



UNIVERSITA' MAGNA GRAECIA

DE SENECTUTE

Campus Universitario Germaneto Catanzaro

5- 8 Dicembre 2009

**XXII CONGRESSO NAZIONALE
SOC. ITALIANA CHIRURGIA GERIATRICA**

FATTORI PROGNOSTICI NEL CARCINOMA COLORETTALE DELL'ETA' GERIATRICA

S. Berretta, D. Spartà, R. Fisichella, S. Bonanno, S. Figura, V. Bertino, E. Cimino, L. DiDio

Colorectal Cancer (CRC)

- 140,000 new cases/year in the US
- ~60,000 patients will die of CRC this year in the US
- Life time risk of CRC is ~ 5-6% for an average risk adult

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

- Ca. colorettales è un tipico tumore dell'anziano:

età mediana alla diagnosi *63 aa.*

range *50-70 aa.*

8% *< 40 aa.*

- II causa di morte x cancro (dopo k polmone)

- Al III posto come incidenza

dopo polmone-mammella *sessu f*

dopo polmone-prostata *sessu m*

- *Nei paesi occidentali il 15% di tutti i cancri in entrambi i sessi origina dal colonretto*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

Le scelte terapeutiche oncologiche nel paziente anziano:

- *ancor oggi risentono di pregiudizi (da parte dei pazienti, dei congiunti e degli stessi medici)*
- *spesso vengono limitate a trattamenti palliativi anziché curativi.*

L'approccio multidisciplinare in questo particolare setting di pazienti rappresenta l'unico valido percorso diagnostico-terapeutico

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

Pregiudizi a parte, l'approccio oncologico nell'anziano è condizionato dalle comorbidità e dallo stadio in cui viene posta la diagnosi (spesso tardiva a causa della riluttanza ad eseguire indagini invasive)

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

Nell'anziano non è mai facile prendere la decisione se proseguire con t. successivi alla chirurgia (chemio, RT,) .

Importante pertanto fare riferimento ai fattori prognostici che devono servire per orientare le nostre scelte terapeutiche, per guidare il follow up e per esprimere la prognosi

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

Il nostro gruppo ha in corso un progetto di ricerca finanziato dall'Università di Catania, in collaborazione con l'Oncologia Medica di Aviano, con l'obiettivo di definire, tra i vari fattori prognostici negativi del carcinoma coloretale in età geriatrica, quelli di maggior rilievo ai fini delle opzioni terapeutiche e della prognosi

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE

Età, Valutazione Geriatrica

- Comorbidità, Performance Status
- Stadio del tumore
- *Numero linfonodi asportati, Margini resezione chirurgica, ecc..*
- *Grading, Ploidia, Istotipo*
- *CEA, LDH, Fibrinogenemia*
- *Nuovi fattori prognostici molecolari*
- *Oncoproteina p53, Espressione EGFR*
- *Oncogene Kras*
- *Citologia peritoneale*
- *HIV positività*
- *Valutazione attività proliferativa cellule delle cripte, microadenomi*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *età del soggetto*

L'età del paziente è un fattore di rischio per l'incidenza che aumenta dopo i 50 aa., un fattore prognostico negativo sopra gli 80 e sotto i 40 aa., ma non è una controindicazione ad un approccio multidisciplinare (chemio adiuvante, RT per il ca. del retto,); vale l'età biologica non quella anagrafica.

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *età del soggetto*

La chirurgia è il presidio più efficace nel trattamento del carcinoma colorettales.

L'età non preclude la possibilità di un intervento con intento di radicalità, ma è necessaria una valutazione individuale del paziente, calcolando il rapporto rischio-beneficio e l'aspettativa di vita.

Performance status e comorbilità, a prescindere dallo stadio, possono inoltre influenzare il tipo di intervento da attuare (Hartmann, colostomia di protezione,).

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *età del soggetto*

- *Hallmark of aging (gradual loss of psychologic reserve)*
- *Geriatric concept of “frailty” and “fit elderly”*
(*la fragilità è intesa come perdita di peso > 5Kg, astenia, debolezza nello stringere la mano, lentezza nel camminare e nell'attività fisica generale*)

3 gruppi: fit, pre-frail, frail

However the vast majority of the elderly who present with cancer are neither frail nor fit (“middle group”)

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *valutazione geriatrica*

- FUNZIONALITA'

Performance status

Activities of Daily Living

Instrumental Activities of Daily Living

- COMORBILITA'

Numero di condizioni di comorbilità

- CONDIZIONI SOCIO-ECONOMICHE

- CAPACITA' COGNITIVE

Folstein's minimal status

- CONDIZIONI EMOTIVE

- FARMACI

- NUTRIZIONE

- SINDROMI GERIATRICHE

*Demenza, Delirio, Depressione, Abuso alcool,
Cadute, Fratture spontanee*

FATTORI PROGNOTICI K COLORETTALE: *comorbilità*

- **Insufficienza renale**
- Malattia coronarica, Insufficienza cardiaca congestizia; malattia polmonare cronica ostruttiva
- **Funzionalità epatica (albuminemia, indici di stasi, indici di necrosi)**
- Sistema emopoietico, riserva midollare; anemia
- **Diabete**
- Malattie cerebrovascolari
- **Precedenti tumori**
- Disordini emocoagulativi
- **HIV-positività**

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *stadio del tumore*

*Lo stadio del tumore al momento della diagnosi
costituisce un elemento prognostico estremamente
importante, tanto più nell'anziano dove la diagnosi è
spesso tardiva*

Classification systems of colorectal cancer

Dukes' stage:
TNM stage:

A B C D
I II III IV

Classific. in STADI

St. I (T1, T2, NM0)

St. II A (T3, NM0)

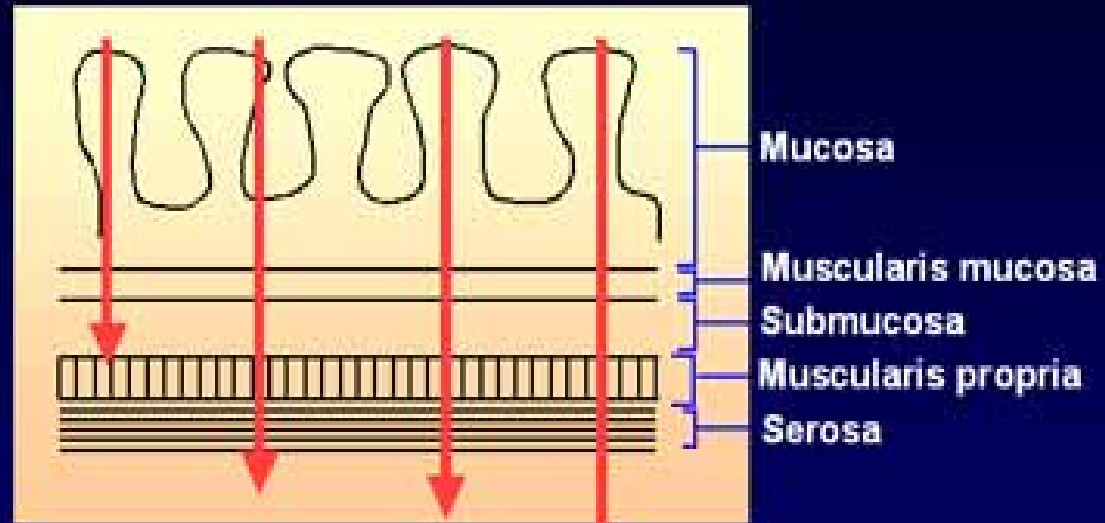
St. II B (T4, NM0)

St. III A (T1, T2, N1)

St. III B (T3, T4, N1)

St. III C (N2
>4 nodes)

St. IV (M+)



- - + +/-
- - - +

Lymph node status
Metastases:

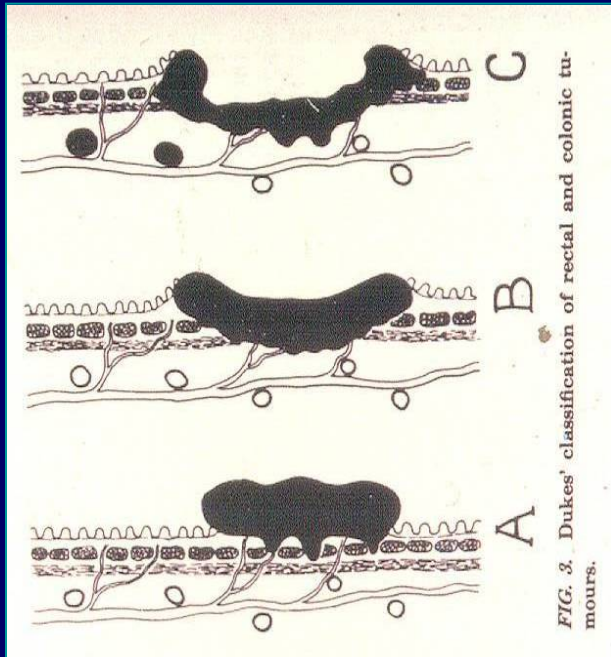


FIG. 3. Dukes' classification of rectal and colonic tumours.

DUKES

Classificazione Astler-Coller

- A limitato a mucosa
- B1 superata m. mucosae
- B2 superata m. propria
- C1 stadio B1 con N+
- C2 stadio B2 con N+
- D mts a distanza

CRC: prognosi sec. parametri TNM

- ***Grado di infiltrazione parietale***

- mucosa-sottomucosa (T1) N+ 0% ;
sopravvivenza 85%; recidiva 8 %
- muscolare propria (T2) N+ 15% ;
sopravvivenza 75%; recidiva 17 %
- > muscolare propria (T3) N+ 50% ;
sopravvivenza 65%; recidiva 54 %

- ***Infiltrazione per contiguità (T4)***

- ***Stato linfonodale*** *numero dei linfonodi <3 o >5;*
livello stazioni
- ***M+*** *sopravviv. a 5 aa. del 5%*

CRC: Prognosis

(in rapporto allo stadio)

- Depends on the pathologic stage at time of resection
- 5 year survival rates according to Dukes System
 - A – 97%
 - B – 78%
 - C1 – 74%
 - C2 – 48%
 - D – 4%

CRC: fattori prognostici di valutazione post-operatoria sul pezzo anatomico asportato

- *Istotipo colloido-mucinoso; Grading, Ploidia*
- *Invasione linfovascolare; Invasione perineurale*
- *Margini resezione chirurgica*
- *Estensione circonferenziale*
- *Crescita tumorale sul margine di invasione (espansiva o infiltrativa); Infiltrazione linfocitaria peritumorale*
- *Numero linfonodi asportati*
- *Mts linfodali (sopravvivenza nei paz. N+ scende a 45%)*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *margini resezione chirurgica*

Margini di sezione chirurgica non adeguati espongono alla recidiva pura in sede di anastomosi.

Una scarsa toilette dei tessuti laterali e del mesoretto espongono a recidive extra-anastomotiche e pelviche **che** secondariamente si fanno strada come un iceberg verso l'anastomosi.

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *numero linfonodi asportati*

(numero congruo > 15-18 linfonodi)

Utilizzando l'accesso VL il numero di linfonodi asportati risulta 20-30% in meno rispetto all'accesso open.

Ciò potrebbe portare ad una sottostadiazione del tumore, esponendo così al pericolo di non trattare pazienti a rischio di ripresa di malattia dopo l'intervento chirurgico.

Dalle casistiche più recenti risulta in ogni caso che la radicalità oncologica, dopo VL, è altrettanto adeguata.

K RETTO : *fattori prognostici legati al tumore*

- *distanza in cm. dall'ano*
- *dimensioni in cm. < 3 cm. migliora la sopravvivenza ma non la % di recidiva locale*
- *estensione circonferenziale .. > 1/2 circonferenza aumenta rischio recidiva e riduce sopravvivenza*
- *mobilità importanza di esplor. rettale ed ecoendo*
- *aspetto macroscopico vegetante o sessile*
- *modalità di esordio perforazione ed occlusione peggiorano la prognosi (sopravviv. 10% inferiore)*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *valori CEA, LDH, Ca 125, Ca 19.9*

Alti valori preoperatori del CEA sono predittivi di alto rischio di recidiva dopo chirurgia (*secrezione in circolo del CEA correlata con vascolarizzazione del tumore; nelle recidive pelviche, poco vascolarizzate, spesso non si ha un aumento di questo marker*)

Alti valori LDH preoperat. / follow up sono probativi di mts epatiche

Alti valori del Ca 125 sono indicativi di carcinosi peritoneale

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *valori di fibrinogenemia preoperatoria*

Nel CRC la **iperfibrinogenemia preoperatoria**, in assenza di una patologia infiammatoria in atto (*soggetti con PCR negativa*), è correlata con una maggiore incidenza di recidive; questo dato consente di selezionare un sottogruppo di pazienti che può trovare vantaggio da chemio adiuvante.

(Yamashita H, et al., World J. Surg., 33:1298, 2009)

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *oncoproteina p53*

*Un basso livello di p53 nel tessuto tumorale ha un
significato prognostico sfavorevole.*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *oncogene K-ras*

*La mutazione dell'oncogene Kras avviene nel 40% dei casi di CRC;
nei casi in cui non sia mutato, costituisce un fattore predittivo di
responsività per l'impiego degli anticorpi monoclonali, tipo
CETUXIMAB - antiEGFR- ,
nel trattamento neoadiuvante delle metastasi epatiche del CRC*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *markers molecolari in base al ruolo biologico*

•ADHESION

Mucin antigens (MUC 1, MUC 2) : *adverse prognosis (Lugli et al 2007)*

•INVASION

Metalloproteinasi (MMPs) : *inhibition may be an effective treatment strategy (Hilska et al., 2007)*

•ANGIOGENESIS (Vascular endothelial g.f. -VEGF)

Informazioni prognostiche per selezionare paz. ad alto rischio di progressione e per porre indicazione a trattamento adiuvante (Bendardaf et al., 2008)

Il BEVACIZUMAB (ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-VEGF) è stato proposto come trattamento nel CRC in fase metastasica o come neoadiuvante per le metastasi epatiche.

CELL GROWTH (EGFR): *overexpressed in CRC and reflect more aggressive clinical behaviors (Spano JP, 2005)*

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *citologia peritoneale*

La positività della citologia peritoneale è un indice prognostico negativo che riduce la sopravvivenza a 5 anni.

Potrebbero essere utili degli studi per la valutazione preoperatoria della citologia peritoneale ed in caso di positività programmare sin dal 1° intervento chirurgico la combinazione con la chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC).

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE:

Una peculiare condizione è quella della popolazione HIV+ più predisposta, tra l'altro, rispetto ai soggetti sani, ad ammalare di CRC; nel qual caso, invecchiando, questi soggetti presenteranno un doppio fattore prognostico sfavorevole, l'età e la HIV-positività.

*LAVORI PUBBLICATI INSIEME ALL'ONCOLOGIA DI AVIANO
sulla PROBLEMATICHE DELLE CORRELAZIONI TRA HIV-POSITIVITA' e CRC*

*M. Berretta, S. Berretta, U. Tirelli et al. Bevacizumab plus irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin based Chemotherapy with concomitant HAART in a metastatic colorectal cancer HIV-positive patient
Oncology 31(7), 394-397, 2008*

*M. Berretta, S. Berretta, U. Tirelli et al. Folfox-2 in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and middle aged patients
J of Chemotherapy 20(4), 503-508, 2008*

Fiorica F., Cartei G., Carau B., Berretta S., Spartà D., Tirelli U., Maugeri D., and Berretta M.

*Adjuvant therapy radiotherapy-based on older and oldest elderly rectal cancer patients
Arch. Gerontol. Geriatrics 21, 1-6, 2008*

Berretta M., Di Benedetto F., Bearz A. Simonelli C., Berretta S., Spina M., Tirelli U. Folfox-4 regimen with concomitant highly active antiretroviral therapy in metastatic colorectal cancer HIV-infected patients: a report of five cases and review of the literature. Cancer Invest. 26, 610-614, 2008

*LAVORI PUBBLICATI INSIEME ALL'ONCOLOGIA DI AVIANO
sulla PROBLEMATICHE DELLE CORRELAZIONI TRA HIV-POSITIVITA' e CRC*

M. Berretta¹, E. Zanet¹, F. Di Benedetto², C. Simonelli¹, A. Bearz¹, A. Morra, S. Berretta, U. Tirelli Unusual presentation of metastatic hepatocellular carcinoma in a HIV/HCV coinfecting patient: a case report and review of the literature. Tumori 94, 589-591, 2008

Berretta M. Martellotta F., Simonelli C., Di Benedetto F., DE Ruvo N., Drigo A., Bearz A., Spina M., Zanet E., Berretta S., Tirelli U.

Cetuximab targeted chemotherapy in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer in the HAART era: a Case Report. Jour of Chemotherapy 19 (3): 343-6, 2007. (if 1.37)

Berretta M, Berretta S et al

Multidisciplinary approach in a HIV/HCV-positive patient with liver metastases by colorectal cancer in the HAART era Annales of Oncology, 17(8):1333-4, 2006

FATTORI PROGNOSTICI K COLORETTALE: *aumentata attività proliferativa della mucosa*

L'aumentata attività proliferativa della mucosa coloretale che inizia nelle cellule delle cripte ed in forma di microadenomi (*c.d. "mucosa attivata" dai cancerogeni*), può assumere i seguenti significati:

- *nel soggetto app. sano esprime una condizione precancerosa*
- *nel soggetto operato per CRC può esprimere uno stato di predisposizione per l'insorgenza di un tumore metacrono*

Attività proliferativa nelle cripte della mucosa colo-rettale, microadenomi (*indice di “mucosa attivata” dai cancerogeni*)

Eur. J. Oncol., vol. 9, n. 2, pp. 103-106, 2004

Original studies/Studi originali
Colon-rectum/Colon-retto (C18.9-C20.9)

Nuove prospettive nella prevenzione del carcinoma coloretale: lo screening delle lesioni precancerose mediante biopsia rettale e la chemioprevenzione con inibitori COX2

New prospects in the prevention of colorectal cancer: the screening for precancerous lesions by rectal biopsy and chemoprevention with COX2 inhibitors

Salvatore Berretta*, Filippo Catalano**, Massimiliano Berretta***, Emilia Barbagallo*, Rossella Fisichella*, Santo Bonanno*

* U.O. Clinica Chirurgica, Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

** Cattedra di Gastroenterologia, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

*** Dottorato di Ricerca in Oncologia, Catania, Italia

Riassunto

Gli Autori riportano la loro esperienza sulla chemioprevenzione del carcinoma coloretale mediante l'impiego degli inibitori COX2. Le persone sono state selezionate mediante la biopsia rettale al fine di identificare quegli individui con lesioni mucose precancerose (aumentata proliferazione delle cellule epiteliali nelle cripte ghiandolari della mucosa). Infatti le lesioni tumorali si sviluppano in un'area circoscritta del co-

Summary

The authors report their experience on the chemoprevention of colorectal cancer with COX2 inhibitors. The people were selected by means of rectal biopsy in order to identify those with histologic precancerous mucosal lesions (increased proliferation of cryptic colonic epithelial cells). In point of fact, neoplastic lesions develop in a limited area of the colon-rectum, but the entire large bowel may be at risk for tumoural

CRC: approccio multidisciplinare

Il chirurgo è il protagonista nell'approccio multidisciplinare del CRC ed ha una grande responsabilità perché ultimato il suo compito, deve saper porre le indicazioni terapeutiche successive, di massima, per indirizzare il paziente.

In età geriatrica questo ruolo del chirurgo è ancora più importante, perché tendenzialmente dopo la chirurgia l'anziano tende a rifiutare altri trattamenti, accettando ed a fatica di sottoporsi al follow up.

CRC: approccio multidisciplinare *(orientamenti di massima x la chemio)*

STADIO I – II

*solo chirurgia; piccola % di paz. ST. II (T4)
può trarre benefici da chemio adiuvante*

STADIO III

chirurgia + chemio adiuvante

Soggetti M+

*beneficiano della chemioterapia da sola o in
combinazione con nuovi agenti targeted;
eventuale intervento chirurgico, di necessità
ed a scopo palliativo*

CRC: approccio multidisciplinare (orientamenti di massima x la chemio)

In età geriatrica si possono attuare gli stessi protocolli di chemio, subordinando o limitando le scelte in base ai fattori prognostici:

- Capecitabina (profarmaco del 5Fu, in cp) + Oxaliplatino (XELOX). Grande vantaggio di non richiedere l'apposizione del porth*
- In soggetti con comorbilità (“frailty”) Capecitabina cp. (XELODA) attenzionando condizioni cardiologiche*
- Impiego anticorpi monoclonali (Cetuximab) in seconda linea in soggetti con mts epatiche*

CONCLUSIONI

I fattori prognostici nel CRC hanno assunto un ruolo fondamentale per porre le corrette indicazioni alle cure, per programmare il follow up e per esprimere un giudizio prognostico sulla sopravvivenza. A maggior ragione nell'anziano dove, dopo la chirurgia, è sempre difficile proporre ed attuare i trattamenti di tipo adiuvanti. Per questo, una conoscenza sempre più precisa dei fattori prognostici ci potrà guidare per effettuare terapie “ad hoc” per ogni singolo paziente.

CONCLUSIONI

Il messaggio di questo lavoro è quello di non sottovalutare l'approccio multidisciplinare: il chirurgo è tenuto a conoscere il ruolo dei fattori prognostici per porre le corrette indicazioni, ma non si deve sostituire all'oncologo. Sarà quest'ultimo a stabilire in base alle comorbilità, al performance status, alla valutazione geriatrica e degli altri fattori prognostici se proseguire con ulteriori trattamenti oppure se limitarsi a periodici controlli.