. Peters MG, and Terrault., Alcohol use and Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 Suppl 1: S220-5.
30. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of HCV infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38;257-65.
31. Seef LB, Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36; Suppl 1;S35-46.
32. Tremolada F and Cassarin C. Long term follow-up of non A-non B (type C) post-trasfusion hepatitis. *J Hepatology* 1992; 16; 273-81.
33. Kenny -Walsh E., Clinical outcome after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin. *New Engl J Med* 1999; 340; 1228-33.
34. Wiese M., Grungreiff K., Guthoff W., East German Hepatitis C study group. Outcome in a hepatitis C single outbreak in Germany – a 25 years multicenter study. *J Hepatology* 2005; 43; 590-8.
35. Benvegnù L., Gios M, Natural history of compensated viral cirrosi: a prospective study on the incidence of hierarchy of mayor complications. *Gut* 2004;53;744-9 .
36. D'Amico G, Garcia Taso G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicator of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepat* 2006; 44; 217-31.
37. Moradpour D., Penin F., Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5; 453-63.
38. Bartosch B., Thimme R., Hepatitis C virus—induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51; 810-20.
39. Giannini E, Fasoli A, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Ceppa P, et al. Long-term follow up of chronic hepatitis C patients after alpha-interferon treatment: a functional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:399-405.
40. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:1-8.
41. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to a-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
42. Sata M, Ide T, Akiyoshi F, et al. Effects of interferon alpha 2a on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis without cirrhosis. *Hepatitis Treatment Study Group. Kurume Med J* 1997;44:171-7.
43. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, et al. 10-year follow-up after interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1121-7.
44. Cammà C, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:531-7
45. Ajello A, Freni MA, Spadaro A, et al. Ten years follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2447-50.
46. Morisco F, Tuccillo C, Iasevoli P, et al. Chronic hepatitis C long-term responders to human leukocyte interferon-alpha therapy: persistence of a sustained biochemical and virological response during 5 years of surveillance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:399-403.
47. Giannini E, Fasoli A, Botta F, et al. Long-term follow up of chronic hepatitis C patients after alpha-interferon treatment: a functional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:399-405.
48. Shindo M, Hamada K, Oda K, et al. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-302.
49. Gallego A, Torras X, Sancho-Poch FJ, et al. Long term follow-up of patient with chronic hepatitis C after IFN therapy. *J Hepatol* 2001;34 (Suppl 1):S234.
50. Swain M, Lai MY, Shiffman ML, et al. Durability of sustained virological response (SVR) after treatment with peginterferon alfa 2A (40 kD) (PEGASYS) alone or in combination with ribavirin (Copegus): results of an ongoing long-term follow-up study. *Hepatology* 2004;40 (Suppl 1): 400A.
51. Veldt BJ, Saracco G, Cammà C, et al. Long-term clinical outcomes of chronic hepatitis C with sustained virological response to IFN monotherapy. *Gut* 2004;53;1504-8.
52. Ciancio A, Smedile A, Giordanino C, et al., Long-term follow-up of previous HCV positive nonresponders to IFN monotherapy successful treated with combination therapy: are they really cured? *Am J of Gastroenterology* 2006; 101; 1811-6.
53. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5532-5.
54. Mazzella G, Accogli E, Sottili S. Alpha Interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in Hcvrelated liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24;141-7.
55. Fattovich G, Giustina G, Degos F. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *J Hepatol*. 1997;27:201-5.
56. Sata M, Ide T, Akiyoshi F, et al. Effects of interferon alpha 2a on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis without cirrhosis. *Hepatitis Treatment Study Group. Kurume Med J*. 1997;44:171-7.
57. Miyajima I, Sata M, Kumashiro R, et al. The incidence of HCC in patient with chronic HCV after IFN treatment. *Oncol Rep* 1998;5:201-4.
58. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology* 1998;27:1394-402.
59. Tanaka H, Hiroata T. Relationship of HCV genotypes and viremia levels with development of HCC among Japanese. *Fukuoka Igaku Zaasshi* 1998;89;238-48

60. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.
61. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for HCC: national surveillance program of cirrhotic and non cirrhotic patient with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Int Med* 1999;131:174-81.
62. Okanoue T, Itoh Y, Minami S, Interferon therapy lowers the vrate of progression to hepatocellular carcinom a in chronic hepatitis C but not significantintly in an adavanced stage; a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999;30:653-9.
63. Bernardinello E, Cavalletto L, Chemello L, et al. Long-term outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *TVVH Study Group Hepatogastroenterology* 1999; 46; 3216-22.
64. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Analysis of factors affecting the appearance of HCC in patient with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000;89;53-9.
65. Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al. Long-term responders without eradication of epatiti C virus after alpha-interferon therapy : characteritazion of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000;20:290-5.
66. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. effect of IFN therapy on the incidence of HCC and mortalità of pazient with chronic HCV: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000;87:741-9.
67. Toyoda H, Kumada T, Tokuda A, et al. Long term follow-up of sustained responders to IFN-therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000;7:414-9.
68. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepèatitis C. *J Hepatol* 2001;34:748-55.
69. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-7
70. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related chirrosiis. *Gut* 2001;48;843-8.
71. Giannini E, Fasoli A, Botta F, et al. Long-term follow up of chronic hepatitis C patients after alpha-interferon treatment: a functional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:399-405.
72. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long term therapy for 1 year or longer reduces the HCC raatesin patients with liver chirrosiis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroentol Hepatol* 2001;16:406-15.
73. Shindo M, Hamada K, Oda K, et al. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-302.
74. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9 year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:636-44.
75. Nomura H, Tanimoto H, Sou S, et al. Pilot study of prolonged IFN- alpha in retreatment in chronic hepatitis C patients with genotype 1b. *Hepatol Res* 2003;27; 266-71
76. Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N, et al. A prospective comparison of the effect of IFN-alpha and IFN-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of HCC development *J Infect Chemother* 2003;9:333-40
77. Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in HCC prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004;53;425-30.
78. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, et al. Long term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successfull IFN therapy. *J Med Virol* 2004;74;406-13.
79. Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, et al. Characteristic of patients wuth chronic hepatitis C who develop HCC after a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 2004;101;1616-22.
80. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced HCC development improved survival. *Ann Int Med* 2005;142:105-14.
81. Imazeki F, Fukai K, Yokousha O, et al. Lower incidence of hepatic failure than HCC in Japanese patients with chronic Hepatitis C. *Liver Int* 2005;25;772-8.
82. Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, et al. Decreased risk of HCC in patients with chronic hepatitis C whose serum ALT became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy. *Liver Int* 2005;25;85-90.
83. Hung CH, Lee CM, Lu SN, et al. Long term effect of IFN-alpha plus ribavirin therapy on incidence of HCC in patients with hepatitis C liver-cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006; 13;409-13.
84. Kim J, Han K, Lee KS, et al. Efficacy of long term follow-up of combination therapy with IFN-a and ribavirina for chronic hepatitis C in Korea. *Yonsei Med J* 2006;6;793-8
85. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, I et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007;27:186-91.
86. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expentancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;123;483-91.
87. Kumar R., Kumar S., Chander B. et al., Antiviral therapy in advanced chronic liver disease due to hepatitis C infection: Pilot study. *J Gastroentol Hepatolog* 2005;20:527-35.
88. Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004;53:425-30.
89. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological response by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 2004;11:148-56.
90. Imai Y, Kasahara A, Tanaka H et al. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 2004;39:1069-77.
91. Akamatsu M, Shiina S, Yoshida H, et al. Sustained viral response prolonged survival of patients with C-viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006;36:336-42.

Valutazione di un modello applicativo per lo screening del carcinoma colon-rettale nella Provincia di Palermo

Claudio Costantino*, Giuseppe Calamusa*, Rosanna Cusimano**, Rosalba Amodio**,
Giuseppa Rudisi**, Francesco Vitale*

* Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva – Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo.

** Registro Tumori della Provincia di Palermo – Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute “G. D’Alessandro”, sezione di Igiene, Università degli Studi di Palermo.

Introduzione

L’**International Agency for Research on Cancer (IARC)** ha stimato che nel 2002 il carcinoma colon rettale (CCR) ha rappresentato nel mondo il 12,6% di tutti i tumori diagnosticati nel sesso maschile e il 13,4% nel sesso femminile. Nel mondo il CCR è il quarto tumore più frequente, oltre che la quarta causa di morte per neoplasia maligna in entrambi i sessi. Inoltre è la **seconda causa di mortalità** in Europa e Stati Uniti, essendo molto più diffuso nei Paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo [1].

Negli ultimi anni in Italia si è assistito, in entrambi i sessi, ad un **significativo aumento dell’incidenza del CCR**, a cui ha corrisposto una lieve ma significativa **riduzione della mortalità** e, soprattutto, un **incremento** dei tassi di **sopravvivenza**, fenomeno determinato da una maggiore tempestività nella diagnosi ed una maggiore efficacia nei trattamenti chirurgici e post-chirurgici [2- 4].

In campo oncologico l’individuazione precoce di un tumore può radicalmente cambiare la storia naturale della malattia. Per quanto concerne il CCR, le linee guida 2008 dell’American Cancer Society raccomandano l’esecuzione del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT), con metodica immunochimica, a cadenza annuale nella classe d’età compresa tra i 50 e i 74 anni e la colonscopia ottica ogni 10 anni a partire dai 50 anni d’età [5].

In Italia gli screening oncologici sono oggetto di una serie di provvedimenti legislativi di programmazione sanitaria. Infatti, lo screening del carcinoma CCR è stato inserito tra i **Livelli essenziali di assistenza (Lea)**, con il Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 29 Novembre 2001. Inoltre, la **legge 138 del 26 Maggio 2004 art. 2 bis** (“**Interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica**”) e il **Piano della prevenzione 2005-2007**, seguito dall’accordo Stato-Regioni del 23 Marzo 2005, prevedono la diffusione dei programmi di screening di popolazione e l’impegno a colmare gli squilibri della loro offerta tra le diverse Regioni Italiane. Il **Piano Screening 2007-2009**, approvato con il Decreto Ministeriale dell’8 Giugno 2007, definisce modalità e criteri per il superamento delle criticità nell’attuazione dei programmi di screening in particolare nelle Regioni meridionali e insulari [6].

Tuttavia, pur incontrando difficoltà nello sviluppo “*ab initio*” di un piano regionale unificato di screening colon rettale, al 31.12.2006 i programmi attivi erano in Toscana, Emilia-Romagna, Veneto, Piemonte, Campania, Lombardia, Valle D’Aosta e Basilicata [7]. Secondo i dati del settimo rapporto dell’Osservatorio Nazionale Screening (ONS), la maggioranza dei programmi, sulla scia delle indicazioni statunitensi, si basa sull’esecuzione del FOBT immunochimico a cadenza biennale, nella classe d’età 50-70 anni, seguito dalla colonscopia in caso di positività allo stesso. Lo stesso rapporto riporta che circa la metà delle Regioni Italiane non è ancora in grado di garantire alla popolazione un programma organizzato di screening colonrettale, e tra queste la Sicilia è la Regione più estesa territorialmente e più popolata [8].

L’obiettivo di questo lavoro è quello di applicare un modello operativo di screening per il CCR alla popolazione residente a Palermo e provincia, basandosi sia sui dati di efficacia media ottenuti nei programmi analoghi realizzati in altre Regioni Italiane, che su quanto riportato in letteratura, ipotizzando, inoltre, il carico lavorativo ed economico dei primi due anni di attività.

Materiali e metodi

Ambito territoriale di applicazione del modello e strutture sanitarie

La provincia di Palermo si estende su una superficie di 4.992 km², è costituita da 82 comuni ed è suddivisa in 10 distretti. Al 31.12.2006, la popolazione residente era pari 1.241.241 abitanti con la classe d’età tra i 50 e i 69 anni comprendente 269.368 unità, di cui 150.553 residenti nel Comune di Palermo [9]. I dati epidemiologici locali relativi alla patologia neoplastica sono stati rilevati dal Registro Tumori della Provincia di Palermo, operativo dal 2004 presso la sezione di Igiene del Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute “G. D’Alessandro” dell’Università degli Studi di Palermo.

A Palermo e provincia sono individuabili 325 farmacie distribuite piuttosto uniformemente sul territorio, di cui 177 nel comune di Palermo, e 148 nei paesi della provincia [10]. Nel 2006, in base ai dati dell’Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia, risultano operativi sul territorio della Provincia di Palermo 20 centri (tra Aziende

Ospedalieri, Presidi Ospedalieri e case di cura accreditate) in grado di effettuare pancolonscopia a carattere diagnostico ed interventistico (di cui 15 a Palermo e 5 in Provincia) e 22 UU.OO. di Chirurgia generale ed oncologica, in cui è stato effettuato almeno un intervento chirurgico per la rimozione di un CCR (di cui 17 a Palermo e 5 in Provincia) [11].

Indicatori e fasi del modello

Per costruire il modello operativo sono stati utilizzati i valori degli indicatori di processo riferiti ai programmi di screening colonrettale attivi in Italia e riportati nel settimo rapporto dell'ONS [8].

Gli indicatori utilizzati e le percentuali medie rilevate per ciascuno di essi risultano :

- Percentuale di estensione degli inviti alla popolazione target: 79.1%
- Tasso di adesione al test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT): 46.3%
- Tasso di positività al test FOBT: 6%
- Tasso di adesione all'approfondimento diagnostico colonscopico: 79%
- Percentuale di completamento esame colonscopico: 92%
- Positività all'esame colonscopico (riscontro di CCR): 6%
- Positività all'esame colonscopico (riscontro di polipo adenomatoso): 30%

I programmi di screening colon rettale attivi in Italia si sviluppano in due anni e su tre livelli di intervento, prevedendo [8]:

I livello: distribuzione alla popolazione compresa tra i 50 e i 69 anni, di un kit per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) con cadenza biennale. Effettuazione del prelievo fecale presso il proprio domicilio e riconsegna presso le Farmacie in quanto punti di raccolta stabiliti; invio dei campioni presso i laboratori di analisi aderenti al programma ed effettuazione del dosaggio e conseguente avvio dei casi positivi al II livello diagnostico

II livello: colonscopia per tutti i soggetti risultati positivi al FOBT, presso uno dei centri di II livello identificati. In caso di lesioni adenomatose rilevate durante l'esame colonscopico, esecuzione di polipectomia. Qualora non fosse possibile eseguire la colonscopia totale fino al fondo del cieco, previsione di clisma opaco a doppio contrasto. In caso di esame positivo inoltro presso le strutture di III livello.

III livello: esecuzione presso le UU.OO. di Chirurgia dei Dipartimenti Oncologici Pubblici o nelle UU.OO. di Chirurgia a indirizzo oncologico

La previsione di spesa è stata fatta applicando al programma, le voci di costo di interesse riportate nel Tariffario Sanitario della Regione Sicilia del 2007 [12]. Nella fattispecie sono:

- kit per il FOBT e successiva lettura: circa 4 euro
- colonscopia diagnostica (senza polipectomia): circa 70 euro
- colonscopia diagnostico-interventistica (con polipectomia): circa 100 euro
- clisma opaco a doppio contrasto: circa 90 euro

Inoltre, valutato il costo di invio tramite posta dell'invito personalizzato inviato di circa 2 euro (considerando costo della busta, affrancazione, spese di spedizione) e di ulteriori spese varie aggiuntive è ipotizzabile un totale di spesa per il primo livello di screening pari a 8 euro a persona.

Risultati

Il diagramma di flusso che riepiloga i livelli procedurali del modello operativo esposti in questo lavoro, nonché le sue applicazioni alla popolazione target del territorio di Palermo e provincia, è rappresentato nella **Figura 1**. In "rosso" è indicato il percorso teorico ottimale, in "verde" il percorso ottenibile come media risultante dai programmi applicati in Italia, in "giallo-arancione" le possibili variabili in base alle

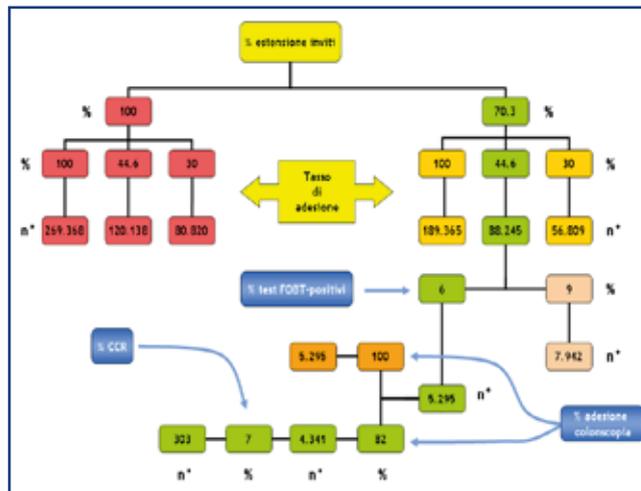


Figura 1. Diagramma di flusso dei livelli procedurali per l'organizzazione dello screening per il carcinoma del colon-retto nella provincia di Palermo.

differenti percentuali degli indicatori di processo previsti [8]. Il numero di inviti da consegnare per posta nel primo biennio di attività, applicando la percentuale media di estensione degli inviti osservata (79,1%), dovrebbe essere di 213.070 [8].

Considerando un'adesione in linea con quella osservata nel 2007 nel resto d'Italia (46,3%), 98.651 soggetti dovrebbero effettuare il test FOBT [8].

D'altra parte, come riportato in letteratura, è probabile riscontrare un'adesione inferiore (30%), destinata successivamente ad incrementare sino ai valori medi riscontrati in Italia [8; 13]. In questo caso il numero di soggetti che effettuerà il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci sarà di 80.810 nel primo biennio di attività. Con una percentuale di soggetti positivi al primo test FOBT in linea con quella nazionale, il numero totale di colonscopie da eseguire, sarebbe di 5.919 nel primo biennio di attività.

Anche se dovessimo ipotizzare una percentuale di soggetti positivi pari a quella della Regione Lazio, unica Regione italiana che si discosta dalle altre (9%), il numero di colonscopie da eseguire arriverebbe a 8.878 sempre nel biennio [8]. L'adesione all'esame colonscopico di approfondimento diagnostico, nei programmi di screening già avviati sul territorio italiano nel 2007 e di circa il 79%, corrispondenti a 4.676 colonscopie da eseguire [8].

Inoltre, stando alle percentuali di completamento dell'esame colonscopico (92%), soltanto 374 esami richiederebbero il successivo approfondimento diagnostico con clisma opaco a doppio contrasto.

Infine, poiché in media nel 6% di coloro che avevano eseguito l'esame colonscopico è stato riscontrato un carcinoma colon-rettale e nel 30% un adenoma avanzato, a Palermo e provincia nei primi due anni di attività sarebbero diagnosticati circa 300 nuovi casi di CCR ed individuati e rimossi circa 1400 adenomi avanzati [8].

In **tabella 1**, basandosi sul percorso risultante dalla media dei programmi italiani, si è suddiviso il numero di esami da eseguire per singolo anno e per mese di attività, prevedendo inoltre il carico lavorativo mensile delle strutture operanti nel modello proposto. Il carico lavorativo corrisponderebbe annualmente a 106.535 inviti da spedire per posta (**8.878 inviti mensili**) ovvero 49.325 test per la ricerca del sangue occulto nelle feci da effettuare (**4.110 test mensili**). Dividendo il numero dei kit da consegnare mensilmente per quello delle farmacie presenti sul territorio, ogni farmacia avrebbe in carico la consegna di appena 13 kit ogni mese.

Per il II livello di intervento, il carico lavorativo prevederebbe 2.338 colonscopie diagnostico-interventistiche da eseguire ogni anno (194

Tabella 1: Prestazioni da eseguire e carico lavorativo mensile del modello operativo

	I livello: FOBT	II livello: COLONSCOPIE	III livello: INTERVENTI CHIRURGICI
N° prestazioni totale (biennio di attività)	98.651	4.676	281
N° prestazioni annuale	49.325	2.338	141
N° prestazioni mensile	4.110	195	12
Carico lavorativo mensile (per singola struttura)*	13	10	0,55

* **Strutture I livello:** 325 Farmacie; 177 a Palermo e 148 in Provincia. **Strutture II livello:** 20 centri di endoscopia digestiva; 15 a Palermo e 5 in Provincia. **Strutture III livello:** 22 UU.OO. di chirurgia Generale ed Oncologica; 17 a Palermo e 5 in Provincia

Tabella 2: Costi del modello operativo nel primo biennio e nel primo anno di attività in base a esami di I e II livello diagnostico previsti secondo i dati del settimo rapporto ONS

	FOBT (n = 98.651)	COLONSCOPIE DIAGNOSTICHE (n = 2.806)	COLONSCOPIE DIAGNOSTICO INTERVENTISTICHE (n = 1870)	CLISMA OPACO (n = 374)	TOTALE
Costo biennale (€)	789.208	196.420	187.000	33.660	1.206.288
Costo annuale (€)	394.604	98.210	93.500	16.830	603.144

mensili), ed infine, il III livello sarebbe costituito da 141 interventi chirurgici di rimozione di carcinomi colon rettali (corrispondenti a 12 interventi chirurgici mensili). Suddividendo il carico lavorativo per le strutture di II e III livello diagnostico del territorio della Provincia di Palermo, sarebbero circa 10 le colonscopie da eseguire mensilmente nei centri di endoscopia digestiva e 0,55 gli interventi chirurgici da effettuare nelle UU.OO. di chirurgia generale ed oncologica.

In **tabella 2** sono riportati i costi delle prestazioni a carattere diagnostico-interventistico previste dal modello operativo sia nel primo biennio che nel primo anno di attività. Applicando ai costi previsti per la spedizione, la raccolta, l'esecuzione e la lettura del test FOBT i risultati ottenuti, la spesa per il primo livello diagnostico si attesterebbe attorno a 790 mila euro totali, ovvero **400 mila euro l'anno**. La spesa totale, per l'esecuzione della colonscopia di conferma diagnostica nei soggetti positivi al FOBT, sarebbe di **200 mila euro annui**, che diventerebbero 380 mila ipotizzando un tasso di positività al FOBT sovrapponibile a quello registrato nel Lazio [8]. Infine, il costo per i clisma opaco da eseguire nei primi due anni di attività comporterebbe una spesa di soli 34 mila euro.

Discussione

Nei modelli operativi di screening colon rettale attivati in Italia vi sono delle criticità che andrebbero modificate, quali la scarsa adesione, la **centralità** del ruolo del medico di medicina generale (MMG) e la definizione della popolazione target. A questo proposito, recenti dati statunitensi hanno cercato di spiegare il perché della bassa adesione allo screening colon-rettale [14]. Proponendo un questionario ai soggetti che non avevano effettuato il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci, il **64%** degli stessi affermava di non aver bisogno del test, mentre il **94%** rispondeva di non essere stato informato dal MMG riguardo l'utilità del test stesso [14]. Anche ai soggetti che non avevano effettuato la rettoscopia e la colonscopia fu proposto un questionario, in cui si chiedeva di illustrare i motivi di tale rinuncia.

Soltanto l'**1%** dei soggetti aveva rinunciato a causa del dolore e del discomfort dell'esame, il **72%** di questi riteneva di non aver bisogno di tali esami, e il **92%** non era stato adeguatamente consigliato dal proprio MMG. Questi risultati indicherebbero una mancanza di infor-

mazione della popolazione target da parte del "physician"(MMG) oltre che ad una inadeguata campagna di formazione e informazione [14].

Il medico di medicina generale avrebbe il compito fondamentale di gestire il primo livello di intervento informando, motivando i partecipanti, reclutando anche i *non responders* ed escludendo dalla popolazione target i soggetti a rischio elevato di sviluppo del CCR, ad esempio coloro con familiarità di primo grado positiva per CCR, malattie infiammatorie del colon-retto e patologie ereditarie. D'altra parte le eventuali attese presso gli ambulatori dei MMG potrebbero contribuire ulteriormente ad abbassare la percentuale di adesione corretta al programma di screening, cosa già avvenuta nel resto d'Italia, dove nel corso degli anni si è passati dal 51,3% di adesione del 2004 al 46,3% del 2007 [8]. Tuttavia, pur essendo dimostrato che l'invio per posta del kit per il FOBT ha delle percentuali di risposta più elevate rispetto alla consegna diretta da parte dell'MMG, il vantaggio non è tale da giustificare l'aggravio di spesa [13].

Per i suddetti motivi, nel nostro modello sono state individuate le Farmacie come strutture partecipanti al primo livello di intervento, quali punto di consegna e di raccolta del kit per la ricerca del sangue occulto fecale. In questo caso l'invio per posta degli inviti alla popolazione target rimarrebbe inalterato e i soggetti verrebbero invitati a recarsi presso la farmacia più vicina alla propria residenza per la consegna del kit, contenente all'interno le indicazioni per la sua corretta esecuzione. Per quanto concerne l'individuazione della **popolazione target**, sebbene le indicazioni statunitensi ed europee prevedano l'attuazione dello screening colon-rettale nella fascia d'età 50-74 anni, la maggior parte delle esperienze italiane limita il range tra i 50 e i 69 anni.

Un approccio di questo tipo, documentato in letteratura, appare più opportuno non solo perché la storia naturale del carcinoma CCR suggerisce che occorrono almeno 10 anni per l'insorgenza della neoplasia maligna a partire dal semplice polipo adenomatoso, ma anche perché così la sostenibilità dei costi del programma è maggiore, garantendo la massima partecipazione della popolazione bersaglio [15, 16, 17]. Il coinvolgimento della fascia d'età compresa tra i 50 e i 69 anni viene anche sostenuto dalle precedenti esperienze nelle restanti regioni italiane, dove l'adesione ai programmi di screening è risultata nettamente diminuita negli ultrasettantenni [7].

Infine, è fondamentale valutare la sostenibilità del nostro modello per le capacità assistenziali, diagnostiche e terapeutiche delle strutture sanitarie implicate nei tre livelli di intervento del programma.

In particolare, il numero di colonscopie da eseguire appare accettabile per le **capacità ricettive** dei Centri di Endoscopia digestiva di Palermo e Provincia, poiché, nel 2006, sono state effettuate in regime di ricovero ordinario (R.O.) e di day hospital (D.H.) 4.968 colonscopie [11]. Ipotizzando che il numero di colonscopie eseguite a livello ambulatoriale sia **almeno equivalente** a quelle in regime di R.O. e D.H., il programma di screening proposto rappresenterebbe circa **un quarto delle colonscopie totali** eseguite nel territorio palermitano, gravando relativamente sul carico lavorativo dei Centri di endoscopia digestiva.

Di contro, per ridurre al minimo le liste d'attesa e la latenza tra i vari livelli diagnostico-terapeutici, i centri di endoscopia digestiva e le UU.OO. di chirurgia generale ed oncologica dislocati nel territorio della Provincia, per riuscire a soddisfare il sovraccarico di colonscopie e interventi chirurgici derivanti dal programma di screening, dovranno dirottare almeno la metà degli interventi previsti, nei più numerosi centri cittadini.

Il costo complessivo nel primo anno di attività del modello operativo proposto, non supererebbe i 2 milioni di euro, essendo necessario aggiungere alla previsione di spesa dei tre livelli di intervento sia i costi legati alle campagne educative e informative per la popolazione, sia quelli per il pagamento e la formazione degli operatori del programma di screening. D'altronde, come dimostrato in letteratura, ben più costosa appare l'insorgenza di un carcinoma colon-rettale non diagnosticato in tempo, sia in termini di ricovero e trattamento chirurgico e post-chirurgico che in termini di "costo sociale", legato alla diminuzione degli anni di vita e al malessere fisico, psicologico e sociale [18]. In ogni caso, le nostre previsioni di spesa **appaiono ben inferiori** al costo di gestione dei circa 600 casi di CCR che vengono diagnosticati annualmente a Palermo e provincia, quantificato in circa **36 milioni di euro** [19].

Conclusioni

Tenuto conto della crescita esponenziale dell'incidenza e della mortalità per CCR negli ultimi decenni, registrata tanto in Italia quanto in Sicilia, è difficile comprendere l'assenza, nella nostra regione, di una adeguata prevenzione dei tumori del CCR. Nello specifico appare carente sia una valutazione adeguata del fenomeno sia, di conseguenza, una vera politica che spinga a prendere le misure necessarie a prevenire il suo impatto sulla salute dei cittadini. Ancora oggi, nella popolazione generale, non esiste una vera coscienza della gravità del CCR come invece si è consolidata per il cancro della cervice uterina o della mammella. Pertanto, di fondamentale importanza per la riuscita del programma di screening sarà il coinvolgimento dei MMG nella fattiva collaborazione alla riuscita complessiva del programma sia in termini di supporto culturale che di organizzazione e conduzione di campagne educative e formative sia nella popolazione generale che nella popolazione a rischio (considerando, ad esempio, la sensibilizzazione indotta da altri eventi oncologici in famiglia). Sarà infine necessario imparare dalle esperienze già avviate sul territorio nazionale e consultare i dati della letteratura internazionale alla ricerca di nuove soluzioni per migliorare la compliance dello screening colon-rettale, che rimane solo in alcuni casi soddisfacente.

Una volta avviato, con il tempo e con l'esperienza, sarà verosimile ampliare il range d'età oggetto di screening, portandolo fino ai 75 anni così come proposto nelle linee guida americane. Sarà possibile inoltre proporre alla popolazione generale l'esecuzione di almeno una colonscopia nel corso della vita, attorno ai 60 anni d'età, anche se i risultati ai precedenti test per la ricerca del sangue occulto nelle feci sono negativi.

Con questo nostro lavoro, si è tentato di dimostrare la fattibilità di un progetto di screening colon-rettale a Palermo e provincia, analizzando i pregi di programmi operativi già attivati, e cercando, attraverso l'analisi dei dati riportati in letteratura, di sottolineare i punti deboli per proporre delle modifiche costruttive con l'obiettivo di migliorare la compliance allo stesso.

Ringraziamenti

Gli AA. ringraziano il Prof. Carmelo Sciumè, il Dott. Fabio Tramuto e il Dott. Achille Cernigliaro per il supporto tecnico-scientifico prestato.

Bibliografia

1. Parkin M., Bray F., Ferlay B. Et al.; "Estimating the world cancer burden (GLOBOCAN 2000)"; *International J. Cancer* 94: 153-156, 2001
2. AIRT Working Group: "Italian cancer figures, Report 2006: Incidence, Mortality and estimates"; *Epidemiol. Prev.*, 28 (Suppl. 2), 2006
3. AIRtum Working Group; "I nuovi dati di Incidenza e Mortalità. Periodo 2003-2005" *Epidemiologia e Prevenzione*, 33 (4-5): 40-41, Luglio-Ottobre 2009 suppl.1
4. Roazzi P., Capocaccia R. and the Eurocare Working Group: "Electronic Availability of Eurocare-3 data: a tool for further analysis" *Ann. Oncology* 14 (suppl. 5): 150-155, 2003
5. Levin B, et al.; "Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology." Published online March 5, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58
6. "Materiale prodotto dalla Commissione Oncologica Nazionale (D.M. 26.05.2004) per un **Piano Oncologico Nazionale**"; Commissione Oncologica Nazionale; Ministero della Salute; 26-27
7. Zorzi M. e coll.; "Lo screening coloretale in Italia : survey 2005 e dati preliminari 2006"; 6° rapporto ONS ; www.osservatorionazionale.screening.it/ons/publicazioni/rapporto6/70_84
8. Zorzi M. e coll.; "Lo screening coloretale in Italia: survey 2007"; 7° rapporto ONS; http://win.osservatorionazionale.screening.it/7rapporto/pag084-101_ONS_2008.pdf
9. <http://dawinci.istat.it/daWinci/jsp/MD/dawinciMD.jsp?a1=m0G00c0I0&a2=mG0Y8048f8&n=1UH92Q07TK32R&v=1UHOJH07TK3000000>
10. www.geriatriaonline.com/home/farmacie/sicilia/Palermo.html
11. Dipartimento Osservatorio Epidemiologico; Assessorato Regionale Sanità Regione Sicilia; Dati 2006
12. *Suppl. Ord.* alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana (p. I) n.53 del 09-11-2007/allegato A <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g07-53o/g07-53o-a.pdf>
13. Segnan N. e coll. (SCORE 2 Working group); "Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: Patient response and detection rates" *Journal of the National Cancer Institute*, 2 Marzo 2005; Vol.97;5:347-357
14. Wee C. et al. ; "Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physician counselling"; *Preventive Medicine* 2005 ; 41:23-29
15. Grazzini G. e coll.; "Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population based experience"; *Tumori* 2000;86:384-388
16. Mayer R. J.; "Cancro del colon-retto: polipi e patogenesi molecolare"
17. Zappa M. et al.; "Effect of FOBT on CCR mortality. Results of a population Based case-control study in a district of Florence"; *Int J Cancer* 1997;73: 208-210
18. Sandeep Vijan et al.; "Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness and compliance"; *The American Journal of Medicine*, Dicembre 2001; Volume 111: 593-601
19. "Rapporto di incidenza dei tumori maligni nella Provincia di Palermo anno 2004" Registro Tumori della Provincia di Palermo

La diagnostica anatomo- patologica e molecolare integrata con la terapia nell'era delle “targeted therapies” in oncologia

Elena Roz e Carmelo Lupo

Servizio di Anatomia Patologica e Patologia Molecolare Oncologica, Casa di cura di alta Specialità La Maddalena, Dipartimento Oncologico di III Livello, Palermo.

Introduzione

Meccanismi molecolari e biochimici sono responsabili della proliferazione, del differenziamento e dei processi di riparazione del DNA delle cellule. Le alterazioni di questi meccanismi sono alla base dell'insorgenza e della progressione dei tumori maligni. Questi concetti sono alla base di quella che viene definita target therapy. L'azione “target” del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico e, grazie all'azione selettiva, inoltre, risparmia le cellule normali dell'organismo dall'azione dei farmaci, con un miglioramento quindi del profilo di tollerabilità del trattamento stesso, a tutto vantaggio del paziente e della sua qualità di vita. Benefici evidenti, in termini di riduzione della mortalità ma soprattutto di miglior qualità di vita, sono stati dunque ottenuti grazie alle target therapy per pazienti affetti da tumori di mammella, colon e retto, rene¹, tumori stromali gastrointestinali (GIST) e linfomi². Tale evoluzione, nella strategia terapeutica oncologica, deve essere necessariamente accompagnata da una integrazione sempre più stretta e bidirezionale tra la clinica ed il laboratorio di anatomia patologica. Questo processo coincide con l'integrazione della classificazione diagnostica anatomo-patologica dei tumori con quella molecolare associata alla loro ampia caratterizzazione biologica. Tale diagnostica anatomo-patologica di eccellenza si sta sviluppando nell'ottica di dare risposta alle richieste, da parte degli oncologi clinici, sulle caratteristiche biologiche del tumore e sulla identificazione di molecole e recettori sui quali i nuovi farmaci target possano agire. Le differenze biologiche e molecolari tra tumori originanti dalla stessa sede ed a medesimo istotipo sono, infatti, tante e tali da configurarsi come vere e proprie patologie diverse. Questi particolari sottogruppi di neoplasie, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche e differenti alterazioni molecolari. È su questi meccanismi che si fonda l'impiego delle terapie target. Il vantaggio principale di queste terapie è l'azione selettiva: è questo che le rende potenzialmente più efficaci e meno tos-

siche. L'altro vantaggio è che possono essere sinergiche alla chemio- e alla radio-terapia.

Meccanismi molecolari

Lo studio di alcuni aspetti della biologia tumorale – fattori di crescita e segnali di trasduzione, invasività e angiogenesi, apoptosi, ciclo cellulare, sistemi di controllo della fedeltà di replicazione del DNA – ha fornito nuove indicazioni per l'ideazione di farmaci che interferiscano direttamente con eventi chiave della cellula neoplastica, con maggiore selettività per il tumore e minore tossicità per l'organismo. È quindi oggi possibile identificare e colpire in maniera selettiva e specifica le molecole (fattori di crescita, recettori, enzimi, ecc.) responsabili della crescita e della diffusione incontrollata delle cellule tumorali, della loro capacità di sopravvivere alla chemioterapia e alla radioterapia e di stimolare la produzione di nuovi vasi sanguigni. Nonostante queste conoscenze, la cura delle neoplasie maligne è ancora basata sull'impiego di farmaci chemioterapici citotossici, la cui azione mira direttamente a danneggiare il DNA o a inibire la duplicazione cellulare provocando la morte sia delle cellule tumorali, sia delle cellule normali in fase di replicazione.

Solo recentemente si sono potute applicare le conoscenze riguardanti le alterazioni a carico di oncogeni e geni oncosoppressori e quelle relative ai processi di trasduzione del segnale intracellulare, per la diagnosi, la prognosi e soprattutto per un trattamento più mirato delle neoplasie. Grazie ad una serie di tecniche sempre più sofisticate per studiare i geni, i loro prodotti proteici, i vari aspetti del ciclo cellulare, sono state identificate molecole che interagiscono con un difetto specifico: l'approccio alla farmacologia anti-neoplastica ne è risultato radicalmente cambiato, passando da una farmacologia basata sulla malattia ad una terapia guidata sul difetto molecolare.

I recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare – “step” critici per la progressione della malattia – rappresentano bersagli particolarmente attraenti e

potenzialmente sfruttabili per la maggior parte dei nuovi farmaci anti-neoplastici. Le terapie con anticorpi monoclonali invece si basano sul fatto che essi agiscono distruggendo alcuni tipi di cellule tumorali, senza danneggiare in misura rilevante le cellule normali. La loro funzione è di riconoscere alcune proteine presenti sulla superficie di specifiche cellule tumorali. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la proteina, vi si unisce saldamente; in questo modo da un lato, stimola il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche, dall'altro può anche indurre le cellule ad autodistruggersi.

Farmacogenomica molecolare

Carcinoma della mammella

La terapia oncologica sistemica del cancro della mammella negli ultimi anni si è sempre più orientata verso una personalizzazione dei trattamenti, con l'individuazione delle pazienti che hanno maggiore probabilità di trarre beneficio dalle diverse terapie. Per identificare coloro che possono beneficiare di specifici trattamenti sistemici, è essenziale definire correttamente le caratteristiche biologiche delle cellule neoplastiche. Il patologo è coinvolto direttamente in questo problema perché ha la responsabilità di qualificare l'espressione dei marcatori tumorali³. A tal fine assumono particolare rilevanza 4 indicatori: l'espressione dei recettori per estrogeni, l'espressione dei recettori per il progesterone, la valutazione delle cellule che proliferano (attraverso lo studio del marcatore KI67), e HER2. Questi marcatori da un lato hanno un valore prognostico, cioè fanno capire se vi è un rischio di progressione di malattia. Dall'altro hanno soprattutto un valore predittivo, cioè indicano quanto la paziente risponderà ai diversi tipi di trattamento. In particolare esistono due tipi di trattamento, la terapia indotta con farmaci ad attività antiestrogenica in senso lato e la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab. Le indicazioni per l'uno o l'altro tipo sono date dal rispettivo bersaglio molecolare, il recettore per estrogeni (per quanto riguarda la terapia endocrina), e il recettore HER2 (per quanto riguarda la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab). I diversi farmaci impiegati nella terapia ormonale agiscono interferendo con l'attività degli estrogeni. Nel momento in cui le cellule tumorali richiedono gli estrogeni per la propria proliferazione, l'approccio più semplice per impedire loro di svilupparsi è dunque quello di privarle di tali sostanze. I meccanismi utilizzati sono fondamentalmente due: impedire alla cellula tumorale di utilizzare gli estrogeni prodotti (antiestrogeni) o inibire la produzione degli stessi estrogeni (inibitori dell'aromatasi). Il meccanismo d'azione di entrambe le classi, dopo essersi legati a dei recettori, è perciò molto semplice. Gli antiestrogeni impediscono che gli estrogeni, entrati nelle cellule tumorali, possano essere utilizzati. Gli inibitori dell'aromatasi impediscono invece la formazione degli estrogeni a partire dagli androgeni nei tessuti periferici e, pertanto, la cellula tumorale non è rifornita di queste sostanze. L'espressione del recettore per gli estrogeni nel tumore è un importante criterio per la scelta della terapia ormonale: è stato infatti ampiamente dimostrato che più è elevato il contenuto di recettori nel tumore, maggiori sono le probabilità di un effetto terapeutico.

Altra caratteristica che contraddistingue l'ormonoterapia è di essere un trattamento principalmente citostatico.

Il trastuzumab (Herceptin) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, con elevata affinità di legame per la proteina Her-2/neu, in grado di inibirne gli effetti sulla trasformazione cellulare maligna a livello dei tessuti epiteliali. HER-2/neu è espresso in molti tessuti normali ma è la iperespressione di questo recettore ad avere un ruolo determinante nella patogenesi molecolare di alcune neoplasie epiteliali e, in particolare, del cancro mammario. L'iperespressione di HER-2/neu è stata rilevata nel 25-30% dei pazienti con carcinoma mammario e costituisce un fattore prognostico negativo.

Un'accurata determinazione di HER2 è fondamentale per il trattamento ottimale dalla paziente e l'IHC (immunoistochimica) e la FISH (ibridazione a fluorescenza *in situ*) sono gli attuali metodi standard per la determinazione dell'espressione di HER2^{4,5}. Il tumore mammario HER2-positivo viene definito come IHC 3+ o FISH/CISH (ibridazione cromogenica *in situ*) positivo; i casi IHC 2+ devono essere sempre rivalutati con FISH o CISH.

Tumore del colon-retto

Un'altra molecola che ha ottenuto ottimi risultati è l'Erbix, approvata dall'AIFA come trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico che esprime il gene KRAS wild-type ed EGFR^{6,7,8}. L'EGFR è una glicoproteina di membrana che lega specifici ligandi, come l'EGF (epidermal growth factor) ed il TGF α nel suo dominio extracellulare. Questa interazione conduce alla omodimerizzazione con altri EGFR o alla eterodimerizzazione con altri recettori della famiglia degli EGFR con conseguente fosforilazione del dominio intracellulare tirosin-chinasi, che è il promotore di una cascata di segnali intracellulari che regolano la proliferazione, la migrazione, l'adesione, la differenziazione e la sopravvivenza della cellula. La struttura molecolare del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) è responsabile della differenziazione, proliferazione, metastatizzazione, angiogenesi e apoptosi (morte cellulare programmata) della cellula cui essa appartiene (cellule che esprimono l'EGFR ovvero cellule EGFR+). L'Erbix è un anticorpo monoclonale (immunoglobulina IgG1) diretto specificamente contro l'EGFR.

La presenza del recettore EGFR si associa, in diverse forme tumorali, ad una maggiore aggressività della malattia, aumentata resistenza alla chemioterapia, incremento delle metastasi e prognosi negativa.

L'Erbix agisce sul recettore EGFR e questa azione si traduce in una riduzione dell'invasione delle cellule tumorali nei tessuti, l'inibizione della formazione di nuovi vasi a supporto della crescita tumorale (blocco dell'angiogenesi), l'attivazione del sistema immunitario ADCC (Antibody dependent cell - mediated cytotoxicity). Negli anni passati l'Erbix è stato utilizzato in tutti i casi in cui la neoplasia esprimeva elevati valori di proteina EGFR. Lo status di EGFR può essere studiato con molteplici metodiche. È ormai noto che la valutazione immunoistochimica non è un correlato allo status del gene ed è quindi entrata nella pratica la valutazione dell'EGFR mediante FISH (Ibridazione *in situ* a fluorescenza)⁵. Nello specifico la presenza di amplificazione e/o di marcata poliploidia sono la precondizione per risposta agli anticorpi monoclonali che agiscono sui recettori dell'EGFR. Nel tempo, tuttavia, è stato osservato che non tutti i pazienti erano responsivi al trattamento. Con lo studio dello status del gene KRAS, si è osservato che le neoplasie caratterizzate da mutazioni del gene (circa il 35-45%) non

erano responsive al farmaco. Attualmente, per la somministrazione del farmaco è necessaria quindi la valutazione del gene KRAS che viene effettuata mediante ricerca di mutazioni dei codoni 12 e 13 dell'esone 2, che comprendono rispettivamente, circa l'82% ed il 17% delle mutazioni⁹. Mutazioni in altre posizioni (per esempio nel codone 61) rappresentano una porzione minore di casi (circa l'1%).

È stato tuttavia osservato che non tutti i pazienti con KRAS non mutato (wild-type) rispondono alla terapia. Circa il 10-15% dei pazienti non responsivi hanno una mutazione di BRAF (V600E), gene che codifica per una chinasi che attiva il pathway RAS-MAPK, mentre un'altra parte di pazienti mostra perdita di espressione di PTEN (valutata mediante immunohistochimica) o mutazioni di P13K (esone 9 o esone 20)^{10,11}.

È chiaro quindi come lo studio di questi ulteriori geni che attivano pathway alterativi, sia assolutamente necessario per valutare l'effettiva utilità della terapia con l'anticorpo monoclonale erbitux.

GIST

I GIST sono neoplasie mesenchimali che si sviluppano nella parete del tratto gastrointestinale, normalmente stomaco o piccolo intestino, e possono attraversare la superficie sierosa dell'addome e/o dare così metastasi nel fegato. Grazie all'introduzione della microscopia elettronica e conseguentemente dell'immunohistochimica, le conoscenze sui GIST si è giunti alla constatazione che si tratta di tumori di origine stromale, con una stretta somiglianza con le cellule interstiziali di Cajal (ICC). Numerosi studi hanno dimostrato che le ICC esprimono un recettore tirosin-chinasico KIT (CD117) e tali cellule sono evolutivamente dipendenti da un fattore di crescita delle cellule staminali, il cui segnale è mediato da questa chinasi. Oggi è ormai accertato che il 95% dei GIST sono positivi al CD117, e questo rimane tuttora l'unico marker specifico per questi tumori.

Il CD117 contribuisce a definire una accurata diagnosi dei GIST, anche se attualmente sono stati identificati nuovi immunomarkers; uno di questi è il PKC θ , (protein chinasi C theta) un membro delle protein-chinasi C, espresso nei GIST e in pochi altri tipi cellulari, principalmente le cellule T (cellule del sistema immunitario). Un altro marker immunohistochimico dei GIST è il PDGFRA, un recettore tirosin-chinasico strettamente legato al KIT, e solitamente usato per diagnosticare i GIST KIT-negativi.

Circa il 60-80% dei GIST presenta delle mutazioni a livello del gene KIT¹². Tali mutazioni portano ad una costante attivazione di questa proteina; attualmente sono proprio queste mutazioni a rappresentare il bersaglio molecolare per la terapia del tumore. Come illustrato in precedenza, Kit è un recettore tirosin-chinasico di tipo III, strettamente associato ad altri due recettori, PDGFRA e PDGFRB, come anche al recettore per il fattore di stimolazione dei macrofagi (CSF1R) e al recettore per la citochina F₁. Questi recettori hanno tutti la stessa struttura: un dominio extracellulare comprendente 5 strutture immunoglobuliniche ripetute, una sequenza transmembrana, un dominio juxtamembrana e un dominio citoplasmatico, che nel caso del KIT è formato da 80 amminoacidi. Le più comuni mutazioni del KIT colpiscono il dominio juxtamembrana, codificato dall'esone 11: le mutazioni comprendono delezioni, inserzioni o sostituzioni.

Approssimativamente il 10% dei GIST presenta mutazioni a livello del dominio extracellulare codificato dall'esone 9. Più rare sono le mutazioni che insorgono nel dominio chinasico

I (esone 13), o chinasico II (esone 17). La grande varietà di mutazioni che possono colpire KIT, presentano proprietà oncogenetiche peculiari, ed appaiono essere differenti nel loro meccanismo di attivazione. Il dominio juxtamembranoso di KIT stabilizza il dominio chinasico in uno stato inattivo. Le mutazioni a livello dell'esone 11 e quindi a livello di questo dominio, annullano l'effetto inibitore di questa porzione di recettore. Poco si sa delle mutazioni che insorgono a livello dell'esone 9, cioè del dominio extracellulare. Probabilmente queste mutazioni mimano un cambiamento conformazionale nel dominio extracellulare, incluso il legame con il ligando. Nei GIST in cui compare una mutazione di KIT, è stato studiato un altro recettore tirosin-chinasico che risulta fosforilato. Questo recettore è il PDGFRA, strutturalmente simile al KIT, in quanto presenta un dominio extracellulare ed uno citoplasmatico. I GIST in cui è presente la fosforilazione di PDGFRA, hanno una mutazione a livello del dominio juxtamembrana (esone 12 e 18). Rare sono le mutazioni a livello del dominio chinasico I (esone 14). Circa il 12-15% dei GIST invece non presenta alcuna mutazione a livello di KIT o di PDGFRA. Ciò che guida la crescita di questi GIST wild-type rimane ancora sconosciuto, ma è interessante notare che comunque è presente una costante attivazione di KIT, e ciò implica un suo coinvolgimento.

Queste mutazioni possono anche essere ereditabili, e in questo caso si parla di GIST familiari. Solitamente sono singole sostituzioni di nucleotidi a livello dell'esone 11 di KIT. Circa il 5% dei GIST non mostra immunoreattività per CD117. Tuttavia più della metà dei GIST CD117 negativi, presentano delle mutazioni a livello di KIT, solitamente a livello dell'esone 11. Pertanto l'immunohistochimica non è sufficientemente sensibile per rivelare la piccola quantità di mutazioni chinasiche.

Uno studio retrospettivo ha dimostrato che i GIST che presentano una mutazione a livello dell'esone 11 di KIT, correlano con una maggiore aggressività. Viceversa i GIST che presentano mutazioni a livello di PDGFRA appaiono essere meno aggressivi dei GIST con mutazioni di KIT. La prognosi peggiore sembra essere correlata con l'insorgenza di ulteriori mutazioni.

Il trattamento primario per i GIST operabili è la chirurgia. La chemioterapia e la radioterapia sono inefficaci. L'introduzione di inibitori tirosin-chinasici (Imatinib) è stata una delle maggiori scoperte che ha rivoluzionato la terapia dei GIST. L'imatinib, è già noto fin dagli anni '90, perché impiegato nel trattamento della leucemia mieloide cronica. L'imatinib inibisce l'attività tirosin-chinasica nei GIST che presentano una mutazione a livello di KIT, e ciò lo ha portato all'impiego del trattamento di tumori in fase avanzata, dimostrando una riduzione della massa tumorale nei casi di GIST inoperabile.

La somministrazione di Imatinib ha mostrato migliore efficacia, in termini di sopravvivenza libera da malattia, nel caso di mutazioni a livello dell'esone 9 di KIT.

È chiaro pertanto come il genotipo è strettamente correlato con la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia, con il miglior risultato ottenuto da pazienti che presentano una mutazione a livello dell'esone 11. Pazienti che presentavano una mutazione a livello del PDGFRA sembrano essere generalmente resistenti al trattamento farmacologico^{13,14}.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Gefitinib è un inibitore selettivo della tirosin chinasi associata all'epidermal growth factor receptor (EGFR) e agisce bloccando la via di trasduzione del segnale responsabile di proliferazione cellulare. In particolare il farmaco si lega al dominio intracellulare tirosin-chinasi. L'iperespressione dell'EGFR, valutata mediante tecniche di biologia molecolare come è stato precedentemente esposto, è stata documentata in molti tumori umani (il carcinoma del polmone non a piccole cellule, della prostata, del colon, della testa e del collo, della vescica, della mammella e dello stomaco) ed è stata correlata con una prognosi peggiore^{5,15}. Risultati rilevanti sono stati ottenuti in pazienti affetti da tumori del polmone con iperespressione di EGFR, anche precedentemente pretrattati con chemioterapia e radioterapia^{16,17}. In un sottogruppo di pazienti con tumore del polmone con istotipo adenocarcinoma, meglio se donne non fumatrici, sono stati ottenuti risultati molto promettenti¹⁸. Risultati analoghi sono stati di recente ottenuti con Erlotinib, un altro farmaco della stessa classe, con analogo meccanismo di azione.

Conclusioni

Alla luce di quanto emerso sin ora, è necessario e fondamentale tendere a consolidare una realtà clinica di vera integrazione terapeutica. Emerge come nella gestione multidisciplinare della patologia e del paziente, il laboratorio di Anatomia Patologica ha un ruolo chiave per la valutazione dei fattori prognostico-predittivi delle diverse patologie.

L'approccio anatomo-patologico e molecolare evidenzia come singole molecole abbiano un significato specifico in patologie a medesimo istotipo ma assolutamente differenti dal punto di vista molecolare, destrutturando il concetto di terapia legata al solo morfotipo e individuando contestualmente un meccanismo comune di lesione genetica. A supporto e completamento dell'ipotesi di destrutturazione della terapia organotipo specifica si associa la consapevolezza che all'interno dello stesso tumore è riscontrabile l'esistenza di vari sottotipi, che si dimostrano diversamente sensibili alle varie terapie.

Attraverso la Medicina Molecolare, avendo a disposizione una diagnostica anatomo-patologica e molecolare che consenta di identificare i pazienti potenzialmente rispondenti allo specifico trattamento, si potrà giungere all'obiettivo finale di somministrare ai singoli pazienti, al momento opportuno, il trattamento ottimale in base ad un razionale definito dalle alterazioni molecolari del loro tumore, con una concreta possibilità di ottenere una risposta clinica duratura.

Bibliografia

- 1 Stadler WM. Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2005 Dec 1; 104(11): 2323-33
- 2 Hamilton A, Gallipoli P, Nicholson E, Holyoake TL. Targeted therapy in haematological malignancies. *J Pathol.* 2009 Dec 10
- 3 Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29.
- 4 Arnould L, Denoux Y, MacGrogan G, et al. Agreement

- between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88:1587-91.
- 5 Hoff K, Jørgensen JT, Müller S, Røngaard E, Rasmussen O, Schønau A. Visualization of FISH Probes by dual-color chromogenic in situ hybridization. *Am J Clin Pathol.* 2010 Feb;133(2):205-11.
- 6 Ruzzo A, Graziano F, Canestrari E, Magnani M. Molecular Predictors of Efficacy to Anti-EGFR Agents in Colorectal Cancer Patients. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010 Jan 1.
- 7 Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1160-74.
- 8 Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5668-70.
- 9 Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol.* 2010 Jan;17(1):23-32
- 10 Banck MS, Grothey A. Biomarkers of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 15;15(24):7492-7501.
- 11 Tortora G, Ciardiello F, Gasparini G. Combined targeting of EGFR-dependent and VEGF-dependent pathways: rationale, preclinical studies and clinical applications. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Sep;5(9):521-30
- 12 Yang J, Du X, Lazar AJ, Pollock R, Hunt K, Chen K, Hao X, Trent J, Zhang W. Genetic aberrations of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1532-43.
- 13 Romeo S, Debiec-Rychter M, Van Glabbeke M, Van Paassen H, Comite P, Van Eijk R, Oosting J, Verweij J, Terrier P, Schneider U, Sciort R, Blay JY, Hogendoorn PC; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cell cycle/apoptosis molecule expression correlates with imatinib response in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4191-8.
- 14 Wang CM, Huang K, Zhou Y, Du CY, Ye YW, Fu H, Zhou XY, Shi YQ. Molecular mechanisms of secondary imatinib resistance in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Dec 31.
- 15 Varella-Garcia M, Diebold J, Eberhard DA, Geenen K, Hirschmann A, Kockx M, Nagelmeier I, Rüschoff J, Schmitt M, Arbogast S, Cappuzzo F. EGFR fluorescence in situ hybridisation assay: guidelines for application to non-small-cell lung cancer. *J Clin Pathol.* 2009 Nov;62(11):970-7.
- 16 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158
- 17 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al.: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-784
- 18 Pao W, Miller V, Zakowski M, et al.: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004; 101: 13306-13311