

CANCRO COLO-RETTALE

CANCRO DEL COLON-RETTO

INQUADRAMENTO

- il carcinoma colo-rettale (CRC) è responsabile del 10-15% di tutti i nuovi casi di neoplasia maligna/anno;
- il CRC rappresenta la 2^a causa di morte per neoplasia nell'uomo (dopo il polmone) e la terza nella donna (dopo la mammella ed il polmone);
- l'80% dei casi di cancro del colon è rappresentato da forme **SPORADICHE**;
- il CR del COLON: non mostra una correlazione con il sesso;
- CR del RETTO: mostra una predilezione per il sesso maschile (M:F = 2:1).

CANCRO DEL COLON-RETTO

INQUADRAMENTO

- OS a 5 anni in Europa = 41%;
- Negli ultimi anni:
 - ❖ incidenza in ↑;
 - ❖ mortalità stazionaria;
 - ❖ ↑ OS a 5 anni.
- ↑ sopravvivenza nelle ultime due decadi per:
 - o identificazione precoce;
 - o ↓ mortalità per l'impiego di terapie > efficaci.

CANCRO DEL COLON-RETTO

FATTORI ETIOLOGICI AMBIENTALI

- dieta ad ↑ contenuto di grassi e proteine (per l'elevato contenuto di acidi biliari e metaboliti fecali del colesterolo, sebbene la relazione tra l'introito di grassi e la mortalità per CR coloretale non sia ancora stata ben compresa);

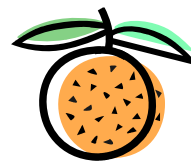


- ↓ calcio nella dieta (ruolo del calcio nell'inibire la proliferazione dell'epitelio colico);



- pH alcalino delle feci;

- effetto protettivo di una dieta ricca in verdure, cereali, frutta: non confermato in tutti gli studi;



- effetto protettivo dell'assunzione di vitamine antiossidanti e dell'acido folico.

LESIONI DELLA
MUCOSA
COLO-RETTALE

CANCRO DEL COLON-RETTO

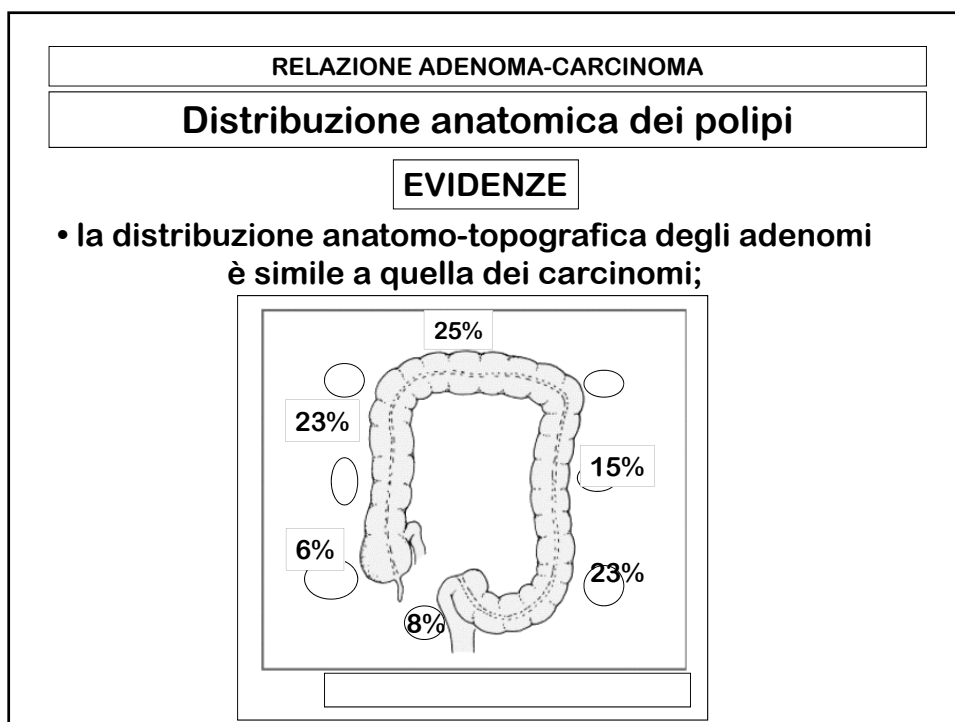
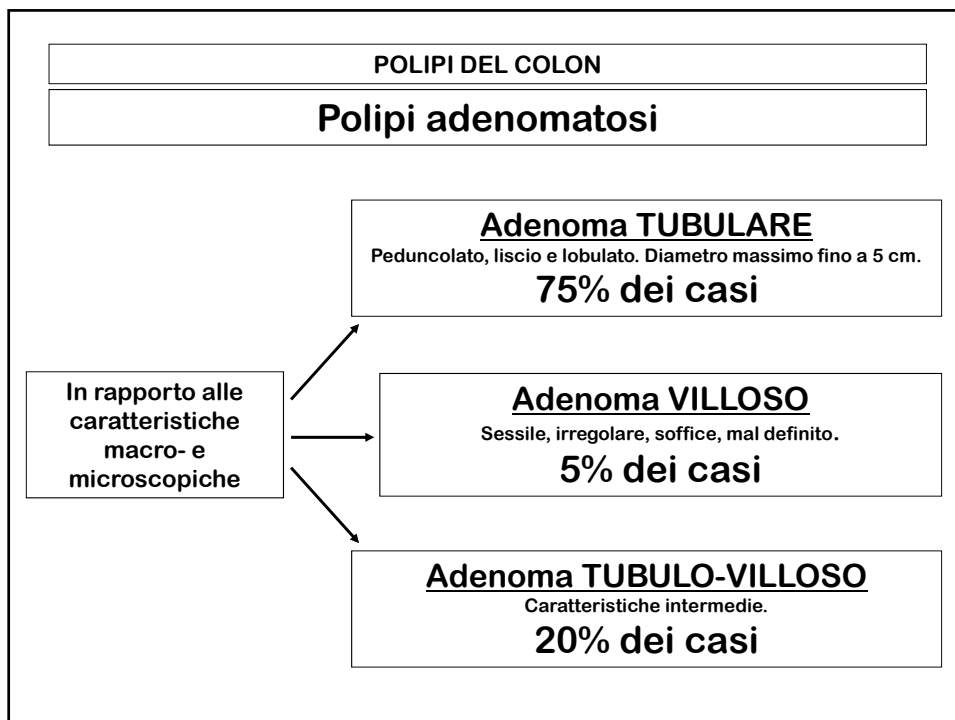
LESIONI DELLA MUCOSA COLO-RETTALE

Un'importante condizione patologica associata ad aumentato rischio di sviluppare CRC è rappresentata dalla **MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE.**

In particolare, una retto-colite ulcerosa che data da >10aa, insorta in giovane età, con presenza di displasia fin dalla diagnosi è meritevole di attento follow-up clinico.

È inoltre nota un'associazione tra l'ileite terminale (morbo di Crohn) e CRC.

**LA LESIONE PREDISPONENTE
PIÙ IMPORTANTE È
RAPPRESENTATA DAL
POLIPO ADENOMATOSO.**



POLIPI DEL COLON

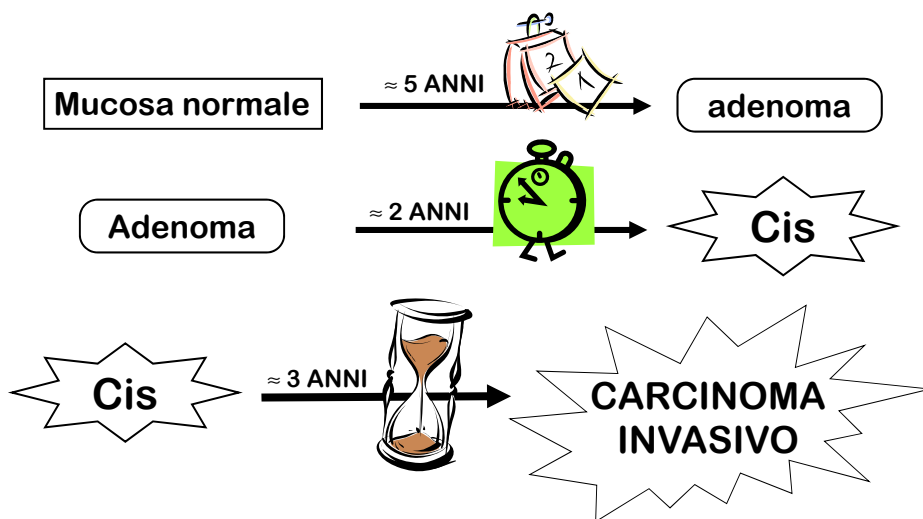
Relazione etiologica ADENOMA-CARCINOMA

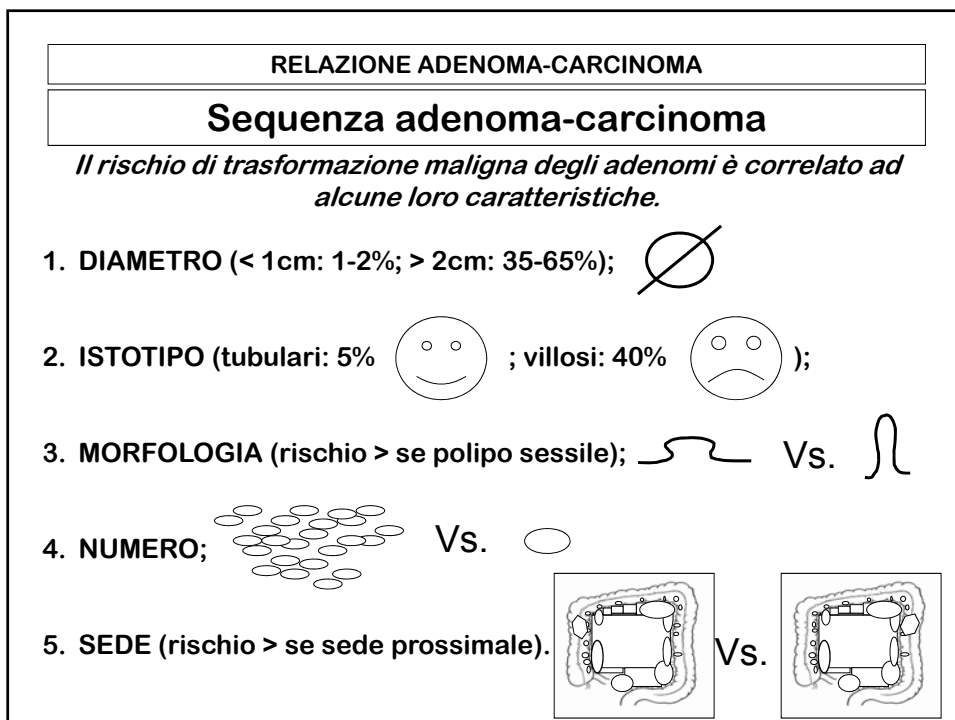
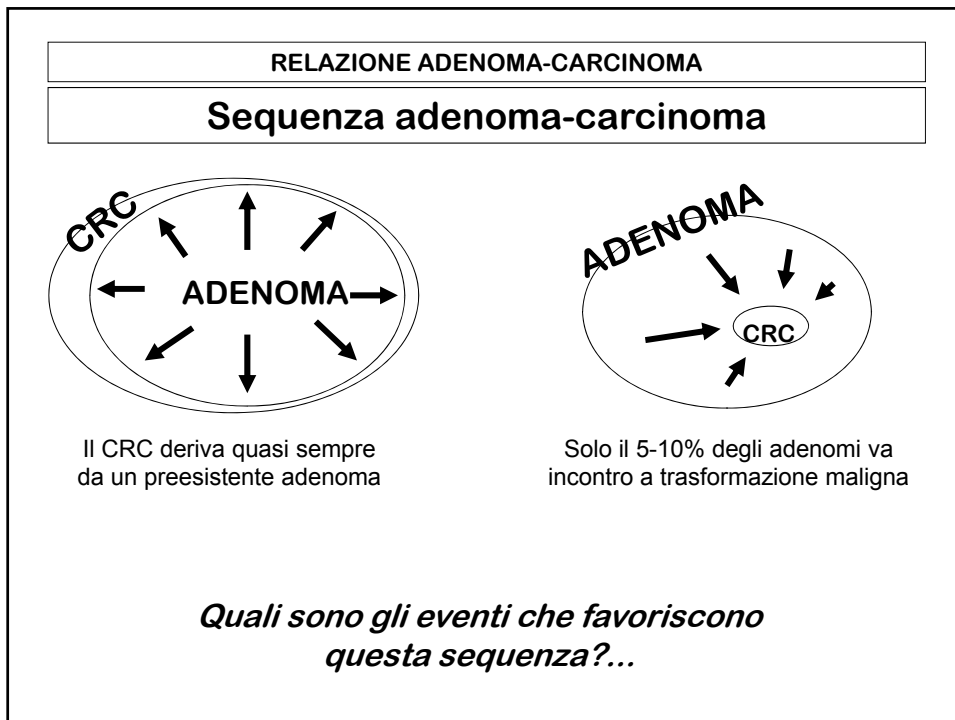
EVIDENZE

- le popolazioni ad elevata incidenza di adenomi mostrano una parallela elevata incidenza di cancro;
- il picco di incidenza dei polipi precede di anni quello dei carcinomi;
- la polipectomia riduce la mortalità per cancro colico;
- il rischio di CR è strettamente correlato al numero degli adenomi;
- nel 30% dei soggetti sottoposti a terapia chirurgica per neoplasia del colon o per poliposi si ritrovano adenomi sincroni.

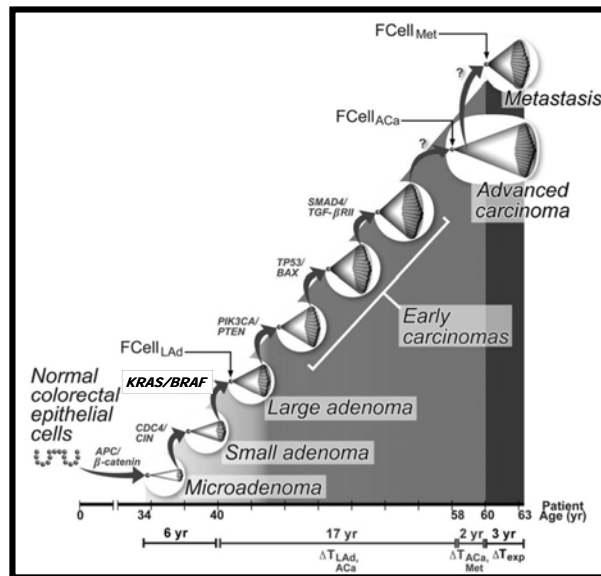
RELAZIONE ADENOMA-CARCINOMA

Sequenza adenoma-carcinoma





Sequenza adenoma-carcinoma



Jones S, PNAS 2008

SINDROMI GENETICHE

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE (FAP)

Caratteristiche cliniche

- +++ frequente sindrome ereditaria → CRC
 - caratterizzata dalla presenza di centinaia – migliaia di polipi adenomatosi del colon;
 - comparsa in età infantile; espressione completa intorno ai 30 anni; nel 70% dei cs il CRC compare entro i 40 anni;

- presenza di polipi extracolici: stomaco; Duodeno (*); tenue.

è causata dalla mutazione omozigote del gene: **Adenomatous Polyposis Coli (APC)**; APC: braccio lungo del cromosoma 5 (5q21-22).

(*): rischio trasformazione = 10% □ indicata l'asportazione

CANCRO COLORETTALE EREDITARIO NON-POLIPOSICO (HNPCC) - 1

Noto anche come SINDROME DI LYNCH

Caratteristiche genetiche

- **Sindrome ereditata con modalità AD;**
 - **moderata penetranza: 30-70%;**
 - **rappresenta il 4-6% dei cs di CRC;**
- **lesioni più frequentemente localizzate a dx;**
- **età media alla diagnosi: 45 anni.**

HNPCC

Caratteristiche genetiche

I pazienti sviluppano polipi con una frequenza simile a quella della popolazione generale, poiché non hanno la mutazione del gene APC.

Tuttavia la progressione a cancro è estremamente rapida, concludendosi in 2-3 anni.

POLIPI DEL COLON

ASPETTI CLINICI

Importanti in considerazione della rilevanza dei polipi adenomatosi nell'insorgenza del CRC

L'unica manifestazione rilevante dal punto di vista clinico è il **SANGUINAMENTO**

MA

il reperimento di un polipo dovrebbe avvenire nel corso di uno **SCREENING**

CANCRO DEL COLON-RETTO

ISTOPATOLOGIA

Tumori del colon **PROSSIMALE**: di solito formazioni polipoidi che si estendono lungo la parete.

Neoplasie del colon **DISTALE**: crescita di tipo circolare (fino alla stenosi ad anello di tovagliolo).

Dal punto di vista istologico, è possibile individuare **5 tipi di CRC:**

• **adenocarcinoma (95% dei casi);**

- adenocarcinoma mucinoso o colloide;
- adenocarcinoma a cellule ad anello con castone;
- carcinoma scirroso;
- carcinoma semplice (raro, ceco distale).

CANCRO DEL COLON-RETTO

ASPETTI CLINICI

I sintomi iniziali sono vaghi, saltuari e, pertanto, spesso TRASCURATI

1. SANGUINAMENTO: esami specifici vengono effettuati solo quando è accertata la presenza di malattia o per screening.

Nelle localizzazioni di DX:

- > frequente sanguinamento occulto perché a stitico;
- presentazione con anemia da disordine cronico con astenia e calo ponderale.

Nelle localizzazioni di SX:

- > frequente una entero/rettorragia;
- il sangue è frammisto/segue le feci.

CANCRO DEL COLON-RETTO

ASPETTI CLINICI

2. ALTERAZIONI DELL'ALVO: alternanza stipsi-diarrea.

Patogenesi:

- a) ostacolo FISICO al passaggio delle feci;
- b) ostacolo FUNZIONALE, in quanto l'infiltrazione neoplastica determina un sovvertimento della struttura muscolare intestinale.

L'alterazione dell'alvo è in senso:

- prevalentemente STITICO nelle localizzazioni di sinistra;
- prevalentemente DIARROICO nelle localizzazioni di destra.

RARO: feci nastriformi (CR del retto); feci ovine...

CANCRO DEL COLON-RETTO

ASPETTI CLINICI

3. DOLORE (riferito alla malattia di per sé, non alle complicanze):

- sintomo **TARDIVO**;
- localizzato in corrispondenza del sito epicritico;
- di tipo continuo, gravativo.

4. TENESMO RETTALE (CR del retto)

conseguente ad infiltrazione dei plessi nervosi a livello pelvico.

CANCRO DEL COLON-RETTO

DECORSO

PROPAGAZIONE PER CONTINUITÀ:

Attraverso la parete intestinale. In questo senso si può parlare di forme: vegetanti, infiltranti, escavanti, stenosi.

PROPAGAZIONE PER CONTIGUITÀ:

Invasione degli organi vicini con possibile formazione di **FISTOLE** (tenue, stomaco, vescica, vagina, prostata, vescichette).

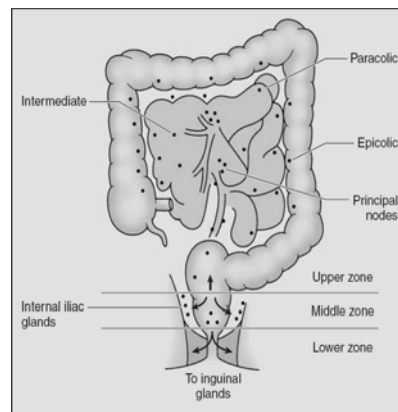
CANCRO DEL COLON-RETTO

DECORSO

DIFFUSIONE PER VIA LINFATICA:
(Linfonodi epicolici → paracolici → intermedi → principali)

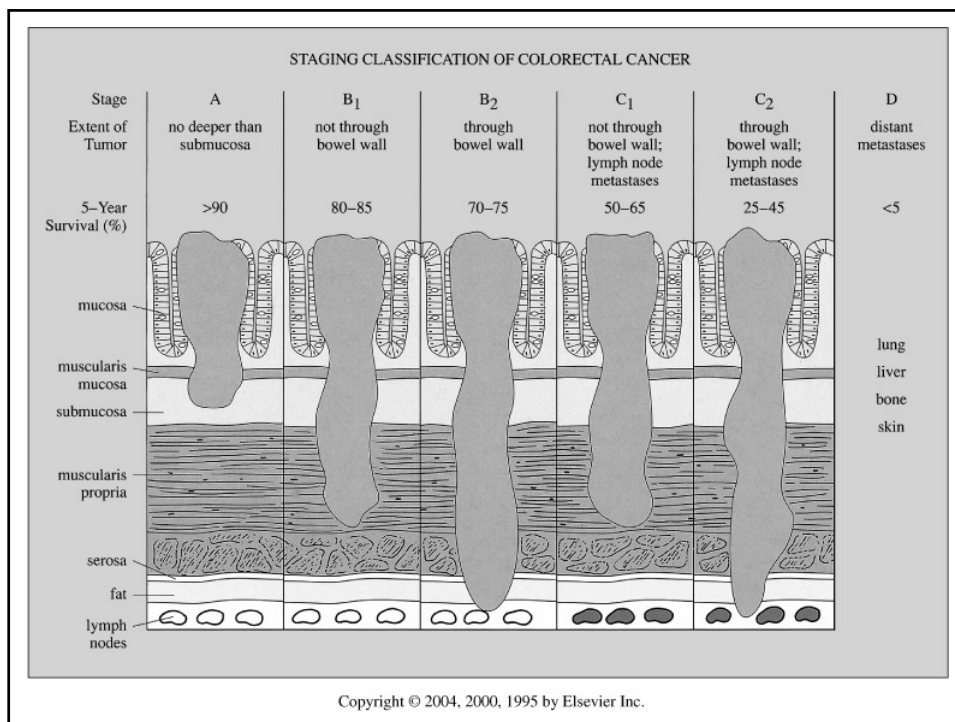
A livello del retto esistono tre vie di deflusso linfatico:

1. **SUPERIORE:** (a. emorroidaria superiore) retto sup. e parte dell'inf.;
2. **MEDIA:** (a. emorroidaria media) retto inf. e parte del c. anale;
3. **INFERIORE:** (a. emorroidaria inferiore) canale ed orifizio anale.



STADIAZIONE

SISTEMA DI DUKES MODIFICATO DA ASTLER E COLLER



CANCRO DEL COLON-RETTO

STADIAZIONE: classificazione TNM

	Stadiazione	
	Dukes	Astler-Coller
A	A	A
A	A	B1
B	B	B2
B	B	B2
C	C	C1
C	C	C1
C	C	C2
		D

TUMORE (T)*
 0 = Nessuna evidenza
 Ls = In situ, limitato alla mucosa
 1 = Invasione della sottomucosa
 2 = Invasione della muscolare propria
 3 = Invasione della sottosierosa o del grasso pericolico
 4 = Invasione di strutture contigue

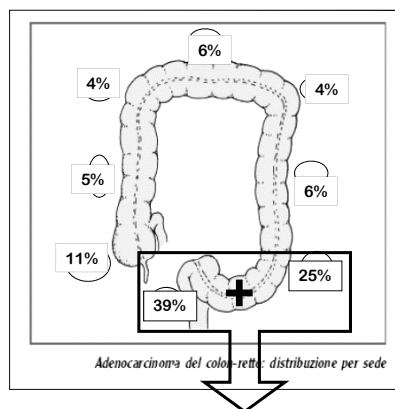
LINFONODI (N)*
 0 = Nessuna evidenza
 1 = 1-3 linfonodi pericolici
 2 = 4 o più linfonodi pericolici
 3 = Ogni linfonodo lungo i vasi colici

METASTASI A DISTANZA (M)*
 0 = Nessuna evidenza
 1 = Evidenza di metastasi a distanza

CANCRO DEL COLON-RETTO

ESAMI DIAGNOSTICI

ESPLORAZIONE RETTALE E RETTO-SIGMOIDOSCOPIA (esplorazione dei primi 25-30 cm del tratto G.E.):



60-70% dei cs di CRC diagnosticabile/sospettabile sulla base di questi esami.

CANCRO DEL COLON-RETTO

ESAMI DIAGNOSTICI

COLONSCOPIA:

- è oggi l'indagine di scelta e viene eseguita prima dell'esame radiologico;
- fornisce informazioni morfo-volumetriche sulla neoplasia, nonché sullo stato della mucosa (presenza di seconda neoplasia occulta – 5% - o di altri polipi – 20-40%).
- Consente di effettuare biopsie

CLISMA:

- fornisce informazioni sulle dimensioni e sulla sede;
- consente di valutare le condizioni a monte della lesione (altre lesioni?), specie nei casi di stenosi anulare serrata.
- Indicata nei pazienti non candidati a colonscopia o in chi rifiuta

CANCRO DEL COLON-RETTO

RUOLO DEL CEA

Il CEA (Antigene Carcino-Embrionario) è prodotto dal tumore.

La molecola viene in creta nel circolo portale e successivamente estratta a livello epatico (effetto di primo passaggio).

**Il CEA riflette la natura sistemica della malattia, ma:
NON PUÒ ESSERE UTILIZZATO COME TEST DI SCREENING.**



CANCRO DEL COLON-RETTO

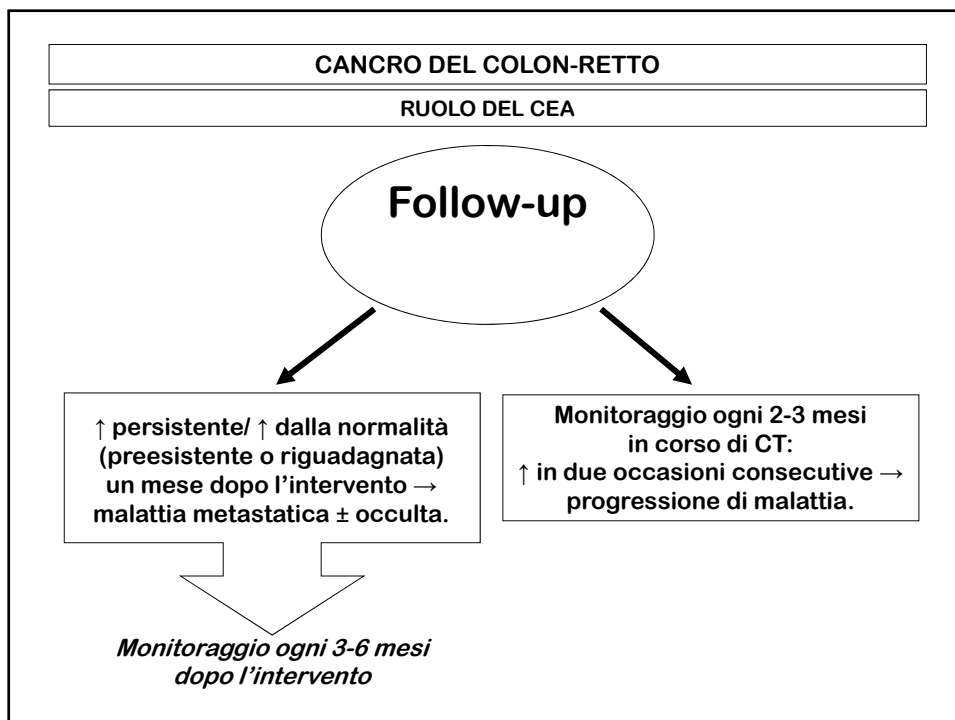
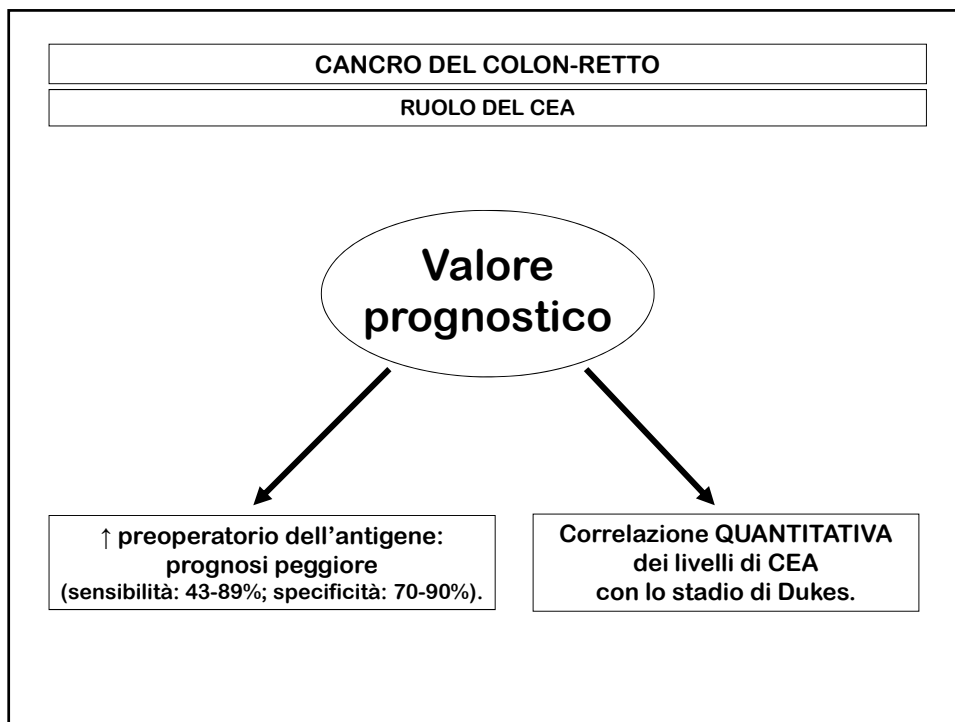
RUOLO DEL CEA

Livelli normali < 5 µg/mL

Cause di elevati livelli del CEA

- **Fumatori (19%);** (**< 10 µg/mL**)
 - **polmonite;**
 - **epatite;** (**< 20 µg/mL**)
 - **gastroenterite severa.**
- Questo ↑ è stabile nel tempo

N.B. il CEA è elevato nel 3% della popolazione generale.



CANCRO DEL COLON-RETTO

ESAMI FINALIZZATI ALLA DIAGNOSI DI STADIO

ULTRASUONI: studio del fegato; guida per biopsia transcutanea. Possibile anche in modalità intraoperatoria.

TC: di scelta preoperatoriamente per lo studio dei linfonodi, di metastasi epatiche + studio angioTC (in un unico tempo). Studio di eventuali disseminazioni peritoneali (< sensibilità vs. laparoscopia).

RMN: => sensibilità vs. TC nello studio del fegato, ma è un esame meno "maneggevole".

FDG-PET: consente lo studio di PICCOLE masse metastatiche, in particolare extraepatiche (> vs. TC). I vantaggi morfologici della TC e funzionali della PET sono riuniti nella TAC-PET.

Metastasi epatiche da CRC - 1



Immagine TC

Immagine ECO



Metastasi epatiche da CRC - 2

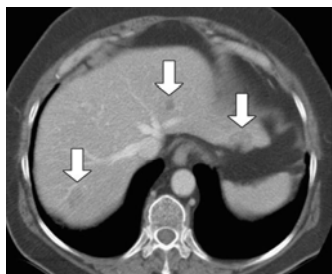
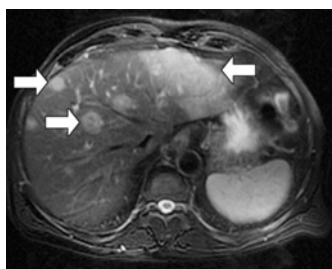
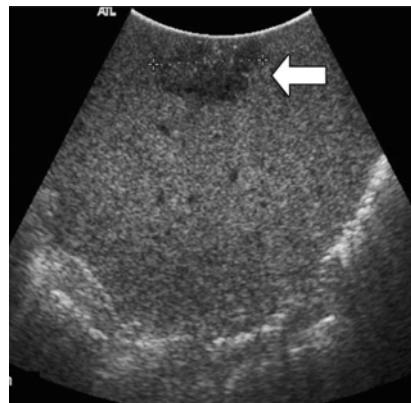


Immagine IOUS



Metastasi toraciche da CRC

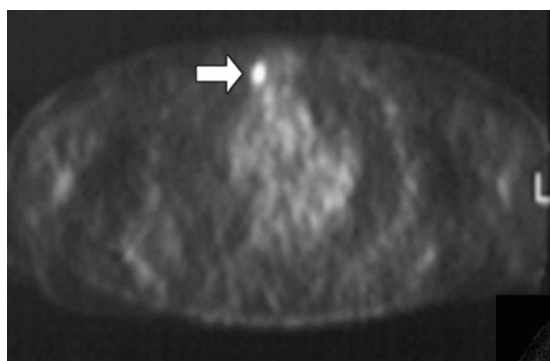
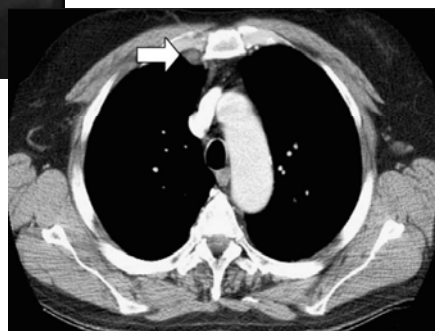


Immagine TC



CANCRO DEL COLON-RETTO

PRINCIPI DI TERAPIA

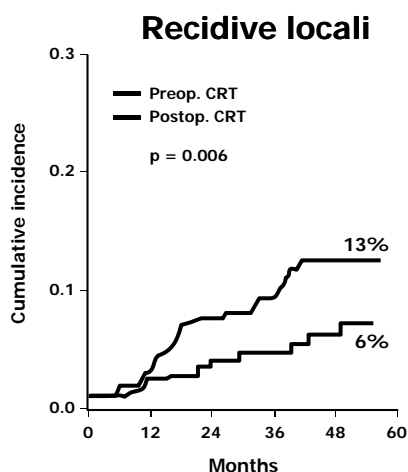
TERAPIA LOCO-REGIONALE

La radicalità chirurgica esige
**l'ASPORTAZIONE AMPIA DEL SEGMENTO E
DELLE RISPETTIVE AREE DI DRENAGGIO
LINFATICO.**

La RT può essere utilizzata nei tumori del retto:

- *Preoperatoriamente* (debulking con ↑ della resecabilità; al limite → down-staging);
- *Postoperatoriamente* (sull'area della neoplasia primitiva per ↓ la quota di recidive).

CRT nel ca del retto: nuovo standard



Preop CRT

- Controllo locale +
- Compliance +
- Tossicità -
- Sfintere +

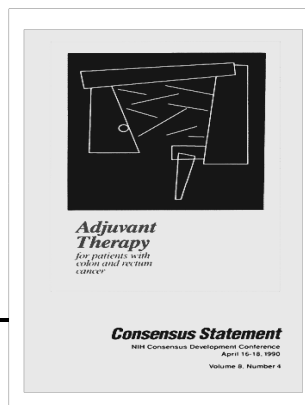
**New standard
treatment**

CA del Colon in stadio III : la CT adiuvante è lo standard

5FU/Oxaliplatino superiore rispetto a 5-FU/LV

5FU/LV migliore della sola BSC

BSC



Ca colon stadio II : è utile la Ct adiuvante ?

...solo nei pz ad alto rischio

- Inadeguata linfadenectomia
- Lesioni T4
- Perforazione/ostruzione
- Invasione linfovascolare
- G3
- Invasione perineurale
- Livelli preop CEA elevati

CANCRO DEL COLON-RETTO

PRINCIPI DI TERAPIA

NUOVI FARMACI

5-FLUOROURACILE

IRINOTECANO

OXALIPLATINO

CAPECITABINA

CANCRO DEL COLON-RETTO

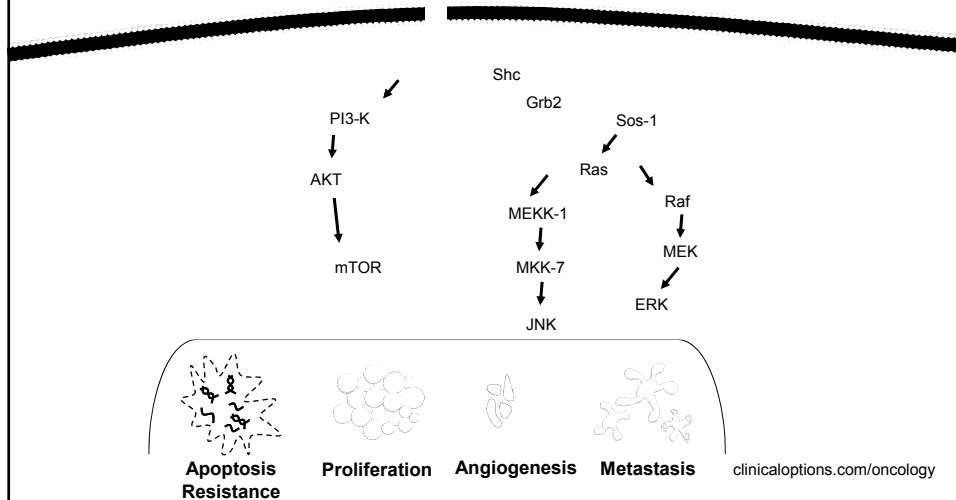
PRINCIPI DI TERAPIA

TARGETED THERAPY

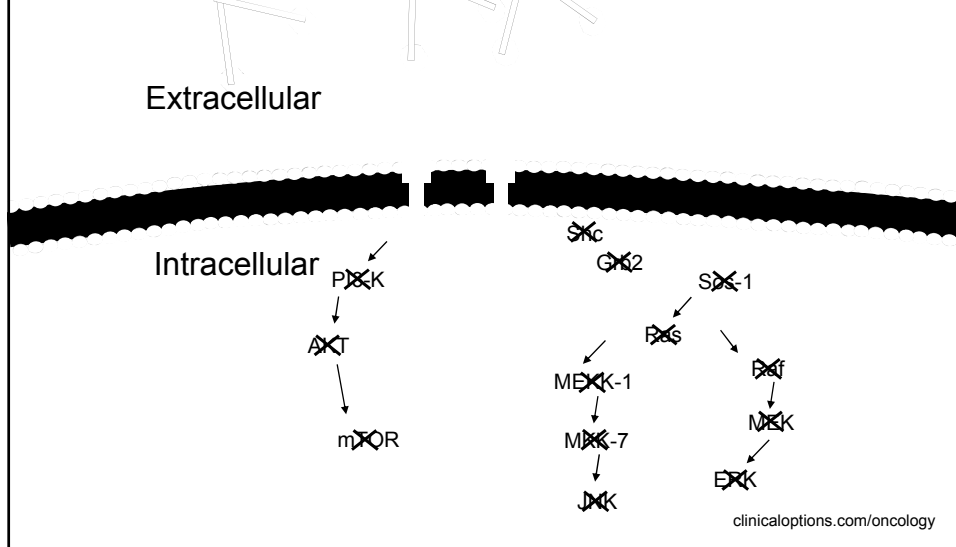
CETUXIMAB (ERBITUX®): Ab monoclonale vs. EGFR
(overespressione del gene *ErbB1* nel 25-77% dei casi di CRC,
associata a prognosi peggiore).

BEVACIZUMAB (AVASTIN®): Ab monoclonale vs. VEGF
(strategia anti-angiogenetica).

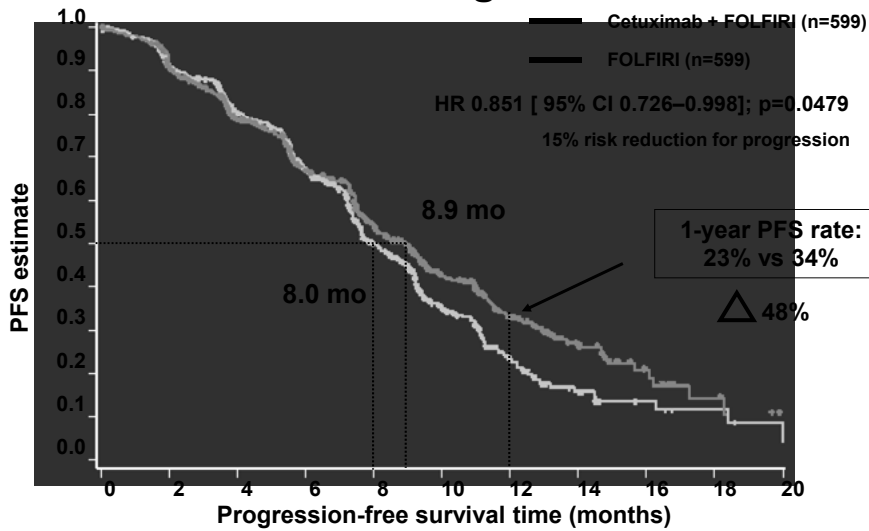
EGFr Activation Mediates Multiple Processes



Anti-EGFR Monoclonal Antibodies

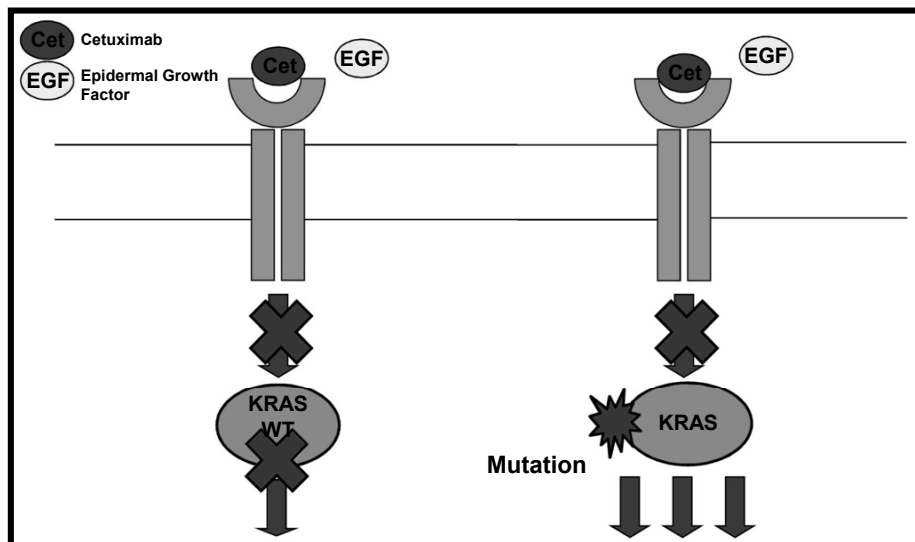


FOLFIRI +/-Cetuximab: Sopravvivenza Libera da Progressione

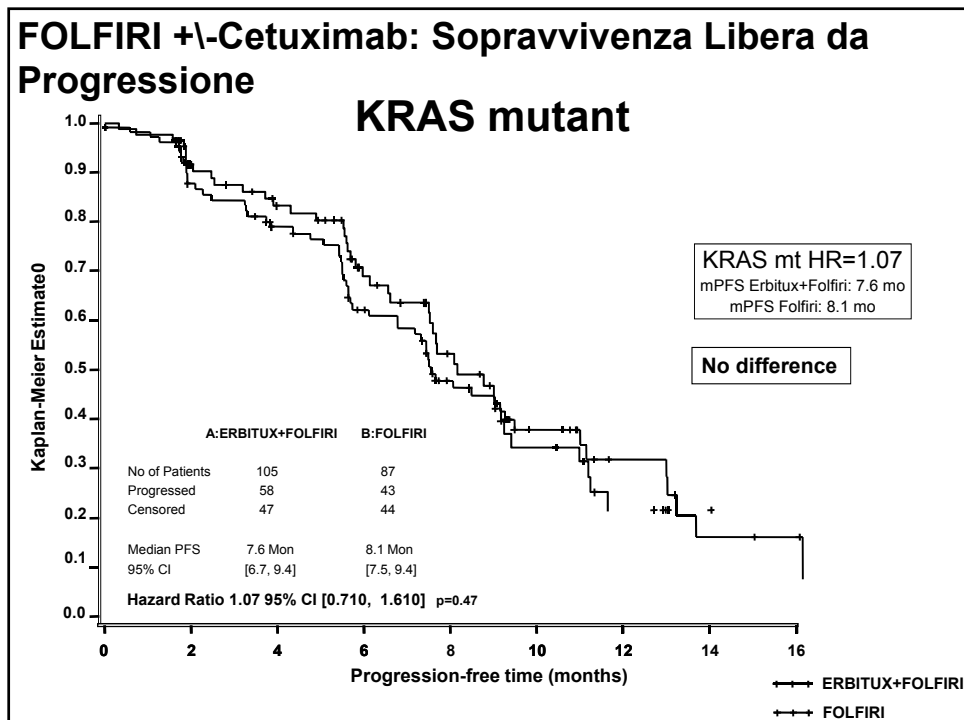
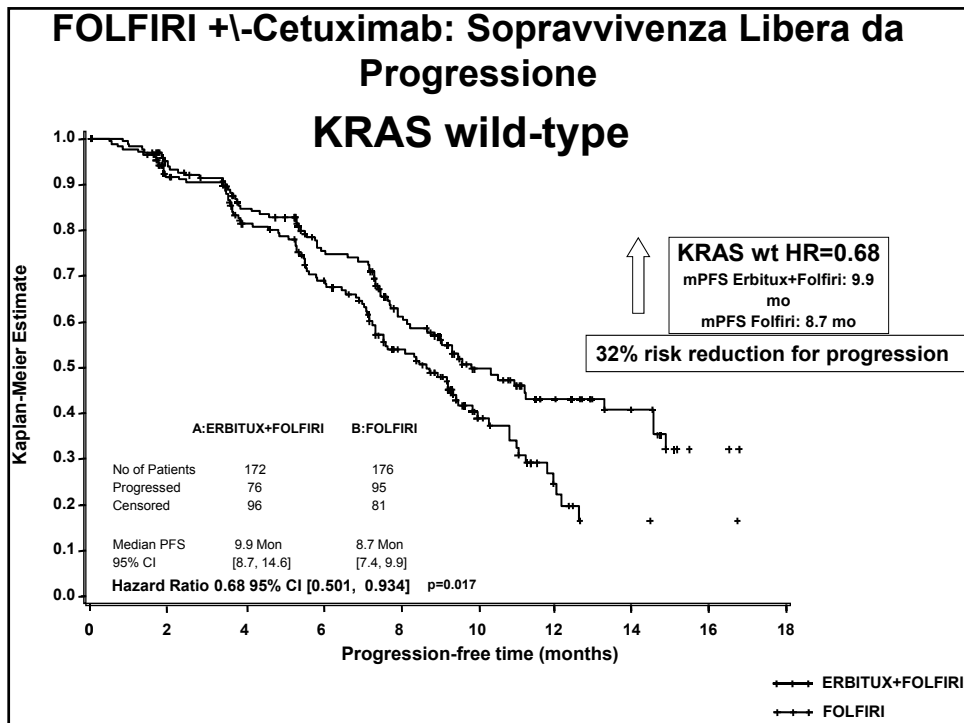


Van Cutsem E, et al. ASCO 2007 (Abstract No. 4000)

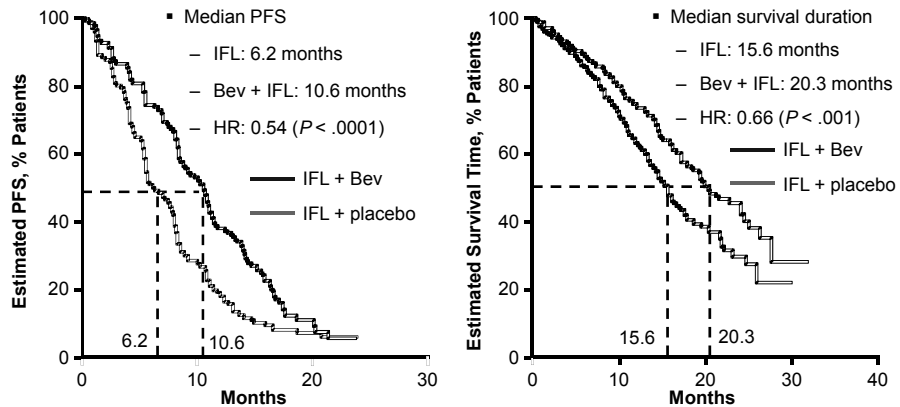
Effetto delle mutazioni di KRAS su Cetuximab



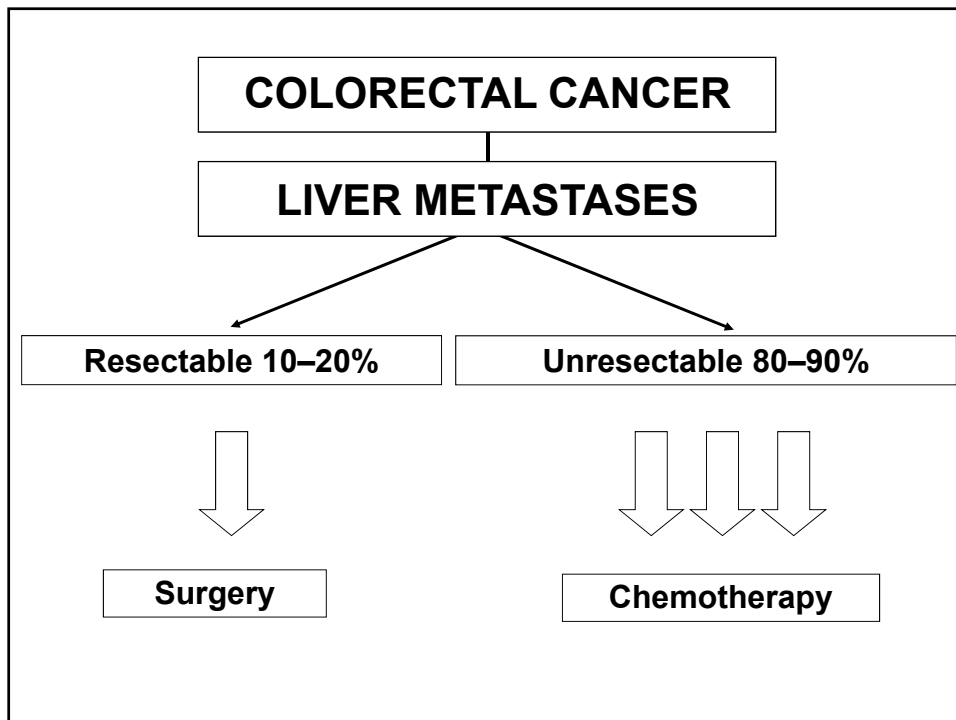
Richman SD, ESMO 2008



Bevacizumab + 5-FU/IRINOTECAN

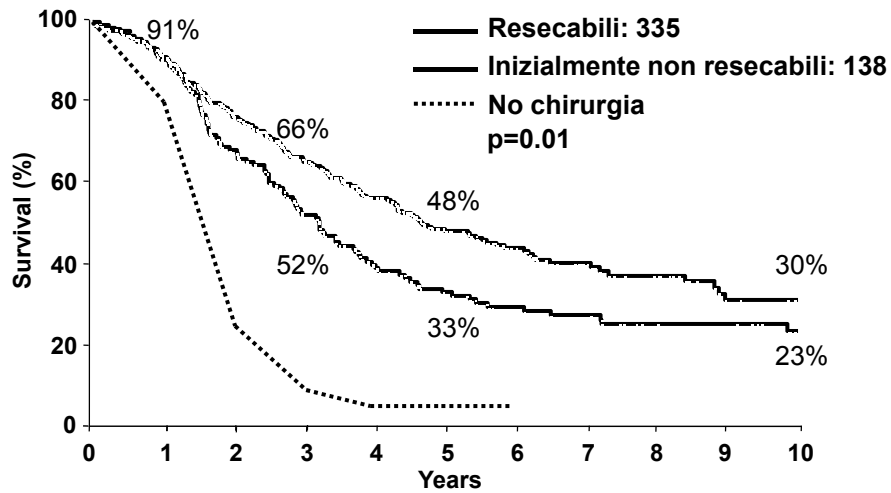


clinicaloptions.com/oncology

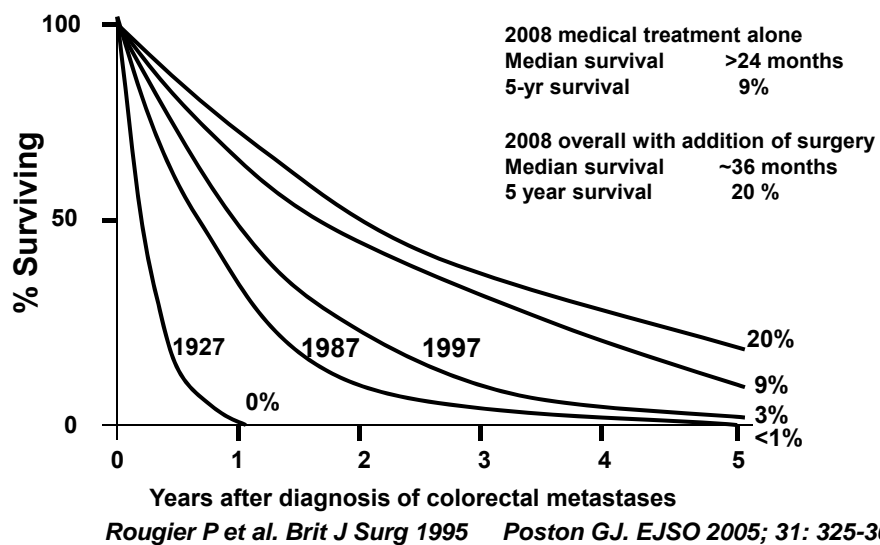


Sopravvivenza dopo resezione di metastasi epatiche da ca colo-rettale

Paul Brousse Hospital - 473 patients (Apr. 88 - Jul. 99)



Sopravvivenza globale da ca del colon avanzato



CHI SONO I “SOGGETTI A RISCHIO”?



RELAZIONE ADENOMA-CARCINOMA

FATTORI ETIOLOGICI GENETICI

Una anamnesi familiare positiva per cancro coloretta aumenta il rischio globale e l'incidenza della neoplasia.

- I soggetti con un parente di primo grado affetto da cancro coloretta hanno un'incidenza della malattia che è 2-4 volte superiore a quella della popolazione generale.*
- Inoltre, il rischio relativo per questo gruppo di individui è pari a 1.72 se un solo parente di primo grado è malato, 2.75 se ≥ 2 parenti sono affetti da cancro coloretta.*

POLIPI DEL COLON

ASPETTI DI DIAGNOSI PRECOCE - SCREENING

RACCOMANDATO NEI SOGGETTI A RISCHIO

Indagini di 1° livello:
Ricerca del sangue occulto nelle feci con test Hemoccult® 1 volta/anno.
N.B.: specificità del test = 40%

Persistente negatività

Positività

1 colonscopia/ 3-5 anni

Indagini di 2° livello:
fibrosigmoidoscopia

Positività

Negatività

Indagini di 3° livello:
Clisma a DC e/o pancolonoscopia

Le indagini di 3° livello vengono eseguite, se la fibrosigmoidoscopia è positiva, per la ricerca di eventuali lesioni a monte. Se la fibrosigmoidoscopia è negativa, queste indagini sono volte alla ricerca di una lesione che possa spiegare il sanguinamento. In questo senso, la loro negatività autorizza l'esecuzione di un esame EGDS. Se anche questo risulta negativo, il test Hemoccult viene ritenuto falsamente positivo e verrà ripetuto l'anno successivo.