

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche
U.O.C. Gastroenterologia
Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA
**Fattori di rischio di tumori maligni nei pazienti con malattie
infiammatorie croniche intestinali: uno studio
osservazionale monocentrico**

Relatore: Prof.ssa Fabiana Zingone

Correlatore: Dott.ssa Daria Maniero

Laureando: Domenico Castaldo

ANNO ACCADEMICO

2022/2023

Sommario

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
1 INTRODUZIONE	7
1.1 DEFINIZIONI	7
1.2 EPIDEMIOLOGIA	7
1.3 EZIOLOGIA	8
1.3.1 FATTORI GENETICI	8
1.3.2 MICROBIOTA	10
1.3.3 FATTORI AMBIENTALI	10
1.3.3.1 DIETA	10
1.3.3.2 FUMO	12
1.3.3.3 APPENDICECTOMIA	12
1.3.3.4 ANTIBIOTICI	13
1.3.3.5 CONTRACCETTIVI ORALI	13
1.3.3.6 IPOTESI DELL'IGIENE	14
1.3.3.7 INFEZIONI	14
1.3.3.8 STILE DI VITA	14
1.4 CLINICA	15
1.4.1 MANIFESTAZIONI INTESTINALI	15
1.4.2 MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI	16
1.4.3 SINTOMI MUSCOLOSCELETRICI	17
1.4.4 SINTOMI CUTANEI	17
1.4.5 SINTOMI OCULARI	19
1.5 CLASSIFICAZIONE	19
1.6 DIAGNOSI	21
1.6.1 ANAMNESI	21
1.6.2 ESAMI BIOUMORALI	22
1.6.3 IMAGING	22
1.6.4 ESAME ENDOSCOPICO ED ISTOLOGICO	23
1.6.5 SCORE VALUTAZIONE	24
1.7 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	25
1.7.1 AMINOSALICILATI	25
1.7.2 CORTICOSTEROIDI	26
1.7.3 IMMUONOMODULATORI	26
1.7.3.1 TIOPURINE	26
1.7.3.2 METOTREXATO	27
1.7.3.3 INIBITORI DELLA CALCINEURINA	27
1.7.3.4 JAK INIBITORI	28
1.7.4 FARMACI BIOLOGICI	28
1.7.4.1 ANTI-TNF α	28
1.7.4.2 USTEKINUMAB	30

1.7.4.3	VEDOLIZUMAB	31
1.7.5	ANTIBIOTICI	31
1.7.6	PREBIOTICI, PROBIOTICI E SIMBIOTICI	31
1.7.7	TRATTAMENTO CHIRURGICO	32
1.8	<i>RELAZIONE TRA MICI E CANCRO</i>	33
1.8.1	CANCRO DEL COLON-RETTO E DEL PICCOLO INTESTINO	33
1.8.2	COLANGIOCARCINOMA	34
1.8.3	TIROIDE.....	35
1.8.4	PANCREAS	35
1.8.5	STOMACO	36
1.8.6	MAMMELLA.....	36
1.8.7	CERVIC UTERINA	37
1.8.8	ENDOMETRIO E OVAIO	37
1.8.9	TRATTO URINARIO	37
1.8.10	PROSTATA	38
1.8.11	PELLE	38
1.8.12	DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI.....	39
1.8.13	POLMONE.....	40
2	SCOPO DELLO STUDIO	41
3	MATERIALI E METODI	42
3.1	<i>DISEGNO DELLO STUDIO</i>	42
3.2	<i>DATABASE</i>	44
3.3	<i>STATISTICA</i>	44
4	RISULTATI	45
5	DISCUSSIONE	54
6	CONCLUSIONI	57
7	BIBLIOGRAFIA.....	58

RIASSUNTO

Introduzione: I pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) hanno un rischio più elevato di sviluppo di neoplasie del colon a causa di una infiammazione cronica di lunga durata e dell'utilizzo di terapie immunosoppressive. Inoltre, tali pazienti sembrano avere anche un rischio più elevato di sviluppare tumori extra-intestinali come il colangiocarcinoma e le neoplasie della pelle. Tuttavia, i risultati relativi alla correlazione tra MICI, trattamenti medici e neoplasie sono ancora controversi.

Scopo dello studio: Il nostro studio mira a descrivere la storia clinica e farmacologica dei pazienti MICI con storia di neoplasia.

Materiali e Metodi: In questo studio retrospettivo monocentrico, sono stati reclutati pazienti MICI con storia di almeno un tumore maligno post diagnosi di MICI seguiti presso l'Unità di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova. Dati demografici e clinici, incluse le informazioni sulle cure farmacologiche, sono stati raccolti prima e al momento della diagnosi di tumore. È stato incluso per confronto, anche un gruppo di pazienti senza storia di tumore, considerando le cure farmacologiche fatte prima e al momento dell'ultima visita.

Risultati: Tra i 2213 pazienti MICI seguiti presso il nostro centro (1212 maschi, 1040 MC e 1173 CU), sono stati inclusi nello studio 153 pazienti (80 CU e 73 MC, 46,4% maschi, età media alla diagnosi: 38 ± 14.7) con diagnosi di tumore post-MICI e 50 controlli, con simile distribuzione di sesso e età (30 UC e 20 CD, 52% maschi, età media alla diagnosi: 38.9 ± 0.8), utilizzati come gruppo controllo per ogni sottogruppo di tumore. Il tempo medio dalla diagnosi di MICI al primo tumore è stato di 15 anni (DS 10.5). I tumori più frequenti nella nostra popolazione sono risultati essere il tumore al seno (27/1001 donne, 2.7%), il cancro coloretale 23/2213, 1%), il melanoma (24/2213, 1.1%) e il cancro della pelle non-melanoma (15/2213, 0.7%). I pazienti con cancro al colon erano più giovani al momento della diagnosi di MICI (31.0 ± 15.8 vs 38.9 ± 0.8), mentre i pazienti con cancro alla prostata e del tratto urinario (11/2213, 0.5%) erano più anziani rispetto ai controlli. Una più bassa percentuale di pazienti con cancro al colon (13%), al seno (14,8%) e alla prostata (9.1%) stavano assumendo terapia biologica al momento dell'insorgenza

del cancro, rispetto ai controlli (44%, $p < 0.01$), mentre un numero significativamente più alto di casi di melanoma e cancro al seno sono stati osservati in pazienti che prendevano Azatioprina (AZA) al momento della diagnosi di cancro per più di 4 anni.

Conclusioni: Nel nostro studio la terapia biologica non è associata allo sviluppo di tumori maligni, mentre l'uso di Azatioprina appare collegato alla neoplasia al seno e al melanoma. Un'età più giovane alla diagnosi di MICI è stata riscontrata per il cancro al colon, mentre un'età più avanzata per i cancri alla prostata e del tratto urinario.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory Bowel Diseases (IBD) patients are associated with a higher risk of developing colorectal cancer due to long-standing colonic inflammation and immunosuppressant therapies. They seem to have also a higher risk of developing extra-intestinal cancer, such as cholangiocarcinoma and skin cancer. Nevertheless, the results of the correlation between IBD, medical treatments and cancers, are still controversial.

Aim of the study: Our study aimed to describe the clinical and pharmacological background in IBD patients with a history of neoplasia.

Materials and Methods: In this single-center retrospective study, were enrolled IBD patients with a history of at least one malignancy post-IBD diagnosis, followed by the Gastroenterology Unit of Azienda Ospedale Università Padova. Demographics and clinical data, including medication information, were collected before and at the time of malignancy diagnosis. For comparison, was included a group of IBD patients, matched by sex and age, without a malignancy history, considering the medications taken before and at the time of the last visit.

Results: Among 2213 IBD patients followed at our center (1212 males, 1040 CD, and 1173 UC), were included 153 patients (80 UC and 73 CD, 46.4% males, mean age at diagnosis: 38.4 ± 14.7) with a diagnosis of post-IBD cancer as well as 50 similar controls for sex and age (30 UC and 20 CD, 52% males, mean age at diagnosis: 38.9 ± 0.8), used as control group for each sub-group of cancer. The mean time from the IBD diagnosis to the first malignancy was 15 years (DS 10.5). The most frequent malignancies in our population were breast cancer (27/1001 females, 2.7%), colorectal cancer (23/2213, 1%), melanoma (24/2213, 1.1%), and non-melanoma skin cancer (15/2213, 0.7%). Patients with colon cancer were younger at the time of IBD diagnosis (31.0 ± 15.8 vs. 38.9 ± 0.8), while patients with prostate and urinary cancer (11/2213, 0.5%) were older compared to controls. A lower percentage of patients with colon (13%), breast (14.8%), and prostate cancers (9.1%) was taking biological therapy at the time of cancer occurrence, as compared to controls (44%, $p < 0.01$). Moreover, a significantly higher number of

melanoma and breast cancer was observed in patients taking Azathioprine (AZA) at the time of cancer diagnosis for more than 4 years.

Conclusions: In our study the biological therapy is not associated with the development of malignancies, while Azathioprine use seems to be associated with breast cancer and melanoma. A younger age at IBD diagnosis is related to colon cancer, while an older age to prostate and urinary cancers.

1 INTRODUZIONE

1.1 DEFINIZIONI

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono un insieme di patologie di cui la Malattia di Crohn (MC) e la Colite Ulcerosa (CU) rappresentano i principali elementi. Queste patologie si contraddistinguono per una serie di caratteristiche: sono immuno-mediate, hanno andamento cronico-ricidivante e progressivo, e generano un'anomala infiammazione che può coinvolgere l'intero tratto gastrointestinale (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza delle MICI è drasticamente aumentata negli ultimi decenni, passando da 3.7 milioni (95% UI 3.5–3.9) di soggetti affetti a livello globale nel 1990, a 6.8 milioni (95% UI 6.4–7.3) nel 2017, con un incremento dell'85.1% (79.5–89.9) (2).

Le stime più recenti vedono le MICI colpire più di 2.2 milioni di persone soltanto in Europa, con un'incidenza annuale, per la CU, di 12.5 su 100.000 e, per il MC, di 6.5 su 100.000. Ne risulta una prevalenza complessiva di 255 su 100.000 (3,4).

Gli studi presenti in letteratura descrivono un progressivo aumento della prevalenza delle MICI secondo un gradiente globale longitudinale. È infatti riportata una maggiore percentuale di soggetti affetti da queste patologie in Nord Europa e Nord America. Per quanto concerne la CU, in Nord Europa si ha un picco di prevalenza in Norvegia (505 per 100.000) mentre, in Nord America, il picco si riscontra negli USA (286 per 100.000). Per quanto riguarda la MC, in Nord Europa il suo picco di prevalenza si trova in Germania (322 su 100.000), mentre, per il Nord America, in Canada (319 su 100.000) (5).

Un fattore che pare essere implicato nell'eziologia delle MICI è l'ambiente; infatti, queste patologie sono significativamente più incidenti nelle aree urbane piuttosto che in ambienti rurali (6).

Nonostante questo, ad oggi anche i Paesi che sono stati sempre considerati a bassa prevalenza e a basso rischio di MICI ne hanno riscontrato un aumento importante di incidenza e prevalenza. Tra questi ci sono alcuni Paesi africani, il Giappone e l'India. La loro occidentalizzazione, oltre al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche, sembra essere alla base di tale aumento di prevalenza. Una differenza epidemiologica si nota anche tra etnie diverse, con soggetti di razza caucasica che sembrano essere maggiormente colpite rispetto alle altre, nonostante questo gap si stia riducendo con il passare degli anni (7).

1.3 EZIOLOGIA

Ad oggi l'eziologia delle MICI non è ancora stata completamente chiarita. Nonostante ciò, negli ultimi decenni sono stati identificati alcuni fattori che ne sono alla base. Diversi studi supportano, infatti, l'idea che lo sviluppo di queste patologie sia attribuibile ad una complessa interazione di molteplici fattori, che determinano una risposta infiammatoria alterata. Tra questi ritroviamo la suscettibilità dell'individuo dovuta a fattori genetici, il microbiota intestinale, la disregolazione immunitaria e l'esposizione a triggers ambientali (1,8).

1.3.1 FATTORI GENETICI

Diversi studi hanno messo in luce come fattori ereditari siano implicati nello sviluppo delle MICI; sono infatti stati effettuati studi sulla familiarità e sulla concordanza nei gemelli per queste patologie (9–11).

Per quanto concerne quest'ultimo dato, lo studio di Leena Halme et al. ha descritto per la MC un tasso di concordanza del 20-50% nei gemelli monozigoti, ed un tasso inferiore (10%) negli eterozigoti. Tassi minori

sono invece stati riscontrati per la CU: 16% nei monozigoti e 4% negli eterozigoti (9). Al contrario, lo studio più recente di Steven R Brant ha evidenziato un tasso di concordanza per la MC nei gemelli monozigoti del 30.3%, mentre negli eterozigoti del 3.6%. Al contrario, i tassi concernenti la CU sono risultati simili a quelli riscontrati precedentemente (10).

Altri studi hanno invece indagato la familiarità di queste patologie, tra cui lo studio di Frederik Trier Moller et al. condotto su tutti i pazienti della popolazione danese affetti da MICI, con un follow-up di 34 anni. I risultati hanno descritto un rischio di sviluppo di MC 8 volte più alto nei familiari di primo grado di un paziente affetto da MC, e un rischio di sviluppo di CU 4 volte più alto nei familiari di primo grado di un paziente con CU. Il rischio diminuiva nei familiari di secondo o terzo grado, mantenendosi comunque più alto della popolazione generale (11).

In letteratura è inoltre riportato che circa un terzo degli individui con entrambi i genitori affetti da MICI ha sviluppato la patologia entro i 30 anni di vita (9). Lo studio di Ashwin N Ananthakrishnan ha evidenziato che tra il 2% e il 14% dei pazienti con MC riferisce una storia familiare di MICI, mentre per la CU questa percentuale si attesta tra l'8 e il 14% (8).

Considerando lo studio dei singoli geni implicati nella patogenesi di queste patologie, è stato identificato il gene NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2), che codifica per un recettore intracellulare in grado di riconoscere il muramil dipeptide (12). Questo gene, se presente in omozigosi, è associato ad un aumento del rischio di sviluppare MC dalle 20 alle 40 volte in più rispetto alla popolazione generale, mentre in eterozigosi l'aumento del rischio è di 2-4 volte (13).

NOD2 è stato il primo ma non l'unico gene scoperto ad essere associato alle MICI: infatti, sono stati identificati un totale di 163 loci genici correlati ad una maggiore probabilità di sviluppare MC o CU. 30 di questi sono stati classificati come specifici per il rischio di sviluppare MC, e 23 per la CU (14).

Altri geni importanti correlati allo sviluppo di MICI sono ATG16L1, IRGM e IL23R; questi svolgono funzioni molto diverse tra loro, in quanto sono implicati nel controllo dell'immunità innata ed acquisita, nella preservazione delle condizioni della barriera epiteliale, nella riparazione delle lesioni, difesa contro agenti microbiologici e reazione allo stress ossidativo (1,7).

1.3.2 MICROBIOTA

Il microbiota intestinale umano è costituito da più di 100 trilioni di microrganismi, normalmente caratterizzato da un'ampia biodiversità microbica (15).

La presenza di disbiosi, ovvero un'alterazione della composizione o delle funzioni del microbiota, è correlata a diverse patologie, tra cui le MICI (16). Lo studio di Daniel N Frank et al. ha documentato un differente profilo del microbiota intestinale tra gli individui sani e quelli affetti da MICI, che risulta essere caratterizzato dalla diminuzione di Firmicutes e Bacteroidetes (17). Al contrario, le Enterobacteriaceae sono risultate essere più abbondanti negli individui affetti da MICI, e in particolar modo l' E. Coli aderente-invasivo (AIEC) nella MC (18).

1.3.3 FATTORI AMBIENTALI

1.3.3.1 DIETA

La dieta incide sul rischio di sviluppare MICI poiché, in primo luogo, ha un impatto sul microbiota. Uno studio sugli animali ha verificato come la dieta occidentale favorisca la disbiosi. In particolare, una dieta ricca di carne rossa, cibi processati e grassi si associa ad un aumento dell'infiammazione intestinale (19).

Tra i macronutrienti, gli acidi grassi sembrano avere un ruolo nella patogenesi di queste patologie (20)

Nonostante sia stata ipotizzata una correlazione tra acidi grassi e sviluppo di MICI, uno studio di Ashwin N Ananthakrishnan ha smentito questa teoria, suggerendo che questo rapporto tra alimentazione e MICI possa essere più complesso (21).

Prendendo in considerazione gli acidi grassi poli-insaturi omega3 e omega-6, uno studio di Devendra K Amre et al. ha evidenziato che una dieta caratterizzata da alti consumi di omega-3 diminuisce il rischio di sviluppare MC (22).

Al contrario, un maggior consumo di omega 6 risulta essere associato ad un maggior rischio di sviluppo di MC (23).

Non sono state evidenziate correlazioni tra MICI e gli altri macronutrienti (7).

Al contrario, una dieta ricca di fibre, specialmente provenienti dalla frutta, sembra essere correlata ad una diminuzione del rischio di sviluppare MC, poiché le fibre sono coinvolte nel mantenimento della funzione della barriera intestinale e vengono metabolizzate in acidi grassi a catena corta, che inibiscono la trascrizione dei mediatori pro-infiammatori (24).

Per quanto riguarda i micronutrienti, è stata evidenziata una correlazione tra le MICI e i livelli di vitamina D: in particolare, valori elevati di vitamina D si associano a una riduzione del rischio di sviluppare MC (25).

L'aumento di incidenza delle MICI in paesi storicamente considerati a basso rischio può essere spiegato proprio da questi dati: l'occidentalizzazione della dieta è, infatti, considerata uno degli elementi alla base di questo cambiamento epidemiologico (4).

1.3.3.2 FUMO

Ad oggi è nota l'associazione tra fumo e aumento del rischio di sviluppare la MC, nonché di avere anche una malattia più aggressiva e con insorgenza precoce (7).

Al contrario, il suo effetto sulla CU risulta essere protettivo, infatti diminuisce il rischio di insorgenza e si associa a un'età più tardiva alla diagnosi (7,26).

Anche se non si conoscono nel dettaglio le ragioni di queste associazioni opposte, i principali meccanismi alla base di questa differenza tra le patologie sembrano essere la produzione di ossido nitrico e lo stress ossidativo. Il primo è collegato ad alterazioni della funzione endoteliale e del tono della muscolatura liscia, mentre il secondo esercita un effetto sull'integrità della barriera e permeabilità intestinale. Il fumo sembra in grado di influenzare le risposte immunitarie cellulari e umorali, di compromettere l'autofagia e di influenzare il microbiota (1,7, 30).

1.3.3.3 APPENDICECTOMIA

L'appendicectomia, così come il fumo, ha un effetto diverso sul rischio di MC o CU. Per quanto riguarda quest'ultima, la rimozione dell'appendice risulta essere un fattore protettivo (27).

Al contrario, l'appendicectomia correla con una maggiore probabilità di sviluppare MC, specialmente nei primi 4 anni in seguito all'operazione. A partire dal quinto anno, il rischio torna ad essere paragonabile a quello della popolazione generale (7,28).

1.3.3.4 ANTIBIOTICI

Gli antibiotici alterano il microbiota, ne riducono la ricchezza e la diversità, e di conseguenza sembrano avere un ruolo nello sviluppo delle MICI (28).

Lo studio di Matthew P Kronman et al., oltre a descrivere la relazione tra antibioticoterapia in giovane età e MICI, ha evidenziato anche come il rischio dipenda dalle dosi assunte: chi aveva assunto più di due cicli di terapia antibiotica aveva un rischio maggiore di sviluppare MICI di chi ne aveva assunto al massimo due (29).

La terapia con antibiotici è stata significativamente associata alla MC, ma non alla CU. Questo fenomeno è stato descritto per tutti gli antibiotici, con la sola eccezione della penicillina. Gli antibiotici che maggiormente si associano a questo rischio sono i fluorochinoloni e il metronidazolo (30).

Gli stessi dati non sono stati confermati in osservazioni sulle popolazioni dell'est del mondo, nelle quali l'antibioticoterapia si è rivelata un fattore protettivo nei confronti delle MICI. La spiegazione più plausibile è correlata ai patogeni e alle condizioni igieniche più scarse che contraddistinguono queste zone geografiche (7).

1.3.3.5 CONTRACCETTIVI ORALI

I contraccettivi orali sono correlati ad un aumento del rischio di sviluppare sia MC che CU. Il meccanismo alla base non è ancora stato definitivamente chiarito, anche se sembra implicato il ruolo degli estrogeni nell'immunomodulazione e nella regolazione dell'infiammazione (28,31)

1.3.3.6 IPOTESI DELL'IGIENE

L'ipotesi dell'igiene si propone di spiegare l'aumento dell'incidenza di malattie autoimmuni nei paesi sviluppati. Secondo questa ipotesi, crescere in un ambiente caratterizzato da una maggiore igiene comporta una insufficiente esposizione agli antigeni ambientali. Trascorrere i primi anni di vita in queste condizioni può sfociare in risposte immunologiche inappropriate in età adulta (32).

Avere un animale domestico, essere a contatto con animali da fattoria e condividere un letto o l'ambiente casalingo si associa a un minore rischio di sviluppare sia MC che CU. Vivere in aree urbane comporta un maggiore rischio di sviluppare MICI, e in particolare MC, rispetto alla vita in contesti rurali (28,32,33).

1.3.3.7 INFEZIONI

Diversi patogeni sembrano avere un ruolo sul rischio di sviluppare MICI. È stato descritto come l'infezione gastrica da *Helicobacter pylori* risulti essere un fattore protettivo nei confronti delle MICI, indipendentemente dall'età, dall'etnia e dal tipo di malattia (34).

Al contrario, un batterio associato a queste patologie è il *Campylobacter*, in particolare il *C. Concisus* (28).

Infine, alcune infezioni possono determinare la riacutizzazione di queste patologie. Tra queste, la principale è l'infezione da *Clostridium difficile*, in particolare nei pazienti ospedalizzati (7).

1.3.3.8 STILE DI VITA

È stata a lungo studiato come lo stress personale, alterazioni della sfera psicologica, l'attività fisica e in generale lo stile di vita impattino sul rischio di sviluppare MICI. Lo stress, così come l'ansia e la depressione,

possono condizionare l'infiammazione mediante il sistema nervoso autonomo e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Ne risulta un aumento di citochine pro-infiammatorie, l'attivazione dei macrofagi, l'alterazione della permeabilità dell'intestino e del microbiota intestinale (7).

L'attività fisica svolge al contrario un ruolo protettivo nei confronti di queste patologie. È stato descritto come i pazienti affetti da MICI non praticassero una attività fisica regolare, durante l'infanzia e fino all'inizio dell'età adulta, rispetto ai controlli (35).

1.4 CLINICA

1.4.1 MANIFESTAZIONI INTESTINALI

I sintomi della MC e della CU non sempre sono evidenti, in quanto le MICI sono caratterizzate da periodi di remissione alternati a periodi di riacutizzazione. La presentazione clinica delle due patologie può essere estremamente variabile: spesso i sintomi, specialmente nella popolazione pediatrica, possono essere simili a quelli della sindrome dell'intestino irritabile o di una infezione gastrointestinale (36).

Le manifestazioni di CU e MC possono sovrapporsi, con sintomi comuni quali dolore addominale, diarrea, sanguinamento rettale e vomito. La variabilità dei sintomi è dovuta anche alla diversa localizzazione delle due patologie. La CU è solitamente limitata al grosso intestino e le lesioni si estendono a partire dal retto, prossimalmente, in modo continuo. Nel 20% delle pancoliti l'infiammazione non è limitata al grosso intestino, ma si estende all'ileo terminale: si parla di backwash ileitis. La classica presentazione della CU include sintomi quali diarrea ematica, che può o meno essere associata alla presenza di muco, anemia, causata dal sanguinamento cronico, dolore addominale di grado variabile; tenesmo e urgenza rettale si riscontrano, invece, quando è presente una malattia limitata al retto (36,37).

La MC può coinvolgere invece qualunque segmento del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano. I sintomi più frequenti sono il dolore addominale e la diarrea, che rispetto alla CU si presenta più frequentemente intermittente e non ematica, il malassorbimento, secondario all'interessamento di ileo terminale e colon, e la perdita di peso. I pazienti con malattia stenotica possono andare incontro ad ostruzione intestinale, che si manifesta con mancanza di flatulenza associata a intestino iperattivo, nausea e vomito. I pazienti con MC penetrante possono, invece, sviluppare fistole e ascessi, e avere sintomi sistemici come la febbre, oltre al dolore addominale (13,36).

1.4.2 MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI

Le MICI possono interessare molti altri organi oltre al tratto gastrointestinale, configurandosi, quindi, come malattie sistemiche. Le manifestazioni extraintestinali (MEI) possono verificarsi sia prima che dopo diagnosi di MICI. Esse sono in grado di condizionare in modo importante la qualità di vita e la gestione del paziente. Possono rispondere alla medesima terapia utilizzata per il controllo del quadro intestinale oppure richiedere una terapia mirata, il che rende necessario un approccio multidisciplinare (38).

La frequenza di presentazione delle MEI è variabile, a seconda della manifestazione presa in considerazione. In generale si presentano nel 6-47% dei casi e più frequentemente nella MC rispetto alla CU. Inoltre, pazienti che hanno già sviluppato una MEI, hanno un aumentato rischio di svilupparne altre. Le manifestazioni più frequenti sono quelle muscoloscheletriche, dermatologiche ed oculari. Meno frequenti sono gli interessamenti epatobiliare, polmonare, renale e vascolare (39).

Non è ancora noto quali fattori siano implicati e in che modo, tuttavia sembrerebbero coinvolti la flora batterica e la permeabilità della barriera intestinale, che contribuiscono alla genesi di un meccanismo di cross-reattività contro antigeni intestinali in siti non intestinali (38).

Il ruolo dell'autoimmunità è supportato anche dall'alta prevalenza di anticorpi perinucleari anti-citoplasma dei neutrofilo (p-ANCA), specialmente nei pazienti affetti da CU, associati all'uveite e all'eritema nodoso. Anche le cellule T della memoria sembrano avere un ruolo, in quanto raggiungono distretti corporei diversi dall'intestino e determinano reazioni infiammatorie (39).

1.4.3 SINTOMI MUSCOLOSCHIELETRICI

Le manifestazioni articolari sono le più frequenti, e colpiscono fino al 35% dei pazienti affetti da MICI. Si tratta principalmente di spondiloartriti assiali o periferiche. Quest'ultime sono ulteriormente classificate in due tipi: l'artrite periferica pauci-articolare, che si presenta come asimmetrica, acuta e di breve durata è correlata all'attività intestinale e generalmente risponde al trattamento delle MICI. L'artrite periferica poliarticolare, al contrario, è simmetrica ed indipendente dall'attività intestinale. Può anche presentarsi prima della diagnosi di MICI.

Le artropatie assiali includono spondilite anchilosante e sacroileite. La prima si riscontra nel 10% dei pazienti con MICI, è più frequente nei giovani ed è associata ad HLA-B27 positivo. Comporta sintomi quali rigidità mattutina, lombalgia che peggiora con l'inattività e anomalie della colonna vertebrale all'imaging. La sacroileite si verifica invece nel 25% dei pazienti con MICI. (40,41).

1.4.4 SINTOMI CUTANEI

I sintomi cutanei più importanti sono l'eritema nodoso (Figura 1), la psoriasi e il pioderma gangrenoso. Il primo è il più frequente, e colpisce fino al 10-15% dei pazienti con MICI, e prevalentemente donne e pazienti con MC. Spesso correla con l'attività di malattia e si presenta in concomitanza ai sintomi articolari.



Figura 1. Eritema nodoso in paziente con MC (39).

Il 7-11% dei pazienti con MICI sviluppa psoriasi, soprattutto i pazienti con MC. In questo caso, l'attività di malattia non influenza la severità della psoriasi.

Il pioderma gangrenoso (Figura 2) è molto meno frequente e si presenta in circa l'1-2% dei pazienti. Può manifestarsi sia prima che dopo la diagnosi di MICI ed è indipendente dall'attività di malattia. È più frequente nelle donne e colpisce maggiormente gli arti inferiori.



Figura 2. Pioderma gangrenoso in paziente con CU (39).

Infine, la stomatite aftosa si presenta nel 10% degli individui sia con MC che con CU. Si presenta con ulcere a livello della mucosa di labbra o bocca, che compaiono in associazione all'attività di malattia (39,42).

1.4.5 SINTOMI OCULARI

Tra il 2 e il 5% dei pazienti con MICI presenta sintomi oculari. I più comuni sono episclerite, sclerite e uveite (Figura 3). Sono più frequenti nel MC rispetto alla CU, e nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta. Sono spesso associati alle manifestazioni cutanee ed articolari (40,41).



Figura 3. Uveite anteriore in paziente con MC (39).

1.5 CLASSIFICAZIONE

La prima classificazione è quella di Roma, del 1991, che considerava la localizzazione anatomica, gli interventi chirurgici e il fenotipo della patologia. Questa classificazione è stata sostituita dalla classificazione di Vienna, che teneva in considerazione anche l'età di insorgenza (43).

La successiva classificazione di Montreal del 2005 ha introdotto le fasce di età e ha classificato la malattia perianale in maniera indipendente dal fenotipo fistolizzante in MC (Tabella 1).

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 years	A1 below 16 years
	A2 above 40 years	A2 between 17 and 40
		A3 above 40 years
Location	L1 ileal	L1 ileal
	L2 colonic	L2 colonic
	L3 ileocolonic	L3 ileocolonic
	L4 upper	L4 isolated upper disease ^a
Behaviour	B1 nonstricturing, nonpenetrating	B1 nonstricturing, nonpenetrating
	B2 stricturing	B2 stricturing
	B3 penetrating	B3 penetrating
		p perianal disease modifier ^b

Tabella 1. Classificazione di Vienna e di Montreal della MC (43).

Per la prima volta, inoltre, è stata proposta una classificazione per la CU, che considerava l'estensione della malattia e il grado di severità. Il parametro estensione presenta tre sottogruppi: proctite, colite distale (o sinistra, estesa fino alla flessura splenica) e pancolite (43,44) (Tabella 2-3).

Score	Severity	Definition
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild ulcerative colitis	≤4 stools per day (with or without blood), absence of systemic disease, normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate ulcerative colitis	>4 stools per day, but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe ulcerative colitis	≥6 bloody stools daily, pulse rate ≥90 beats/min, temperature ≥37.5°C, haemoglobin <10.5 g/dl, and ESR ≥30 mm/h

Tabella 2. Classificazione di Montreal della CU in base alla severità (43).

Extent		Anatomy
E1	Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum, i.e. proximal extent of inflammation is distal to the recto-sigmoid junction
E2	Left-sided ulcerative colitis (distal UC)	Involvement limited to a portion of the colo-rectum distal to the splenic flexure
E3	Extensive ulcerative colitis (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

Tabella 3. Classificazione di Montreal della UC in base all'estensione (43).

Infine, la classificazione di Parigi del 2011 caratterizza in maniera più accurata gli aspetti della patologia pediatrica, a partire dall'età, per la quale viene aggiunta una nuova categoria per l'età minore di 10 anni alla diagnosi. Vengono aggiunte sottocategorie, L4a e L4b, per distinguere la

localizzazione di malattia prossimale al legamento di Treitz o distale ad esso. Viene aggiunta la possibilità di classificare contemporaneamente la presenza di fenotipo stenosante e fistolizzante nello stesso paziente. La scarsa crescita del bambino viene riconosciuta come un importante parametro caratterizzante la malattia in ambito pediatrico (45). Tutte le informazioni descritte sono riassunte in Tabella 4.

Characteristics	Montreal	Paris
Age at diagnosis (y)	A1: <17 A2: 17-40 A3: >40	A1a: 0 to <10 A1b: 10 to <17 A2: 17-40 A3: >40
Location	L1: Terminal ileal±limited cecal disease L2: Colonic L3: Ileocolonic L4: Isolated upper disease	L1: Distal 1/3 ileal±limited cecal disease L2: Colonic L3: Ileocolonic L4a: Upper disease proximal to Ligament of Treitz L4b: Upper disease distal to Ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum
Behavior	B1: Non-stricturing non-penetrating B2: Stricturing B3: Penetrating p: Perianal disease modifier	B1: Non-stricturing non-penetrating B2: Stricturing B3: Penetrating B2B3: Both penetrating and stricturing disease either at the same or different times p: Perianal disease modifier
Growth	Not available	G0: No evidence of growth delay G1: Growth delay

Tabella 4. Classificazione di Montreal e di Parigi della MC (46).

1.6 DIAGNOSI

La diagnosi di MICI tiene in considerazione diversi elementi, tra cui la presentazione clinica, l'esito degli esami bioumorali, e i risultati di esame endoscopico ed istologico. La necessità di associare più esami è data dall'assenza, ad oggi, di marcatori prognostici specifici (37,47).

1.6.1 ANAMNESI

L'anamnesi deve tenere conto di tutti i sintomi intestinali ed extra-intestinali che presenta il paziente, nonché della familiarità per queste patologie; è necessario, inoltre, poter escludere tutte le patologie che rientrino nella diagnosi differenziale con le MICI (48).

1.6.2 ESAMI BIOUMORALI

Gli esami bioumorali consentono di effettuare alcune valutazioni, tuttavia non sono sufficienti per definire una diagnosi di MICI. I marcatori più rilevanti da valutare sono quelli dell'infiammazione, e possono essere ricercati sia nel siero che nelle feci. Tra questi ultimi ritroviamo la calprotectina fecale e la lattoferrina, mentre tra i marcatori sierici si dosano la proteina C reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione (VES) (49,50).

La calprotectina fecale è una proteina rilasciata prevalentemente dai neutrofilii, e si riscontra aumentata in caso di stato infiammatorio intestinale. Anche se non è un marker specifico, un valore di calprotectina superiore a 600 µg/g è fortemente suggestivo di MICI. Infine, data la sua buona correlazione con l'attività di malattia, il suo dosaggio risulta utile in pratica clinica al fine di monitorare la risposta al trattamento farmacologico e predire eventuali riacutizzazioni. (49,51).

1.6.3 IMAGING

Le tecniche di imaging hanno un ruolo limitato nel processo diagnostico della CU, mentre nella MC possono essere utilizzate per valutare l'intestino tenue. L'ecografia è utilizzata per un'analisi dello spessore delle pareti, della vascolarizzazione intestinale, della presenza di stenosi, fistole o dilatazione di un'ansa. Allo stesso modo, la risonanza magnetica permette di valutare questi parametri, e a differenza della ecografia non è operatore-dipendente. I cambiamenti alla RM legati all'infiammazione intestinale sono: ispessimento della parete intestinale ed iper enhancement con contrasto endovenoso, presenza di ulcerazioni ed edema, ingrossamento dei linfonodi. Anche la TC è molto sensibile ed è in grado di evidenziare enhancement mucosale, lo spessore della parete intestinale e la presenza di linfonodi ingrossati, tutti segni associati ad infiammazione intestinale. Rispetto alle altre due tecniche ha lo svantaggio di usare radiazioni (37,47,52).

1.6.4 ESAME ENDOSCOPICO ED ISTOLOGICO

Il gold standard per la diagnosi di MICI è l'ileocolonscopia con biopsie. Nel caso in cui ci fosse il sospetto di MC, risulta utile anche l'esecuzione di un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS), al fine di valutare la presenza di malattia a livello del tratto gastrointestinale superiore (37,47).

La CU a livello endoscopico è caratterizzata dalla presenza di lesioni che si estendono dal retto in modo continuo, prossimalmente. Nel 20% dei casi di pancolite si può riscontrare una "backwash ileitis", che presenta un'estensione dell'infiammazione che raggiunge l'ileo. La mucosa intestinale si presenta eritematosa, con perdita del normale pattern vascolare, erosioni ed ulcerazioni, pseudopolipi, granulosità ed emorragie (Figura 4). Dal punto di vista istologico, è presente interessamento flogistico di mucosa e sottomucosa, diminuita densità delle cripte e alterazione della loro architettura. Si può notare la presenza di linfociti e plasmacellule a livello della lamina propria (37,53).

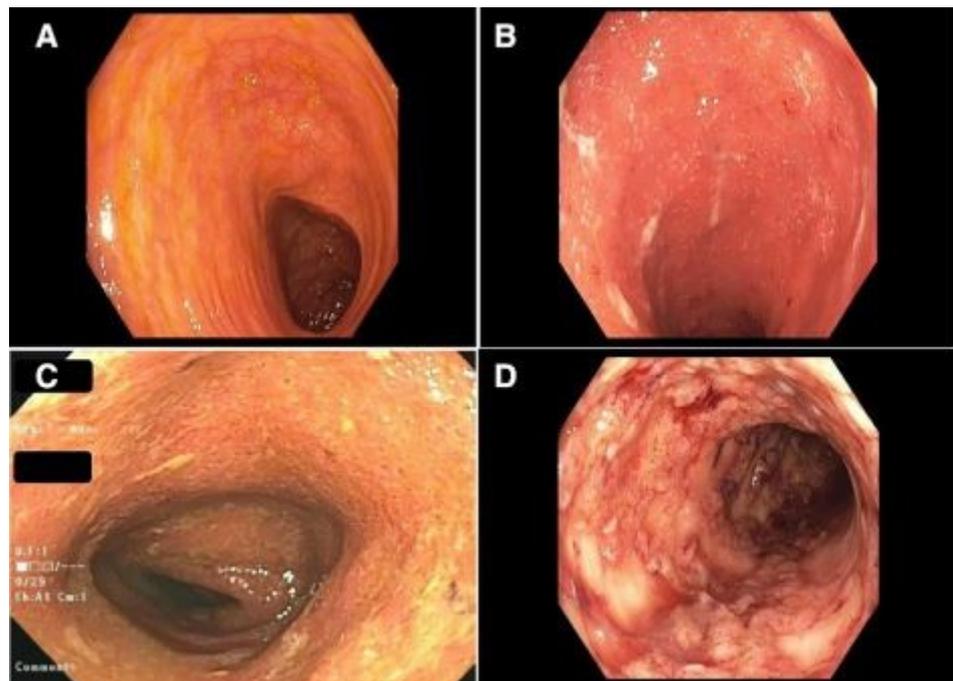


Figura 4. Colonscopia: (A) colon sano, (B) colite lieve, (C) colite moderata, (D) colite severa (37).

Per quanto concerne la MC, il quadro endoscopico è caratterizzato da una distribuzione segmentaria delle lesioni infiammatorie, con interposizione di aree di mucosa sana a zone infiammate (Figura 5). Le ulcere hanno un decorso più longitudinale e conferiscono il tipico aspetto “acciottolato”. In relazione al fenotipo di malattia, possono essere presenti fistole e stenosi. Infine, I granulomi non caseosi, patognomonici per questa patologia, si trovano solo nel 10% dei casi. All’esame bioptico è presente infiammazione transmurale, che è cronica e discontinua. Sono presenti metaplasia della ghiandola pilorica, granulomi e una irregolarità focale dell’architettura delle cripte. I linfociti intraepiteliali risultano aumentati (47,48,53).

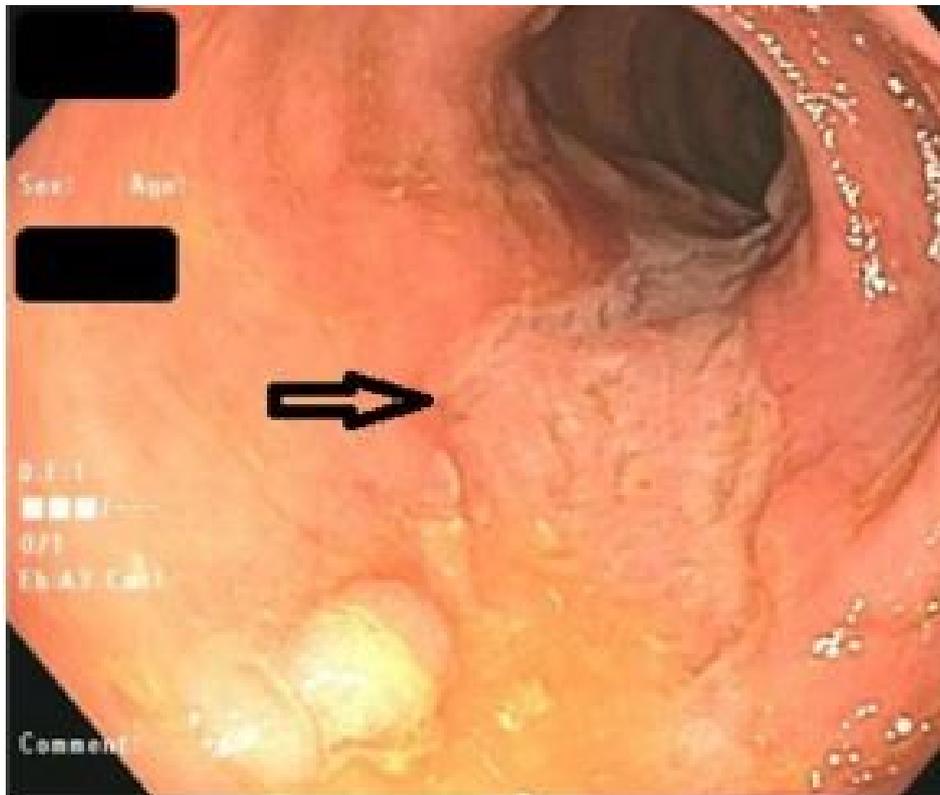


Figura 5. Colonscopia di paziente con MC (47).

1.6.5 SCORE VALUTAZIONE

Il Mayo Score è un indice comunemente usato per valutare la gravità della CU e i suoi cambiamenti determinati dal trattamento farmacologico. Si

basa su quattro parametri: numero di evacuazioni giornaliere, sanguinamento rettale, reperti endoscopici e giudizio del medico. Ogni parametro ha un punteggio di gravità che va da 0 a 3, per un massimo di 12 punti totali, che indicano la massima gravità della patologia. Una diminuzione del punteggio complessivo indica un miglioramento dello stato di attività di malattia (37).

L'Harvey Bradshaw Index (HBI) è uno score spesso utilizzato in pratica clinica per la valutazione della MC, ed è una semplificazione di un altro score, il Crohn's Disease Activity Index (CDAI), più pratico di quest'ultimo. Considera cinque parametri: il benessere generale dell'individuo, il dolore addominale, la presenza di masse addominali, il numero di evacuazioni liquide e le manifestazioni extraintestinali. Un punteggio totale maggiore di 7 indica la presenza di malattia attiva (47).

1.7 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

1.7.1 AMINOSALICILATI

Gli aminosalicilati sono farmaci a base di acido 5-aminosalicilico (5-ASA). Quelli maggiormente utilizzati sono la Sulfasalazina e la Mesalazina, per la quale esiste una formulazione sia orale che topica. L'effetto antinfiammatorio del 5-ASA a livello della mucosa intestinale è mediato da diversi meccanismi d'azione, tra cui l'interferenza nella conversione dell'acido arachidonico a leucotrieni e prostaglandine, la rimozione di specie reattive dell'ossigeno e la modulazione dell'attività dei globuli bianchi (54).

Il 5-ASA è indicato per l'induzione e il mantenimento della remissione della CU di grado lieve, per la quale possono essere utilizzati anche in monoterapia (55,56).

Per quanto concerne la MC, il loro ruolo è controverso: sembrano farmaci utili per l'induzione della remissione di malattia, ma non per il suo

mantenimento; non è indicata l'assunzione in cronico, in quanto non sembrano efficaci nel ridurre il rischio di recidiva (54).

Il 5-ASA è un farmaco considerato sicuro e ben tollerato. Tuttavia, può dare effetti collaterali quali mal di testa, dolore addominale, rash cutaneo e nausea, ma sono di grado lieve. La nefrotossicità è l'effetto più grave, ma documentato raramente, e generalmente si presenta entro un anno dall'inizio della terapia (54,55).

1.7.2 CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono farmaci molto efficaci per indurre la remissione e trattare le riacutizzazioni, sia nel MC che nella CU. Possono essere utilizzati in pazienti con CU non-responder alla terapia con 5-ASA, o nella MC moderato-severa. Al contrario, non sembrano efficaci nel mantenimento della remissione di malattia (54,56).

Nonostante la loro efficacia, la terapia orale con glucocorticoidi si associa a diversi effetti avversi, come l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete mellito, le infezioni opportunistiche e il tromboembolismo venoso (54).

1.7.3 IMMUONOMODULATORI

Tra questi farmaci, sono utilizzati per il trattamento delle MICI le tiopurine, i JAK-inibitori, il metotrexato, gli inibitori della calcineurina (54).

1.7.3.1 TIOPURINE

I dati presenti in letteratura riportano che circa il 50% degli individui affetti da MC e il 20% di quelli affetti da CU assume almeno una tiopurina dopo la diagnosi di MICI. L'Azatioprina (AZA) e la 6-Mercaptopurina (6-MP), principali farmaci di questa classe, hanno un'attività citotossica sui linfociti tramite blocco della replicazione cellulare. Il trattamento con le tiopurine non è raccomandato in monoterapia per l'induzione della

remissione, nonostante siano molto utili per il mantenimento della remissione. Le evidenze circa la loro efficacia sono più forti per la MC e riducono la necessità di intervento chirurgico fino al 40% (56–58).

Tra gli effetti avversi delle tiopurine si riscontrano leucopenia, epatotossicità e pancreatite, che si manifesta in meno del 5% dei pazienti ed entro sei settimane dall'inizio della terapia. Inoltre, alcuni studi osservazionali hanno evidenziato che l'utilizzo di questi farmaci si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di linfoma e cancro della pelle non-melanoma (56,57,59).

1.7.3.2 METOTREXATO

Il metotrexato si è dimostrato efficace sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione clinica nei pazienti con MC, mentre lo stesso risultato non è stato evidenziato nella CU (54,58).

Effetti avversi associati a questa terapia sono l'ipoalbuminemia, nausea e vomito, diarrea, polmoniti atipiche e rash cutaneo, mentre il più grave è l'epatotossicità con fibrosi epatica (54,60).

1.7.3.3 INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Il trattamento con la Ciclosporina-A e il Tacrolimus è indicato nella CU refrattaria alla terapia convenzionale per l'induzione della remissione, mentre risulta essere meno efficace per il suo mantenimento. La Ciclosporina-A è inoltre utilizzata per prevenire il rischio di colectomia in pazienti con CU refrattaria alla terapia steroidea. I loro effetti avversi ne limitano l'utilizzo continuativo nel tempo, in particolare il rischio di infezioni, nefrotossicità e neurotossicità (54,61).

1.7.3.4 JAK INIBITORI

Sono i farmaci più recentemente approvati per il trattamento delle MICI, sono in grado di modulare l'infiammazione grazie al loro meccanismo d'azione a livello dei recettori di diverse citochine, tra cui IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. In particolare, i recettori appartengono alla famiglia delle JAK-chinasi, di cui fanno parte TYK2, JAK1, JAK2 e JAK3. I primi tre sono espressi in moltissimi tipi di cellule, mentre JAK3 solamente dalle cellule ematopoietiche. Modulare queste chinasi significa interferire sul segnale JAK-STAT e la successiva espressione di geni pro-infiammatori (54).

Il Tofacitinib, farmaco orale che inibisce preferibilmente JAK1 e JAK3, è stato recentemente approvato in Italia per il trattamento della CU moderata-severa, e si è dimostrato efficace sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione. Gli effetti collaterali comprendono un aumento di infezioni da herpes zoster e le trombosi (62).

Di recente approvazione, il Filgotinib è un inibitore selettivo di JAK1. Lo studio FITZROY ha messo in evidenza come il farmaco sia efficace nella remissione clinica della MC, con un profilo di sicurezza simile al placebo. Lo studio SELECTION ha, invece mostrato la sua efficacia nell'induzione e il mantenimento della remissione clinica della CU da moderata a severa (62,63).

1.7.4 FARMACI BIOLOGICI

In questa classe sono inclusi farmaci inibitori delle citochine pro-infiammatorie e antagonisti delle molecole di adesione (54).

1.7.4.1 ANTI-TNF α

La condizione infiammatoria tipica delle MICI è associata all'espressione di citochine pro-infiammatorie, tra cui il TNF- α . Il TNF è prodotto

principalmente da monociti, macrofagi e linfociti T, ma anche da altri tipi di cellule. Interagendo con i suoi recettori, induce un effetto di natura pro-infiammatoria, con l'aumento della produzione di altre citochine pro-infiammatorie, IL-1 β e IL-6, l'espressione di molecole di adesione, l'inibizione dell'apoptosi delle cellule infiammatorie e la proliferazione di fibroblasti e fattori procoagulanti. Si ritiene che gli anticorpi anti-TNF abbiano molteplici meccanismi d'azione, tra cui la neutralizzazione del TNF- α . Hanno una predilezione nel distribuirsi nei tessuti infiammati (64).

I farmaci anti-TNF α comprendono Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) e Golimumab (GLM). Sono utilizzati per il trattamento delle MICI moderate-gravi e, in particolare, in caso di refrattarietà o dipendenza dalla terapia con immunomodulatori o corticosteroidi. IFX è stato il primo anti-TNF approvato per il trattamento di queste patologie, si somministra per via endovenosa con dosaggio standard di 5 mg pro chilo, ogni 8 settimane. Per la MC, si è dimostrato efficace sia nell'indurre che nel mantenere la remissione. È ritenuto il miglior farmaco nell'induzione e mantenimento della remissione in pazienti naive alla terapia biologica. Anche per quanto riguarda la CU, IFX è efficace sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione. Riduce, sia nella MC che nella CU, il rischio di ospedalizzazione e di chirurgia (65).

È importante sottolineare che il trattamento con IFX può determinare reazioni avverse, a partire da quelle legate alla sua infusione, come prurito, dispnea, ipertensione, febbre, rash cutaneo. È associato a un maggior rischio di infezioni e di riattivazione di tubercolosi latente o HBV, ed esacerbazione della psoriasi (66).

Anche ADA e GLM, che si somministrano per via sottocutanea, si sono dimostrati efficaci nel trattamento, rispettivamente, della MC e della CU di grado moderato e grave, sia per quanto riguarda l'induzione della

remissione, sia per il mantenimento. Gli effetti collaterali di questi due farmaci non si discostano molto da quelli di IFX (67,68).

Ad oggi è ancora controversa la relazione tra anti-TNF e sviluppo di cancro. Una meta-analisi del 2006 di Tim Bongartz et al. aveva evidenziato un aumentato rischio nei pazienti in terapia con anti-TNF, che risultava essere maggiore con dosaggi di farmaco più elevati (69). Una meta-analisi del 2020 di Antoine Chupin et al. ha inoltre messo in evidenza un maggiore rischio di sviluppo di linfoma in pazienti trattati con anti-TNF, sia nel caso di associazione con tiopurine, sia in monoterapia (70).

Non sembra esserci tuttavia una significativa associazione tra questi farmaci e il rischio di sviluppare un cancro in generale, anche se sono ancora necessari studi che indaghino più approfonditamente questo possibile legame (71).

1.7.4.2 USTEKINUMAB

Ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale interamente umano che lega con specificità la subunità p40, che è condivisa dall'IL-12 e IL-23. Agisce bloccando il legame di queste citochine al loro recettore, espresso da cellule immunitarie. È utilizzato nel trattamento delle MICI moderato-severe ed è efficace sia nella fase d'induzione che di mantenimento della remissione, sia nella MC che nella CU (72,73).

Le reazioni avverse correlate all'assunzione di questo farmaco sono minori, in particolare quelle gravi. Le più comuni sono rinofaringite, mal di testa, vomito dopo l'assunzione ed eritema sul sito di iniezione. Anche se gli studi presenti in letteratura sono ancora limitati, l'assunzione di UST non sembra correlata con un maggior rischio di sviluppare cancro (72–74).

1.7.4.3 VEDOLIZUMAB

L'integrina $\alpha 4\beta 7$ è una glicoproteina di membrana, espressa da un sottogruppo di linfociti T helper di memoria, ed è importante per il trafficking linfocitario nell'intestino. Il Vedolizumab (VDZ), un anticorpo monoclonale, lega in modo specifico l'integrina $\alpha 4\beta 7$ e riduce la migrazione di questi linfociti nell'intestino. Il farmaco è stato approvato per l'induzione e il mantenimento della remissione sia del MC che della CU (75).

Gli studi circa la sicurezza del farmaco non hanno evidenziato l'insorgenza di particolari reazioni avverse, o un aumentato rischio di sviluppare cancro (76).

1.7.5 ANTIBIOTICI

L'utilizzo degli antibiotici è generalmente limitato al trattamento delle complicanze infettive, della malattia perianale e delle fistole nella MC, mentre per quanto riguarda la CU, il loro ruolo sembra essere limitato (54).

Gli antibiotici maggiormente utilizzati sono il Metronidazolo e la Ciprofloxacina. Il rischio di reazioni avverse deve essere tenuto in considerazione, e limita l'uso di questi farmaci in maniera prolungata (54,77).

1.7.6 PREBIOTICI, PROBIOTICI E SIMBIOTICI

Gli studi presenti in letteratura sui prebiotici sono contraddittori, ma non evidenziano alcun beneficio significativo nel trattamento delle MICI.

Per quanto riguarda i probiotici, risultano efficaci nella CU, ma non nella MC, e, in particolare, nel prevenire le recidive di CU inattiva in egual modo alla 5-ASA.

Sembra che anche i simbiotici possano avere effetti positivi sulla mucosa intestinale, ma il loro ruolo deve essere meglio investigato (54,78).

1.7.7 TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il recente sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento delle MICI ha determinato un calo nel tasso di interventi chirurgici negli individui affetti. Nonostante ciò, la chirurgia ricopre ancora un ruolo importante nella gestione di questi pazienti.

Le indicazioni alla chirurgia nella CU riguardano emorragie massive, carcinogenesi, perforazione intestinale, megacolon tossico o malattia non responsiva al trattamento medico. Gli interventi di prima scelta sono la proctocolectomia con ileo-ano anastomosi con pouch ileale (IPAA) o con stomia: in questi casi la chirurgia risulta curativa (37).

Nella MC le indicazioni più comuni sono malattia refrattaria al trattamento farmacologico, perforazione intestinale, ostruzione cronica, tumori, ascessi addominali (47). La prima scelta in questi casi è la resezione laparoscopica. Nel caso di stenosi del piccolo intestino, è indicata la stricturoplastica; al contrario, se sono presenti più stenosi in un tratto di intestino, potrebbe essere preferibile la resezione. La colectomia segmentaria è indicata qualora la patologia riguardi un solo segmento del colon. La proctocolectomia con ileo-ano anastomosi con pouch ileale è un'opzione nei casi di MC colica che coinvolge tutto il colon ma senza storia di malattia perianale (79).

La principale problematica riguardante l'approccio chirurgico della MC è l'alto tasso di recidiva. La recidiva endoscopica si presenta fino al 90% dei casi a livello dell'ultima porzione dell'ileo terminale entro 12 mesi dall'intervento. La recidiva clinica si presenta nel 20%-40% dei pazienti entro 12 mesi e 35%-50% dei pazienti entro 5 anni dall'intervento. Fattori di rischio per la recidiva sono il fenotipo penetrante della malattia, aver subito almeno due resezioni per MC, fumo di sigaretta e durata della

malattia. La programmazione di esami endoscopici post-operatori può essere utile per prevenire e identificare queste recidive (47).

1.8 RELAZIONE TRA MICI E CANCRO

Le MICI sono correlate ad un maggiore rischio di cancro intestinale a causa dell'infiammazione cronica che le caratterizza. Lo stesso aumento del rischio è stato evidenziato anche per alcune neoplasie extra-intestinali, ed è riconducibile allo stato di infiammazione e/o all'uso di terapie immunosoppressive (80).

1.8.1 CANCRO DEL COLON-RETTO E DEL PICCOLO INTESTINO

Uno dei tumori il cui rischio è maggiormente aumentato nella popolazione MICI è il cancro del colon-retto (CCR). Nel 1928, Bargen è stato il primo a descrivere 20 CCR che complicavano dei casi di CU (81).

La meta-analisi di Eaden et al. condotta nei Paesi occidentali nel 2001 ha riscontrato un'incidenza cumulativa di CCR nei pazienti affetti da CU dell'1.6% dopo 10 anni dalla diagnosi, 8.3% dopo 20 anni, che raggiungeva il 18.4% dopo 30 anni di malattia (82).

Dati più recenti hanno evidenziato come i pazienti con MICI abbiano sì un rischio aumentato di CCR, ma che questo non risulti più così elevato come nei decenni scorsi. È stato descritto infatti un rischio cumulativo di CCR negli individui affetti da MICI di 1%, 2%, e 5% rispettivamente dopo 10, 20, e più di 20 anni dalla diagnosi di malattia. È possibile che questo decremento sia dovuto ad una ottimizzazione del trattamento farmacologico, oltre che ai programmi di sorveglianza (83). Nonostante ciò, le stesse stime hanno descritto un contemporaneo aumento dell'incidenza di tumori precoci. Non è solo la presenza di MICI ad essere un fattore di rischio, lo sono anche l'estensione della patologia, la durata

della stessa, la giovane età alla diagnosi di MICI e la diagnosi concomitante di Colangite Sclerosante Primitiva (CSP) (80,83).

La meta-analisi di Jess et al. ha messo in luce anche come la MC sia correlata con una maggior incidenza di tumori del tratto gastrointestinale: il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per il CCR risultava 1.9, mentre quello per i tumori del piccolo intestino risultava 27.1, con valori dei singoli studi che oscillavano da 3.4 fino a 66.7 (84).

La meta-analisi di Canavan et al. ha inoltre differenziato, nei pazienti con MC, il rischio di cancro in relazione alla localizzazione di malattia. Nel caso di MC colica, il rischio relativo per lo sviluppo di CCR era di 4.5, mentre nel caso di malattia ileale il rischio era di 1.1. Il rischio relativo generale si attesta sul 2.5, mentre quello cumulativo a 10 anni è del 2.9% (85).

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma del piccolo intestino, i fattori di rischio associati, oltre alla diagnosi di MICI, sono il sesso maschile, il fumo di sigaretta, la durata della malattia, il fenotipo penetrante e precedenti resezioni intestinali (80).

1.8.2 COLANGIOCARCINOMA

Un'altra relazione indagata è quella tra MICI e colangiocarcinoma, dovuta alla maggior prevalenza di CSP nella popolazione affetta da MICI. I pazienti con CSP sono, infatti, maggiormente suscettibili allo sviluppo di colangiocarcinoma. Questa associazione era già emersa dalla meta-analisi del 2010 di Pedersen et al. Studi più recenti mostrano come il colangiocarcinoma sia quattro volte più frequente in individui affetti da MICI rispetto a quelli non affetti (80,86). Ulteriori fattori di rischio sono la durata di malattia e una pregressa colectomia, nonché la presenza di stenosi biliare (91).

I pazienti affetti sia da CSP che da MICI risultano essere più suscettibili anche per altri tumori, quali CCR, carcinoma epatocellulare, pancreas e cistifellea (87).

1.8.3 TIROIDE

Per quanto concerne il cancro della tiroide, i risultati degli studi condotti sono abbastanza discordanti: due studi hanno riscontrato un collegamento con le IBD. Questo non riguarda la MC, ma soltanto la CU (88,89). Il primo dei due studi, di Jussila et al., che ha esaminato in Finlandia i casi di MICI dalla banca dati dell'istituto di previdenza sociale, ha rilevato l'aumentato rischio in entrambi i sessi, con un SIR di 1.93 (1.28-2.79) (88). Il secondo studio, condotto su pazienti coreani, ha descritto un aumentato rischio solo per il sesso maschile, (SIR 2.2; 1.1-3.9) (89). Lo studio di Lihong Cao ha confermato questo legame, riscontrando come fattore di rischio anche il trattamento con farmaci immunosoppressori (90). Al contrario, altri due studi, uno americano (91) e l'altro del nord Italia (92), mostravano come anche la MC fosse legata a un maggiore rischio di cancro alla tiroide. Un altro studio ha affermato che non ci sono abbastanza evidenze che indichino una associazione tra le IBD e il rischio di cancro della tiroide (93). Considerata la contraddittorietà degli studi e la possibile presenza di fattori confondenti, non è possibile affermare con certezza che le IBD o che una classe di farmaci siano dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di cancro alla tiroide.

1.8.4 PANCREAS

I dati relativi al tumore del pancreas sono molto limitati; dallo studio scandinavo di coorte di Everhov et al. è emersa una correlazione tra MICI e un maggiore rischio di cancro del pancreas. Tra i pazienti, quelli più a rischio erano quelli affetti anche da CSP. L'incidenza cumulativa a 20 anni era risultata dello 0.34% (94).

D'altra parte, la meta-analisi di Pedersen et al. non ha evidenziato alcuna correlazione (86).

1.8.5 STOMACO

Anche i risultati riguardanti il cancro dello stomaco non sono concordi. Dai dati emersi dalla meta-analisi di Pedersen et al. si ipotizzava che pazienti affetti da MC avessero un maggior rischio di sviluppare il cancro allo stomaco a causa dello stato infiammatorio che può colpirlo (86).

Lo studio di Mala et al. ha, però, descritto la situazione opposta, cioè che la maggior parte dei casi sono legati alla CU, e non al MC (93).

1.8.6 MAMMELLA

I dati presenti in letteratura sul tumore alla mammella sono contrastanti e differenti per quanto concerne la CU e la MC. Lo studio norvegese di Hovde et al. ha descritto una correlazione tra MICI e cancro della mammella, sia per la CU che il MC (95). Al contrario, nella meta-analisi di Pedersen et al. non è stata osservata alcuna correlazione (86). Infine, lo studio di Hemminki et al. mostra come nella MC sia diminuito il rischio di sviluppare cancro della mammella, al contrario di quanto riscontrato per la CU (96).

Il fatto che la MC possa risultare un fattore protettivo per questo cancro è supportato ulteriormente da uno studio, che ha mostrato come nella MC ci sia una menopausa precoce rispetto alla popolazione generale, esponendo di fatto le pazienti ad una minore quantità di estrogeni nel corso della vita (97).

1.8.7 CERVICIA UTERINA

Nuovamente, i dati relativi a questa tipologia di cancro e la relazione con le MICI risultano essere limitati e controversi. Lo studio caso-controllo di Singh et al. non ha riscontrato alcuna correlazione tra le patologie (98). La meta-analisi di Allegretti et al. del 2015 ha invece portato alla luce il ruolo che potrebbero avere i farmaci immunosoppressori nello sviluppo della displasia di alto grado e del cancro della cervicite in pazienti con MICI. Tra i farmaci coinvolti nello studio c'erano prednisone, metotrexato, AZA, 6-MP, IFX e ADA: i pazienti con MICI che assumevano farmaci immunosoppressori o glucocorticoidi avevano un aumentato rischio di sviluppare displasia di alto grado o cancro della cervicite uterina rispetto a coloro che non venivano trattati con terapia immuno-modulante (99).

1.8.8 ENDOMETRIO E OVAIO

Nessuno studio ha indagato approfonditamente il rapporto tra MICI e cancro dell'endometrio. Dalla meta-analisi di Pedersen et al. non emerge un aumento del rischio associato alle MICI (86).

1.8.9 TRATTO URINARIO

Lo studio di coorte di So et al. su una popolazione di 2621 pazienti con MICI ha riscontrato un aumentato rischio di carcinoma a cellule renali solamente nei pazienti con MC (100)

Al contrario, Pedersen et al. non hanno evidenziato alcun aumento del rischio, né nei pazienti con CU né in quelli con MC (86).

Infine, le MICI e il loro trattamento prolungato con farmaci immunosoppressori sembrano essere un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro alla vescica (93).

1.8.10 PROSTATA

I risultati relativi alla correlazione tra cancro alla prostata e MICI sono discordanti. Due meta-analisi recenti (101,102) hanno indagato il legame in questione: uno ha visto come fattore di rischio la CU, mentre il MC non è risultato tale. La prima meta-analisi, di Ge et al., mostrava, per la CU un SIR di 1.58 (95% CI, 1.08-2.30); nei pazienti con MC, invece, il SIR di era 1.12 (95% CI, 0.97-1.31) (101).

Allo stesso modo, la meta-analisi di Chen et al. ha riportato un aumento del rischio complessivo pari al 78% per i soggetti affetti da MICI, sia nei pazienti con MC ma soprattutto in caso di CU (102).

Non è concorde la meta-analisi di Pedersen et al., che non ha messo in luce correlazioni (86).

1.8.11 PELLE

La popolazione MICI presenta un aumentato rischio, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare cancro alla pelle, sia melanoma che non-melanoma, che a sua volta comprende sia il carcinoma basocellulare che quello a cellule squamose. Il rischio sembra essere legato non tanto alle patologie di per sé, quanto all'uso di farmaci immunosoppressori per il loro trattamento (80).

Lo studio di Long et al. ha mostrato come le MICI siano un fattore di rischio sia per il cancro alla pelle non melanoma che per il melanoma, e come questo rischio fosse maggiore per gli individui affetti da MC rispetto a quelli affetti da CU. In particolare, le tiopurine sembrano aumentare il rischio di sviluppare cancro della pelle non-melanoma, mentre l'uso di farmaci biologici no. Al contrario, i farmaci biologici sono risultati essere correlati ad un aumentato rischio di sviluppare melanoma, mentre nessuna associazione tra tiopurine e melanoma è stata riscontrata (103).

Anche lo studio di Peyrin-Biroulet et al. ha rilevato un'associazione tra l'assunzione di tiopurine e l'aumento del rischio di sviluppare cancro alla pelle non melanoma. Il rischio era maggiore per i pazienti con trattamento ongoing rispetto a coloro che lo avevano assunto in passato. Sia il trattamento passato che quello in corso con tiopurine, tuttavia, sembrano aumentare il rischio di cancro alla pelle non melanoma anche in soggetti giovani, cioè di età inferiore a 50 anni (104).

La meta-analisi di Singh et al. ha considerato gli studi effettuati prima e dopo dell'introduzione dei farmaci biologici, ed ha messo in luce come siano le MICI stesse un fattore di rischio per il melanoma, indipendentemente dall'uso dei farmaci immunomodulanti (105). Inoltre, è stato riportato che la terapia con tiopurine aumenti il tasso di recidiva nei soggetti che sviluppano un basalioma, anche successivamente all'interruzione del trattamento (80).

Per quanto riguarda i farmaci anti-TNF, ad oggi non sono state evidenziate correlazioni certe tra il loro utilizzo e lo sviluppo di melanoma (93).

In conclusione, le MICI sembrano essere un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro della pelle. Sembra assodato anche il ruolo delle tiopurine nello sviluppo del cancro della pelle non-melanoma, mentre rimane da chiarire la relazione con i farmaci biologici.

1.8.12 DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI

Il rapporto tra MICI e disordini linfoproliferativi è stato ampiamente studiato, ed è emersa una correlazione tra trattamento con le tiopurine ed il rischio di sviluppare questo tipo di neoplasie. (106). Il rischio è presente sia nei pazienti che assumevano tiopurine in monoterapia o in terapia combinata (70).

La meta-analisi di Chupin et al. del 2020 (70) ha evidenziato come anche l'utilizzo degli anti-TNF rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di disordini linfoproliferativi.

Infine, lo studio di Herrinton et al. ha di fatto escluso le MICI come fattore di rischio indipendente, e lo ha identificato unicamente nella terapia farmacologica (107).

1.8.13 POLMONE

Ad oggi non c'è chiarezza sulla relazione tra cancro al polmone e MICI, solo la MC sembra avere un ruolo, forse a causa della sua associazione con il fumo di sigaretta, ma sono necessari ulteriori studi per consolidare questa teoria (93).

2 SCOPO DELLO STUDIO

Le MICI sono patologie infiammatorie croniche a carattere recidivante, che sono state negli anni correlate all'insorgenza di alcuni tumori, a causa dello stato infiammatorio alla base delle stesse. Data la loro cronicità, necessitano di una terapia farmacologica finalizzata ad indurre e mantenere la remissione clinica ed endoscopica; a questo scopo, negli ultimi decenni sono stati introdotti diversi farmaci immunomodulanti, che hanno rivoluzionato le modalità di gestione dei pazienti. Ad oggi, molti studi hanno messo in luce che queste terapie, nonostante il loro buon profilo di safety e la loro efficacia clinica, potrebbero risultare dei fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei pazienti che ne fanno uso. Tuttavia, le evidenze riportate in letteratura sono in parte contraddittorie, e i dati presenti non sono ancora sufficienti per confermare o smentire queste ipotesi.

Il nostro studio ha quindi come scopo primario quello di indagare l'insorgenza di tumori nella nostra coorte di pazienti, considerando la loro storia clinica e i trattamenti farmacologici che hanno intrapreso nel corso del tempo.

3 MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

A partire da novembre 2022 sono stati selezionati pazienti affetti da MC e CU, inseriti nel registro “The Paduan GastroIntestinal Disease natural History REgistry: a longitudinal, retrospective and prospective study”, (codice CESC: 5370/AO/22) approvato dal Comitato Etico dell’Università degli Studi di Padova. Il registro prevede l’inserimento di tutti i pazienti seguiti presso gli ambulatori dell’UOC di Gastroenterologia dell’Azienda Ospedale Università Padova, con diagnosi confermata di MICI, con dati riguardanti sia la diagnosi che il follow-up. Il tempo di osservazione del nostro studio è stato da gennaio 2000 ad aprile 2023.

I pazienti selezionati dovevano rispettare i seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi di MICI confermata, MC o CU, da almeno un anno.
- Diagnosi di tumore maligno successiva alla diagnosi di MICI

I criteri di esclusione dei pazienti sono stati invece:

- Rifiuto alla partecipazione e alla firma del consenso informato.
- Nessuna storia di tumore
- Diagnosi di tumore precedente alla diagnosi di MICI.

Pertanto, a partire dal pool di pazienti presenti nel registro, sono stati inclusi nel nostro studio tutti coloro che avevano ricevuto, nel corso della loro storia di MICI, una diagnosi di tumore. Di questi pazienti sono state raccolte informazioni riguardo la malattia, la terapia farmacologica e le informazioni riguardo i tumori.

Al fine di comparare le variabili analizzate in questa popolazione con un gruppo di pazienti con MICI senza storia di tumore, è stato selezionato dal medesimo registro un gruppo di controllo comparabile per sesso e età col gruppo in studio, considerando come data indice l’ultima data di follow-up.

Il processo di selezione della popolazione di studio è stato riassunto in Figura 6.

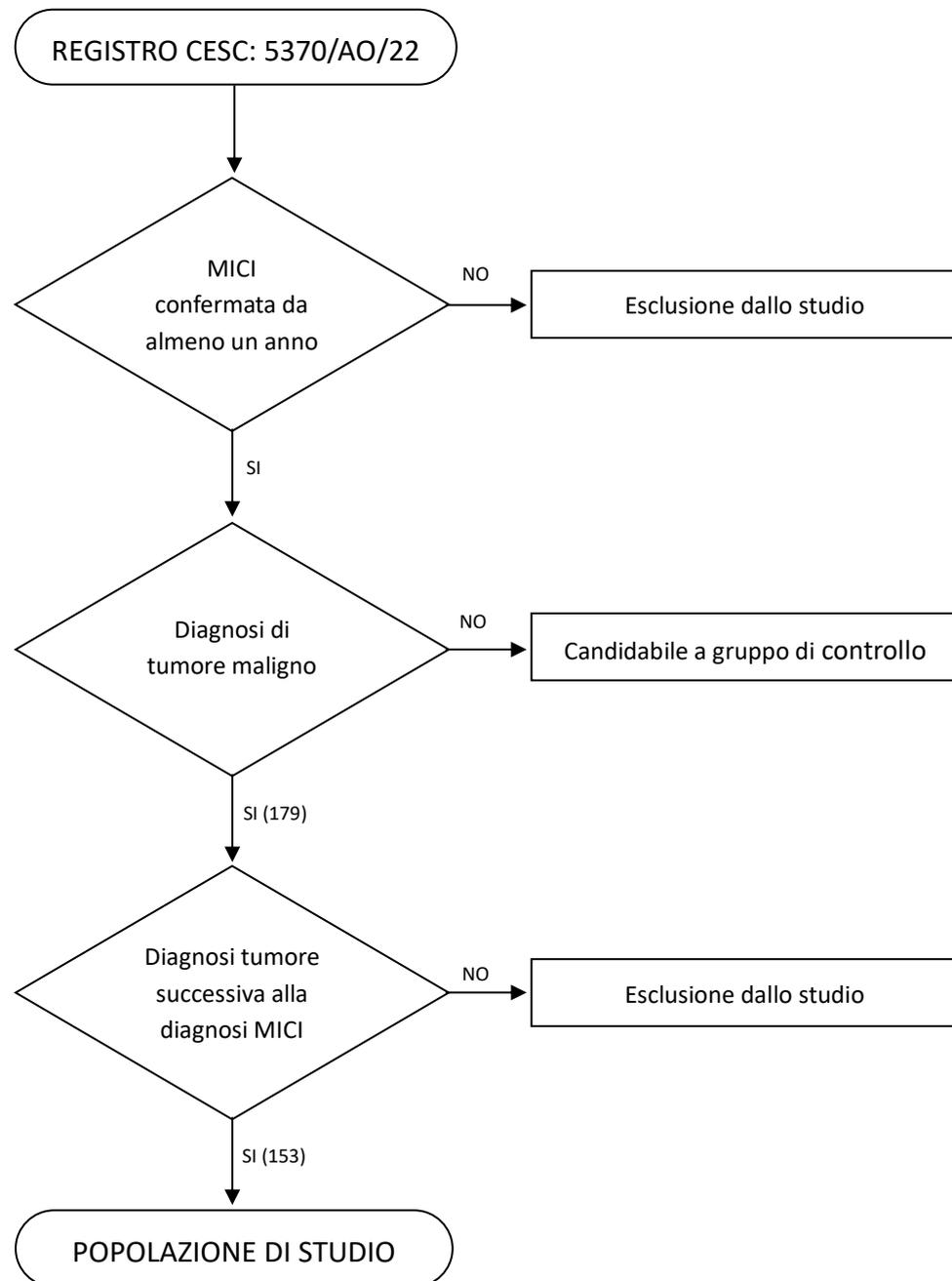


Figura 6. Processo di selezione della popolazione di studio.

3.2 DATABASE

I dati dei pazienti arruolati sono stati raccolti e successivamente organizzati in un database dedicato al progetto.

Nella prima sezione sono stati riportati i dettagli anamnestici dei pazienti:

- Sesso
- Data di nascita
- Data di diagnosi di MICI e relative caratteristiche
- Data di diagnosi del primo tumore diagnosticato e relative caratteristiche

La sezione del database dedicata alla terapia farmacologica assunta precedentemente alla diagnosi di tumore ha previsto la raccolta dei seguenti dati:

- Storia di assunzione di steroidi precedente alla diagnosi di tumore.
- Storia di assunzione di farmaci immunosoppressori precedente alla diagnosi di tumore.
- Storia di assunzione di farmaci biologici precedente alla diagnosi di tumore.
- Terapia farmacologica in atto al momento della diagnosi di tumore.

3.3 STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software STATA 11. Le variabili categoriche sono state riportate come valori assoluti e percentuali, mentre quelle continue come medie \pm Deviazione Standard (SD). Il test X^2 è stato utilizzato per il confronto delle diverse variabili categoriche mentre lo Student t-test è stato utilizzato per il confronto delle variabili continue. Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

4 RISULTATI

La popolazione inclusa nel registro è composta da 2213 pazienti affetti da MICI (1212 maschi, 54.8%). Tra questi, 153 (71 maschi, 46.4%, età media di 38.4 ± 14.7) hanno ricevuto una diagnosi di cancro successiva a quella di malattia infiammatoria cronica (80 affetti da CU, 52.3%).

In particolare, 139 pazienti hanno avuto una storia di singolo tumore, 12 hanno sviluppato due tumori, mentre 2 ne hanno sviluppati tre nel periodo di osservazione. Solo il primo tumore diagnosticato è stato preso in considerazione ai fini dello studio.

I tumori diagnosticati sono stati categorizzati e rappresentati in Figura 7. Il tumore più frequentemente riscontrato nella nostra popolazione è il cancro alla mammella (27/1001 donne, 2.7%), seguito dal cancro coloretale (23/2213, 1%), dal melanoma (24/2213, 1.1%), e dal cancro alla pelle non melanoma (15/2213, 0.7%).

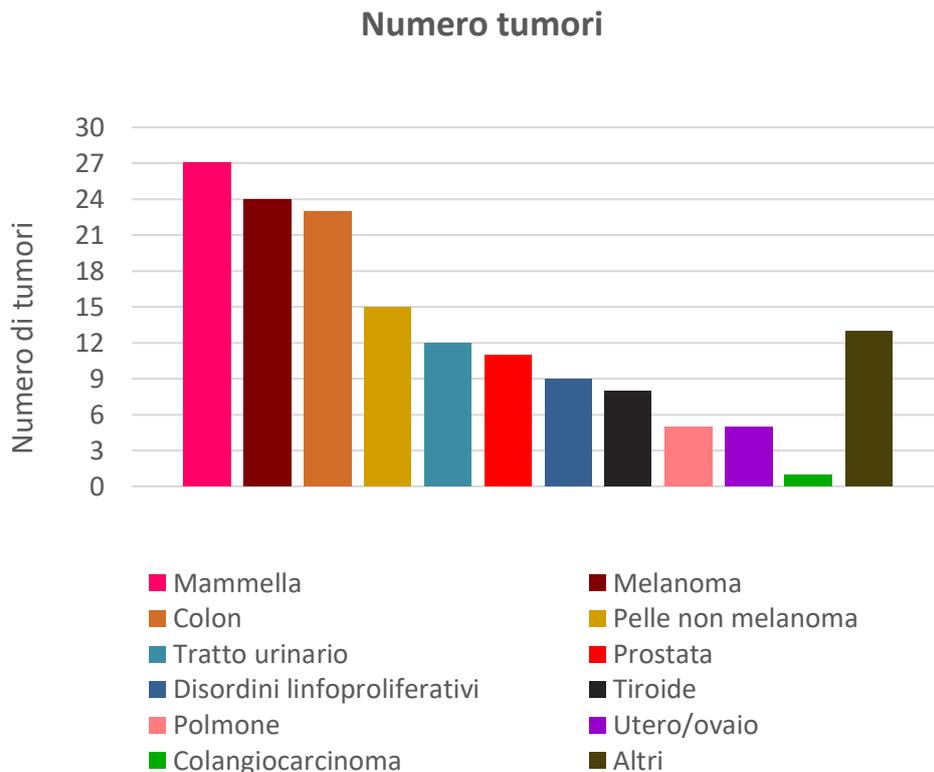


Figura 7. Numero e tipologia di tumori diagnosticati.

Il gruppo di controllo, per ogni tipologia di tumore, è composto da 50 pazienti (26 uomini, 52%, età media di 38.9 ± 0.8). Di questi, 30 hanno avuto diagnosi di CU (60%) e 20 di MC (40%).

	Colon	Disordini linfoproliferativi	Melanoma	Non- melanoma
N	23 casi	9 casi	24 casi	15 casi
Età alla diagnosi di cancro	52.7 ± 16.4	59 ± 11.6	49.4 ± 12.9	54.1 ± 11.0
Sesso (Maschile%)				
- Casi	14 (60.9)	5 (55.6)	12 (50)	7 (46.7)
- Controlli	26 (52)	26 (52)	26 (52)	26 (52)
Età alla diagnosi di MICI (media \pm DS)	$31.0 \pm 15.8^{***}$	41.2 ± 14.1	37.6 ± 15.6	38.1 ± 13.3
- Casi	38.9 ± 0.8	38.9 ± 0.8	38.9 ± 0.8	38.9 ± 0.8
- Controlli				
Tipo di malattia (CU%)				
- Casi	12 (52.2)	5 (55.6)	12 (50)	8 (53.3)
- Controlli	30 (60)	30 (60)	30 (60)	30 (60)
Biologici pre tumore				
- Casi	6 (26.1)	3 (33.3)	9 (37.5)	8 (53.3)
- Controlli	17 (34)	17 (34)	17 (34)	17 (34)
Azatioprina pre tumore				
- Casi	6 (26.1)	1 (11.1)	10 (41.7)	6 (40)
- Controlli	13 (26)	13 (26)	13 (26)	13 (26)
Biologici ongoing				
- Casi	3 (13.0)**	2 (22.2)	7 (29.2)	5 (33.3)
- Controlli	22 (44)	22 (44)	22 (44)	22 (44)
Azatioprina ongoing				
- Casi	0	0	3 (12.5)**	1 (6.7)
- Controlli	0	0	0	0

Tabella 5.1: Tipo e frequenza di tumori maligni e caratteristiche dei pazienti.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

	Mammella	Tratto urinario	Prostata
N	27 casi	12 casi	11 casi
Età alla diagnosi di cancro	55.9±12.4	56.1±15.4	65.3±8.5
Sesso (Maschile%)			
- Casi	0***	11 (91.7)**	11 (100)**
- Controlli	26 (52)	26 (52)	26 (52)
Età alla diagnosi di MICI (media ± DS)			
- Casi	40.9±13.9	44.9±15.7**	49.6±13.7***
- Controlli	38.9±0.8	38.9±0.8	38.9±0.8
Tipo di malattia (CU%)			
- Casi	16 (59.2)	7 (58.3)	7 (58.3)
- Controlli	30 (60)	30 (60)	30 (60)
Biologici pre tumore			
- Casi	8 (29.6)	3 (25)	1 (9.1)
- Controlli	17 (34)	17 (34)	17 (34)
Azatioprina pre tumore			
- Casi	9 (33.3)	2 (16.7)	2 (18.2)
- Controlli	13 (26)	13 (26)	13 (26)
Biologici ongoing			
- Casi	4 (14.8)**	2 (16.7)	1 (9.1)**
- Controlli	22 (44)	22 (44)	22 (44)
Azatioprina ongoing			
- Casi	4 (14.8)**	0	0
- Controlli	0	0	0

Tabella 5.2: Tipo e frequenza di tumori maligni e caratteristiche dei pazienti

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

Escludendo i cancri a mammella e prostata, l'unico tumore in cui si vede una netta prevalenza di un sesso è quello al tratto urinario (sesso maschile 91.7%, $p < 0.01$). Per quanto riguarda gli altri tumori, non è stata osservata nessuna differenza significativa circa il sesso dei pazienti rispetto al gruppo di controllo. La distribuzione dei sessi nei tumori diagnosticati è riassunta in Figura 8.

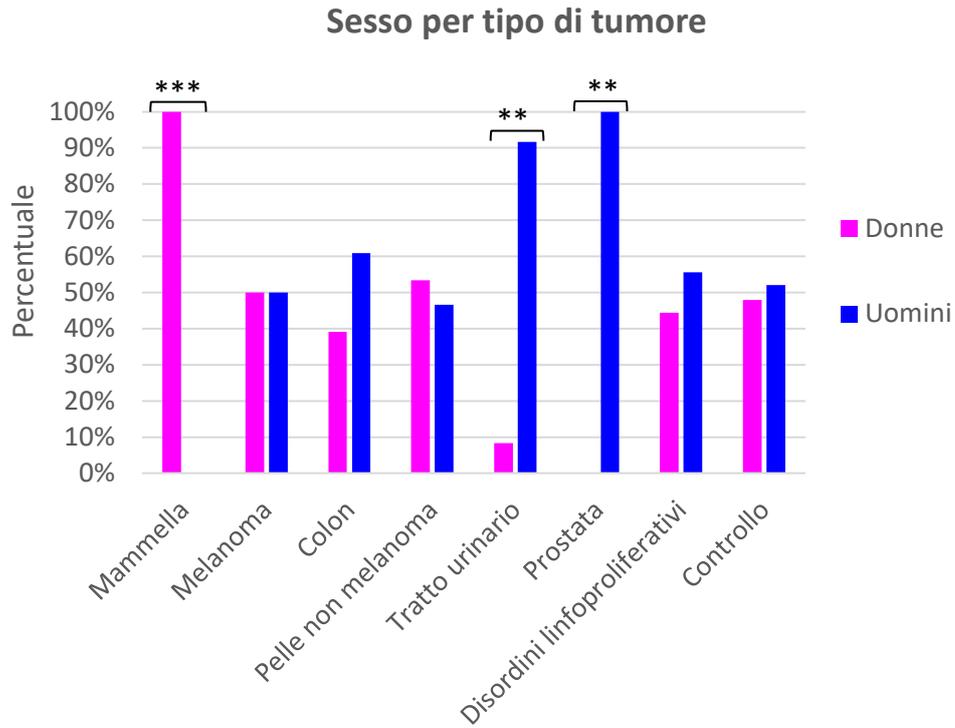


Figura 8. Sesso dei pazienti che hanno sviluppato tumore e dei controlli.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

Dai nostri dati non abbiamo riscontrato alcuna differenza significativa circa la tipologia di MICI diagnosticata nei pazienti con tumore. Se pur in termini di percentuale, la CU risulta la tipologia di MICI più frequente in tutti i tipi di tumore, tranne che per il melanoma, dove ci sono le stesse percentuali di pazienti affetti da MC e CU (12/24, 50%). I risultati sono riassunti in Figura 9.

Tipologia di MICI per tipo di tumore

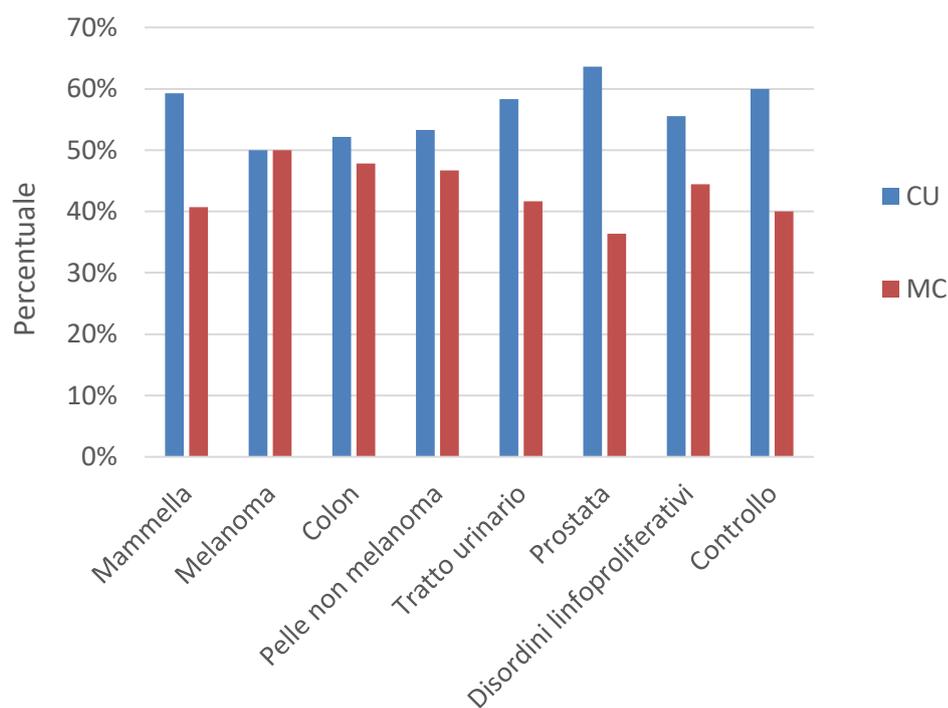


Figura 9. Tipologia di MICI per tipo di tumore.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di MICI alla diagnosi del primo tumore è stato 15 ± 10.5 anni.

I pazienti con CCR erano più giovani al momento della diagnosi di MICI rispetto al gruppo di controllo (31.0 ± 15.8 vs. 38.9 ± 0.8 , $p < 0.001$), mentre i pazienti con cancro alla prostata (49.6 ± 13.7 , $p < 0.001$) e al tratto urinario (44.9 ± 15.7 , $p < 0.01$) avevano un'età significativamente più avanzata. Per quanto riguarda gli altri tumori, nessuna differenza significativa è stata riscontrata rispetto al gruppo di controllo.

In Figura 10 sono riassunti i dati concernenti l'assunzione di farmaci biologici al momento della diagnosi di tumore. Trentatré pazienti (21.6%) assumevano

un farmaco biologico al momento della diagnosi di tumore. Paragonando la percentuale di pazienti in terapia biologica al momento del tumore rispetto ai controlli in biologico all'ultimo follow-up osserviamo che in tutti la percentuale si mantiene inferiore rispetto ai controlli, tranne che nei disordini linfoproliferativi. Tuttavia, tale differenza risulta statisticamente significativa in tre tumori: il 13% dei pazienti con cancro al colon (3/23), il 14.8% dei pazienti con cancro alla mammella (4/27) e il 9.1% dei pazienti con cancro alla prostata (1/11) stavano assumendo un farmaco biologico al momento della diagnosi di tumore, rispetto al 44% dei pazienti del gruppo di controllo (22/50) che stava assumendo un farmaco biologico all'ultimo controllo ambulatoriale ($p<0.01$).

Assunzione di biologici ongoing

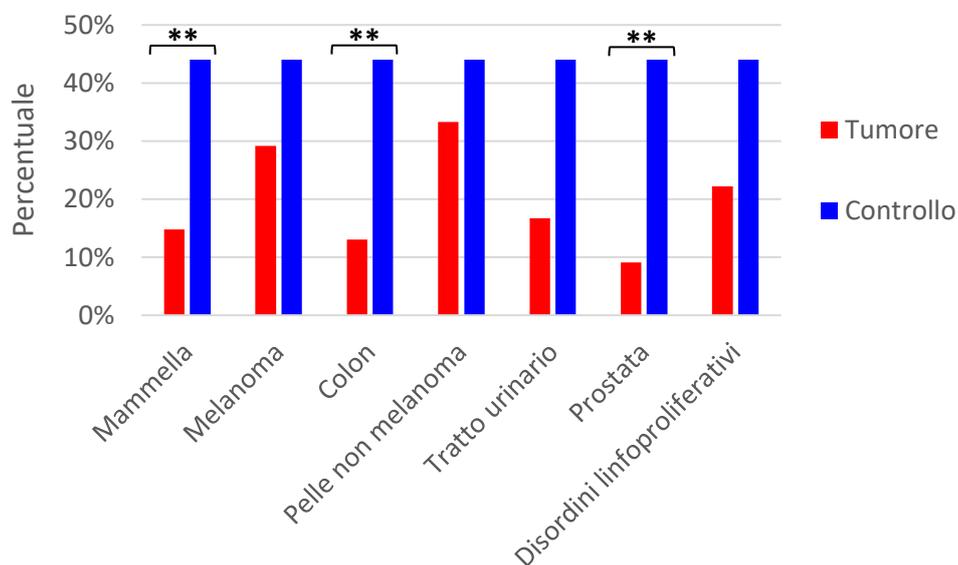


Figura 10. Assunzione di farmaci biologici al momento della diagnosi di tumore.

*** $p<0.001$, ** $p<0.01$, e * $p<0.05$.

Infine, abbiamo osservato un numero significativamente maggiore di pazienti con melanoma (3/24, 12.5%) e cancro alla mammella (4/27, 14.8%) in terapia con AZA al momento della diagnosi ($p < 0.01$), rispetto al gruppo di controllo (0/50). In particolare, tali pazienti erano in terapia con AZA da più di quattro anni. I dati descritti sopra sono riassunti in Figura 11.

Assunzione di Azatioprina ongoing

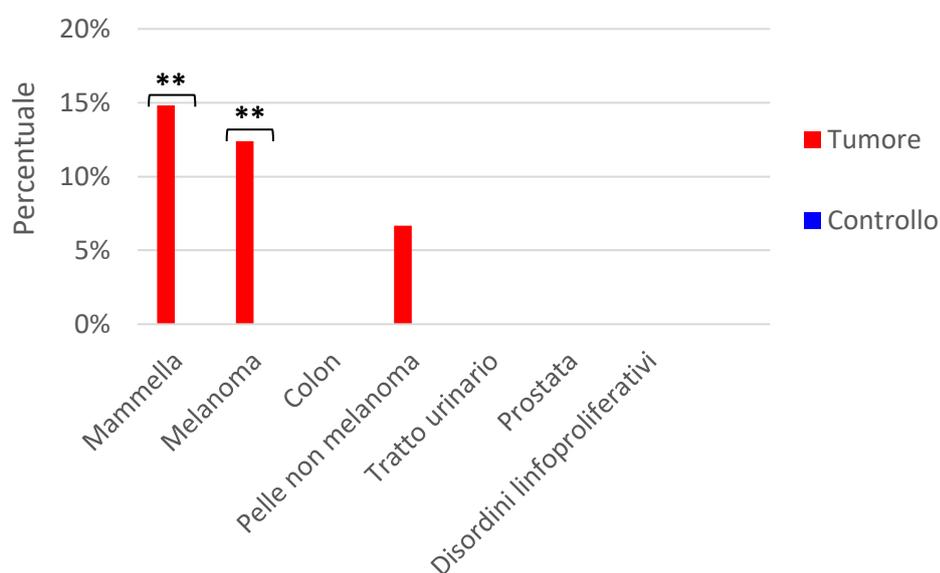


Figura 11. Assunzione di AZA al momento della diagnosi di tumore.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

Analizzando la terapia biologica assunta precedentemente alla diagnosi di tumore, nessuna differenza significativa è stata osservata confrontando i dati con il gruppo di controllo. I dati riguardanti la pregressa terapia con farmaci biologici sono riassunti in Figura 12.

Assunzione di biologici pre tumore per tipo di tumore

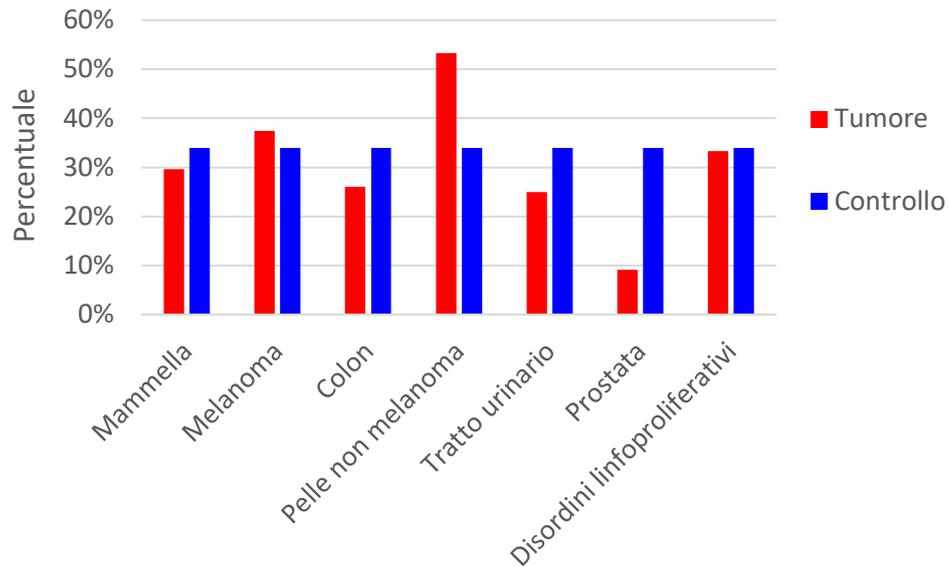


Figura 12. Assunzione di farmaci biologici precedente alla diagnosi di tumore.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

Analogamente, anche i dati concernenti la terapia con AZA precedente alla diagnosi di tumore non sono significativamente differenti rispetto a quelli del gruppo di controllo. I dati riguardanti la terapia passata con AZA sono riassunti in Figura 13.

Assunzione di Azatioprina pre tumore per tipo di tumore

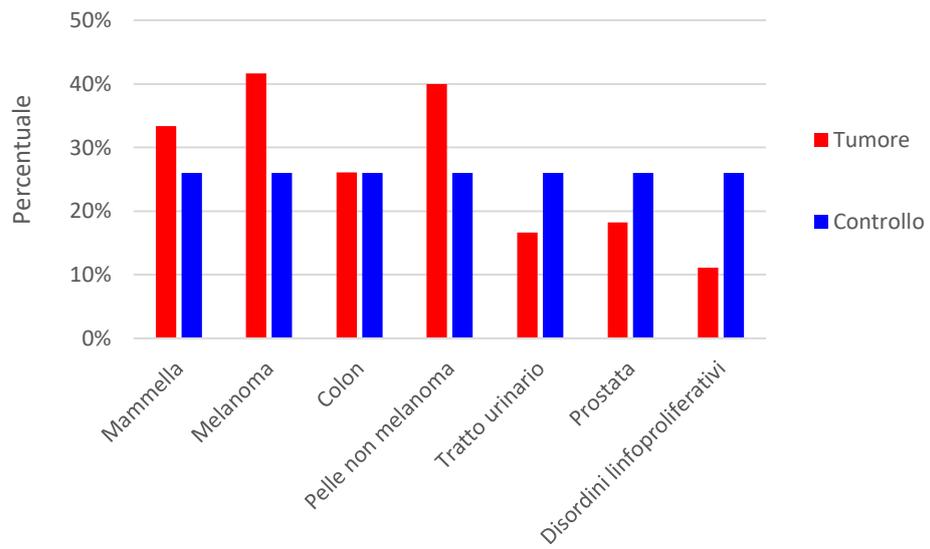


Figura 13. Assunzione di AZA precedente alla diagnosi di tumore

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, e * $p < 0.05$.

5 DISCUSSIONE

Le MICI sono malattie immuno-mediate, con andamento cronico-ricidivante e progressivo, caratterizzata da un'anomala infiammazione che può coinvolgere l'intero tratto gastrointestinale. La presenza di queste patologie rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro del tratto gastrointestinale e di siti extraintestinali. Tuttavia, non è ben definito il rischio correlato ai farmaci utilizzati per il loro trattamento. Le evidenze riportate in letteratura sono in parte contraddittorie e non consentono di confermare o smentire l'ipotesi secondo la quale l'utilizzo di alcuni farmaci aumenterebbe il rischio di sviluppare neoplasie maligne.

Lo scopo del nostro studio è stato, quindi, quello di studiare una coorte di pazienti affette da MICI, di comprendere quali siano i fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne e chiarire quale ruolo abbiano i farmaci assunti da questi pazienti.

In accordo con quanto riportato in letteratura, abbiamo riscontrato che l'età media alla diagnosi di MICI si attesta tra la seconda e la quarta decade di vita (38.4 ± 14.8 anni) (2,7).

Escludendo il cancro alla mammella, che è uno dei tumori più spesso riscontrati anche nella popolazione generale, le neoplasie maligne più frequentemente diagnosticate nella nostra popolazione sono state il CCR, il melanoma, il cancro alla pelle non melanoma, il cancro alle vie urinarie, alla prostata e i disordini linfoproliferativi. Questi dati sono in linea con quanto visto in letteratura; infatti, molti studi descrivono un aumento del rischio, rispetto alla popolazione generale, proprio per i tumori sopra citati (80,86,93). Al contrario, abbiamo riscontrato un solo caso di colangiocarcinoma, per il quale la letteratura descrive sempre un aumentato rischio rispetto alla popolazione generale (80,86,93).

I pazienti che hanno sviluppato cancro al colon hanno ricevuto la diagnosi di MICI a un'età più precoce rispetto al gruppo di controllo (31.0 ± 15.8 vs 38.9 ± 0.8 anni). Al contrario, i pazienti con cancro alla prostata (49.6 ± 13.7

anni) e alle vie urinarie (44.9 ± 15.7) hanno ricevuto la diagnosi di MICI a un'età più avanzata rispetto ai controlli. In questo senso, la giovane età alla diagnosi di MICI si configura come un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro al colon, legato verosimilmente alla lunga storia di infiammazione, mentre l'età avanzata per lo sviluppo di cancro alla prostata e alle vie urinarie.

L'età più avanzata alla diagnosi di MICI per chi ha sviluppato cancro alla prostata e alle vie urinarie potrebbe essere ricondotta alla maggiore percentuale di pazienti di sesso maschile in queste due popolazioni (91.7% per il tratto urinario e 100% per la prostata). Gli individui di sesso maschile, infatti, ricevono diagnosi di MICI in età tardiva più spesso rispetto alle donne (3). Invece, il riscontro di un'età più precoce alla diagnosi di MICI tra coloro che hanno sviluppato CCR supporta quanto documentato in letteratura, con lo studio di Lutgens et al. che ha descritto una più giovane età alla diagnosi di MICI come uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di cancro coloretale (83).

Una percentuale minore di coloro che ha sviluppato cancro al colon (13%), alla mammella (14%,8) e alla prostata (9.1%) stava assumendo farmaci biologici al momento della diagnosi di tumore, rispetto alla popolazione di controllo (44%). Questo dato contrasta con l'ipotesi che il biologico possa rappresentare un fattore di rischio di neoplasia, insinuando invece un suo ruolo protettivo (71).

Lo studio di Peyrin-Biroulet et al. (104) ha mostrato un aumento del rischio di sviluppare cancro della pelle non melanoma, rispetto alla popolazione generale, nei soggetti in terapia in corso con tiopurine. Il nostro studio ha rilevato, tuttavia, un numero significativamente maggiore, rispetto ai controlli, di pazienti con diagnosi di melanoma (12.5%) che stava assumendo tiopurine al momento della diagnosi di tumore. Un riscontro simile è avvenuto anche per il cancro alla mammella (14.8%), sottolineando il ruolo immunosoppressivo della molecola. Al contrario di quanto riportato da diversi studi, non è stato rilevato un aumento del rischio di sviluppare

disordini linfoproliferativi o cancro della pelle non melanoma rispetto ai controlli (56,59,104,106).

Per quanto concerne le terapie assunte in passato, sia si tratti di tiopurine che di farmaci biologici, il nostro studio non ha rilevato alcuna correlazione tra terapia farmacologica e rischio di sviluppare tumore, rispetto ai controlli. Questo dato non supporta la teoria secondo la quale il rischio di sviluppare cancro della pelle non melanoma persisterebbe anche dopo l'interruzione della terapia (80).

Per quanto riguarda la terapia con farmaci biologici, gli studi presenti in letteratura non hanno chiarito come questi impattino sul rischio di sviluppare tumore (69–71). Dal nostro studio non si evince alcuna differenza significativa tra i pazienti che hanno sviluppato tumore e i controlli circa la pregressa assunzione di farmaci biologici.

Il principale punto di forza del nostro studio è stato differenziare le terapie pregresse assunte dai pazienti da quelle in corso al momento della diagnosi di cancro, potendo così dimostrare un differente impatto sul rischio di sviluppare neoplasie maligne.

È necessario sottolineare come il nostro studio presenti alcune limitazioni: non è stata presa in considerazione la durata del trattamento con i diversi farmaci considerati e, quindi, la stratificazione del rischio in base ad essa. Inoltre, non è stato analizzato il rischio per i pazienti che hanno assunto più di un biologico nel corso della propria storia clinica o una terapia combinata con AZA-biologico. È, comunque, da considerare il fatto che nella pratica clinica dei nostri ambulatori non è frequente quest'ultima terapia di associazione, che viene, in ogni caso, prescritta per una durata limitata a pochi mesi.

6 CONCLUSIONI

I dati emersi dal nostro studio hanno permesso di analizzare l'impatto che diversi fattori legati alle MICI hanno nell'aumentare o diminuire il rischio di sviluppare tumori maligni.

Abbiamo evidenziato come l'età alla diagnosi di MICI possa giocare un ruolo nel predisporre il soggetto allo sviluppo di determinati tumori maligni.

Per quanto concerne la terapia, nella nostra popolazione, la pregressa assunzione di farmaci immunosoppressori o biologici non sembra influenzare il rischio di sviluppare alcuna tipologia di cancro.

La terapia in corso con AZA è collegata nella nostra popolazione al cancro al seno e al melanoma, mentre la terapia in corso con farmaci biologici potrebbe essere un fattore protettivo per cancro coloretale, alla prostata e al seno.

Future indagini per analizzare l'impatto della durata delle terapie in esame, del rischio per i pazienti che assumono diversi farmaci biologici o una combinazione di farmaci biologici e immunosoppressori nel tempo, sono necessarie al fine di avere dati più completi e chiari sulla relazione tra MICI e tumori.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
2. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* gennaio 2020;5(1):17–30.
3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* maggio 2004;126(6):1504–17.
4. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 23 luglio 2019;21(8):40.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 23 dicembre 2017;390(10114):2769–78.
6. Xu F, Carlson SA, Liu Y, Greenlund KJ. Urban-Rural Differences in Health Care Utilization for Inflammatory Bowel Disease in the USA, 2017. *Dig Dis Sci.* agosto 2022;67(8):3601–11.
7. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* aprile 2015;12(4):205–17.
8. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* giugno 2013;9(6):367–74.
9. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21 giugno 2006;12(23):3668–72.

10. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis.* gennaio 2011;17(1):1–5.
11. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol.* aprile 2015;110(4):564–71.
12. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem.* 21 febbraio 2003;278(8):5509–12.
13. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* luglio 2017;92(7):1088–103.
14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 1 novembre 2012;491(7422):119–24.
15. Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med.* marzo 2014;68:122–33.
16. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens.* 13 agosto 2019;8(3):126.
17. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 agosto 2007;104(34):13780–5.
18. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* agosto 2004;127(2):412–21.

19. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. gennaio 2014;63(1):116–24.
20. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. aprile 2011;106(4):563–73.
21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. maggio 2014;63(5):776–84.
22. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. settembre 2007;102(9):2016–25.
23. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr*. maggio 1996;63(5):741–5.
24. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. novembre 2013;145(5):970–7.
25. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. marzo 2012;142(3):482–9.
26. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. settembre 2012;107(9):1399–406.
27. Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation and appendectomy and ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig*. luglio 2016;108(7):401–10.

28. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. settembre 2019;157(3):647-659.e4.
29. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. ottobre 2012;130(4):e794-803.
30. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. novembre 2014;109(11):1728-38.
31. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. settembre 2017;29(9):1064-70.
32. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 15 dicembre 2015;8(12):22529-42.
33. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. settembre 2016;22(9):2191-9.
34. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. febbraio 2017;66(2):235-49.
35. Lautenschlager SA, Barry MP, Rogler G, Biedermann L, Schreiner P, Siebenhüner AR, et al. Lifestyle factors associated with inflammatory bowel disease: data from the Swiss IBD cohort study. *BMC Gastroenterol*. 12 marzo 2023;23(1):71.

36. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* dicembre 2017;26(6):349–55.
37. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* dicembre 2019;65(12):100851.
38. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* ottobre 2021;161(4):1118–32.
39. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* ottobre 2013;10(10):585–95.
40. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, Modi S, Pisipati Y, Vaidya S, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* agosto 2021;13(8):e17187.
41. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 15 maggio 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
42. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 19 gennaio 2021;10(2):364.
43. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol.* luglio 2012;28(4):321–6.
44. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* giugno 2006;55(6):749–53.

45. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* giugno 2011;17(6):1314–21.
46. Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* gennaio 2019;22(1):50–6.
47. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* febbraio 2018;64(2):20–57.
48. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):467–71.
49. Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev.* settembre 2022;42(5):1856–87.
50. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* ottobre 2015;149(5):1275-1285.e2.
51. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut.* ottobre 2021;70(10):1978–88.
52. Allocca M, Fiorino G, Bonifacio C, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Comparative Accuracy of Bowel Ultrasound Versus Magnetic Resonance Enterography in Combination With Colonoscopy in Assessing Crohn's Disease and Guiding Clinical Decision-making. *J Crohns Colitis.* 15 novembre 2018;12(11):1280–7.
53. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 21 settembre 2018;24(35):4014–20.
54. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765474.

55. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* marzo 2012;5(2):113–23.
56. Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM. Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment. *Pharmacol Res.* ottobre 2020;160:105075.
57. Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Irving P, Sanderson J. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol.* gennaio 2018;9(1):10–5.
58. Mantzaris GJ. Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era. *Curr Treat Options Gastroenterol.* marzo 2017;15(1):84–104.
59. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* maggio 2020;18(6):1324-1335.e2.
60. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol.* 18 settembre 2017;9(26):1092–100.
61. Iida T, Nojima M, Nakase H. Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Tacrolimus in Patients with Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* ottobre 2019;64(10):2945–54.
62. Liu E, Aslam N, Nigam G, Limdi JK. Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease-where we are and where we are going. *Drugs Context.* 2022;11:2021-11–4.
63. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 19 giugno 2021;397(10292):2372–84.
64. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 31 luglio 2018;19(8):2244.

65. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319838443.
66. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* luglio 2013;79 Suppl 7:S35-46.
67. Dragoni G, Le Grazie M, Orlandini B, Rogai F. Golimumab in inflammatory bowel diseases: present and future scenarios. *Clin J Gastroenterol.* febbraio 2019;12(1):1–9.
68. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* settembre 2015;12(9):537–45.
69. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 17 maggio 2006;295(19):2275–85.
70. Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* ottobre 2020;52(8):1289–97.
71. Ledder O. The Question That Doesn't Seem to Go Away: Cancer Risk of Anti-TNF Therapy. *Dig Dis Sci.* gennaio 2022;67(1):6–7.
72. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 26 settembre 2019;381(13):1201–14.
73. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 novembre 2016;375(20):1946–60.

74. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* marzo 2022;20(3):578-590.e4.
75. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJS, Wang J, Buckman CA, Sinha S. Anti-Integrins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:333–42.
76. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* ottobre 2020;52(8):1353–65.
77. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* dicembre 2019;68(Suppl 3):s1–106.
78. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules.* 18 dicembre 2021;11(12):1903.
79. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 10 febbraio 2020;14(2):155–68.
80. Faye AS, Holmer AK, Axelrad JE. Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* settembre 2022;51(3):649–66.
81. Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. 1928. *Dis Colon Rectum.* luglio 1994;37(7):727–30.
82. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* aprile 2001;48(4):526–35.

83. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):789–99.
84. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* dicembre 2005;100(12):2724–9.
85. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 aprile 2006;23(8):1097–104.
86. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* luglio 2010;105(7):1480–7.
87. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology.* settembre 2020;159(3):915–28.
88. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol.* dicembre 2013;48(12):1405–13.
89. Jung YS, Han M, Park S, Kim WH, Cheon JH. Cancer Risk in the Early Stages of Inflammatory Bowel Disease in Korean Patients: A Nationwide Population-based Study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1 agosto 2017;11(8):954–62.
90. Cao L. Assessment of thyroid cancer risk in more than 334,000 patients with inflammatory bowel disease: a case-control study and a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 10 settembre 2018;16(1):182.
91. Wadhwa V, Lopez R, Shen B. Crohn's Disease Is Associated with the Risk for Thyroid Cancer. *Inflamm Bowel Dis.* dicembre 2016;22(12):2902–6.

92. Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, Toffolutti F, Montico M, Zanier L, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235142.
93. Mala A, Foteinogiannopoulou K, Koutroubakis IE. Solid extraintestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Oncol*. 15 dicembre 2021;13(12):1956–80.
94. Everhov ÅH, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Inflammatory bowel disease and pancreatic cancer: a Scandinavian register-based cohort study 1969-2017. *Aliment Pharmacol Ther*. luglio 2020;52(1):143–54.
95. Hovde Ø, Høivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Småstuen MC, Moum BA. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 1 maggio 2017;11(5):571–7.
96. Hemminki K, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in female cancers. *Gynecol Oncol*. ottobre 2012;127(1):180–5.
97. Lichtarowicz A, Norman C, Calcraft B, Morris JS, Rhodes J, Mayberry J. A study of the menopause, smoking, and contraception in women with Crohn's disease. *Q J Med*. luglio 1989;72(267):623–31.
98. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology*. febbraio 2009;136(2):451–8.
99. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. maggio 2015;21(5):1089–97.

100. So J, Tang W, Leung WK, Li M, Lo FH, Wong MTL, et al. Cancer Risk in 2621 Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* novembre 2017;23(11):2061–8.
101. Ge Y, Shi Q, Yao W, Cheng Y, Ma G. The association between inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* marzo 2020;23(1):53–8.
102. Chen M, Yuan C, Xu T. An increase in prostate cancer diagnosis during inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* giugno 2020;44(3):302–9.
103. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* agosto 2012;143(2):390-399.e1.
104. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* novembre 2011;141(5):1621-1628.e1-5.
105. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febbraio 2014;12(2):210–8.
106. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 7 novembre 2009;374(9701):1617–25.
107. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* dicembre 2011;106(12):2146–53.