UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
SEZIONE PROVINCIALE DI CATANIA

Incontro di Aggiornamento su:

Temi di Oncologia

22 Ottobre 2004 • Catania, Hotel Nettuno

Programma

ore 15:00	Registrazione partecipanti
ore 15:30	Saluto delle Autorità
ore 16:00 - 16:15	Introduzione *Prof. Salvatore Berretta (Università di Catania)*
ore 16:15 - 16:30	Ruolo della Lega nella Prevenzione del Calcinoma colorettale *Dott. Carlo Romano (Presidente Lega Tumori, Sezione Catania)*
ore 16:30 - 17:30	Successi ed insuccessi della terapia del cancro *Prof. Umberto Tirelli (CRO, Aviano)*
ore 17:30 - 18:00	Novità nella prevenzione del carcinoma colorettale: screening precanceroso con la biopsia rettale e chemioprevenzione con gli inibitori COX2 *Prof. Salvatore Berretta (Università di Catania)*
ore 18:00 - 18:30	Ruolo dell'endoscopista nella prevenzione del calcinoma colorettale *Dott. Franco Pisani (P.O. Garibaldi, Catania)*
ore 18:30 - 19:00	FDG - PET in Oncologia *Prof. Domenico Maugeri (Università di Catania)*
ore 19:00 - 19:30	Novità sulla terapia del dolore in oncologia *Dott. Sergio Chisari (P.O. Vittorio Emanuele)*
ore 19:30 - 20:00	Discussione e Conclusioni *Prof. Giuliano Vagnoni*

Con il patrocinio di: *Lega Tumori*

Scuola di Specializzazione in Oncologia ed in Chirurgia Generale
(Dir. Prof.ssa C. Mazzarino) *(Dir. Prof. G. Veroux)*

Dottorato di Ricerca in Oncologia
(Dir. Prof. F. Stivala)

Dipartimento di Chirurgia
(Dir. Prof. E. Cirino)

Modalità di partecipazione
L'iscrizione è gratuita, ma obbligatoria. Per ragioni organizzative è necessario comunicare la propria partecipazione alla Segreteria Organizzativa entro e non oltre il 14/10/2004. Saranno accettati i primi 100 iscritti. A chiusura convegno, sarà rilasciato a tutti i partecipanti, attestato di partecipazione.

ECM
I lavori sono stati segnalati presso il Ministero della Salute, nell'ambito del progetto di Educazione Continua in Medicina. È previsto il controllo delle presenze ai lavori.

Segreteria Scientifica
Prof. Salvatore Berretta - Dott. Franco Pisani - Dott. Salvatore Trubia - Dott. Santo Bonanno
Dott.ssa Rossella Fisichella
U.O. di Clinica Chirurgica Sezione di Oncologia Chirurgica e Chirurgia Generale del Dipartimento di Chirurgia. Tel. 095 7594239 - Fax 095 312800.

22 ottobre 2004

Prof. Salvatore Berretta
Direttore U.O. Clinica Chirurgica – P.O. Garibaldi
Sezione Oncologia Chirurgica e Chirurgia Generale
del Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Catania

NOVITA' NELLA PREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE:
screening precanceroso con la biopsia rettale e chemioprevenzione con gli inibitori cox2

Catania 22 Ottobre 2004

Nei paesi industrializzati il k colorettale costituisce un rilevante problema sociale e di sanità pubblica

- ***al III posto come incidenza (dopo k polmone e prostata)***
- ***II causa mortalità x cancro dopo 50 anni***

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

La prevenzione è l'arma più efficace per combattere e sconfiggere i tumori

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

Prevenzione secondaria:

- ***diagnosi precoce del tumore in fase preclinica***

- ***le probabilità di un trattamento oncologicamente curativo aumentano in misura inversa allo stadio del tumore***

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

La diagnosi precoce si basa sullo screening

PREVENZIONE SECONDARIA
del carcinoma colorettale

Tra i carcinomi a sede viscerale, quello che offre le migliori possibilità di prevenzione è il carcinoma colorettale. Benchè le linee guida per la prevenzione secondaria siano ben definite, i dati epidemiologici inducono a ricercare nuove metodiche di screening.

Infatti:

- **sopravvivenza globale a 5 anni intorno al 40%**
- **sopravvivenza aumenta fino a 80-90% nei casi diagnosticati in stadio iniziale (Dukes A)**

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

La diagnosi precoce
del carcinoma colorettale si avvale:

1. programma di screening della popolazione > 50 aa.

2. monitoraggio delle condizioni patologiche a rischio

Screening carcinoma colorettale

- ***la storia naturale del carcinoma colorettale rende questa neoplasia adatta per un programma di screening:***
  - ***intercorre un lungo periodo di tempo tra inizio biologico e sviluppo del carcinoma***

- ***il tratto colorettale è facilmente accessibile alle indagini diagnostiche***

PREVENZIONE SECONDARIA
del carcinoma colorettale

Indagini di comune impiego:

- **sangue occulto nelle feci**
- **rettosigmoidoscopia**
- **pancolonscopia**

Indagini nuove, il cui ruolo nello screening è da definire:

- **CT / MR colonography (“virtual colonoscopy”)**

Screening carcinoma colorettale

Il CHIRURGO svolge un ruolo di importanza fondamentale nella diagnosi precoce del k colorettale :

- ***il monitoraggio dei pazienti a rischio rientra spesso nelle sue competenze***
- ***popolazione adulta-anziana costituisce la fascia di età prevalentemente osservata in chirurgia generale***

FATTORI di RISCHIO del K COLORETTALE

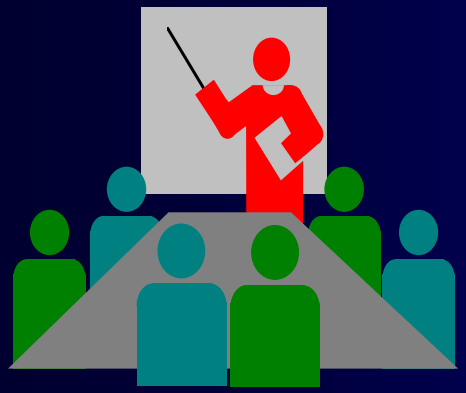
- **Stato del colon (ad alto rischio: "large adenoma"; polipo villoso);**
- **Pregresso k colorettale (rischio di forme metacrone)**
- **Familiarità per k coloretto o per altri tumori (S. Lynch)**
- **Età > 50 aa**
- **Poliposi familiare**
- **Malattie infiammatorie intestinali**
- **Positività FOBT (la negatività invece è ininfluente, data la bassa sensibilità del test)**
- ***La ricerca di markers molecolari (mutazione oncogene k-ras e geni soppressori APC, p53, DCC, ecc..) richiede ulteriori studi***

- **Fattori ambientali (dieta di tipo occidentale, povera in fibre e ricca in grassi animali; fumo; fattore urbano; cancerogeni con i cibi)**

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

Prevenzione primaria :

- *Agire a monte, sullo stile e le abitudini di vita della popolazione*



(fattori alimentari e fumo: > 60% cause di tumori)

- *Prevenzione mediante f. protettivi nella dieta / Chemoprevenzione*

  - Vitamine C, E, A; Selenio; Calcio; Aspirina, Sulindac; Ac. Ursodesossicolico

PREVENZIONE PRIMARIA del carcinoma colorettale

La prevenzione primaria del carcinoma colorettale, così come per altri tumori, non ha dato finora risultati soddisfacenti.

La chemioprevenzione sembra offrire buone prospettive

Catania 22 Ottobre 2004

CHEMIOPREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE

Dalla prima metà degli anni 90 sono emersi i seguenti dati sui farmaci anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) :

- **si è visto che i soggetti con artrite reumatoide hanno bassa incidenza e ridotta mortalità per carcinoma colorettale.**
- **nei roditori il Sulindac inibisce lo sviluppo di tumori colorettali indotti sperimentalmente con carcinogeni chimici**
- **il trattamento con Sulindac riduce il numero e le dimensioni dei polipi nella FAP.**

CHEMIOPREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE

Classe degli enzimi COX2 :

- **scoperta agli inizi degli anni 90; intervengono nella biosintesi di prostaglandine ad azione pro-infiammatoria e pro-proliferativa**

- **una sovraespressione di prostaglandine e di enzimi COX2 è dimostrabile sia nei tessuti infiammatori che in molti tumori epiteliali umani (nesso tra flogosi e tumori mediato per l'espressione dei COX2)**

CHEMIOPREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE

L'enzima COX-2 interviene nelle fasi salienti della carcinogenesi:

- **NEOANGIOGENESI**
- **RESISTENZA ALL'APOPTOSI**
- **INIBIZIONE NATURAL KILLERS**
- **RIDUZIONE SORVEGLIANZA IMMUNITARIA**

PROMOZIONE

CRESCITA

INVASIVITA'

Catania 22 Ottobre 2004

CHEMIOPREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE

Ciclossigenasi (COX 1 e soprattutto COX 2) :

- **rientrano nel gruppo dei targets dei NSAIDs**
- **vengono attualmente considerati tra gli enzimi più importanti correlati con la carcinogenesi colica**
- **la loro inibizione è correlabile con l'effetto antitumorale dei NSAIDs**

CHEMIOPREVENZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE

E' ORMAI BEN DOCUMENTATO IN LETTERATURA:

1. **la inibizione non selettiva delle ciclossigenasi con gli antinfiammatori non steroidei ed in maggior misura la inibizione selettiva delle ciclossigenasi-2, riducono l'incidenza (del 30-50%) ed il rischio di mortalità per carcinoma colorettale .**

2. **l'impiego di questa categoria di farmaci nella FAP , riducendo il numero e le dimensioni dei polipi, consente una chirurgia più conservativa (colectomia con conservazione del retto + chemioprevenzione e sorveglianza del moncone rettale)**

Screening carcinoma colorettale

- **Il futuro dei programmi di screening dei tumori è proiettato verso l'individuazione di alterazioni genetiche**

  oncogeni, geni soppressori

- **Per il colonretto sono in corso studi per valutare se l'indice di proliferazione delle cripte ghiandolari possa servire al fine di selezionare soggetti ad aumentato rischio**

Screening carcinoma colorettale

PRECANCER MARKERS and PREDICTION of TUMORIGENESIS

- **Marker di proliferazione cellulare epiteliale**
  - **cripte iperproliferative**
- **Markers di apoptosi cellulare**
- **Markers di neoplasia intraepiteliale**
  - **microadenomi**
- **Markers genetici**
  - **oncogene ras; gene soppressore p53; ecc..**

La BIOPSIA RETTALE per la ricerca di iniziali alterazioni proliferative mucose

La mucosa del retto si può considerare lo specchio dello STATO DI SALUTE di tutta la mucosa colorettale.

Se esistono iniziali alterazioni proliferative della mucosa (c.d. "mucosa attivata", caratterizzata dalla presenza di microadenomi e dall'ispessimento plurifocale dell'epitelio di rivestimento delle cripte), allora la BIOPSIA RETTALE può svelarle.

Catania 22 Ottobre 2004

La BIOPSIA RETTALE per la ricerca di iniziali alterazioni proliferative mucose

La mucosa colorettale attivata viene considerata il primo gradino della carcinogenesi colica

("early step in the multistep process")

Catania 22 Ottobre 2004

La BIOPSIA RETTALE per la ricerca di iniziali alterazioni proliferative mucose

La **BIOPSIA RETTALE** risponde bene ai criteri richiesti per un programma di screening:

- **FACILE ESECUZIONE**
- **COSTI BASSI**
- **REALIZZABILE AMBULATORIAMENTE**

Catania 22 Ottobre 2004

La BIOPSIA RETTALE per la ricerca di iniziali alterazioni proliferative mucose

La biopsia rettale consente di selezionare, tra le varie categorie a rischio per il k colorettale, una categoria con elementi di rischio più specifici, basata su reperti morfologico-obiettivi

(mucosa iperproliferativa, "attivata")

Catania 22 Ottobre 2004

Criteri di eleggibilità x la selezione dei casi da sottoporre a biopsia rettale x lo screening e la chemioprevenzione con inibitori COX2

- **soggetti > 50 anni (rischio generico x fattore età)**
- **soggetti ad aumentato rischio per la presenza di specifici fattori:**
  - **familiarità x k colorettale, stomaco, mammella**
  - **obesità, diabete con severi disordini assetto lipidico**
  - **fumo**
  - **alimentazione abitudinaria ricca in grassi animali, povera in scorie**

Numero di soggetti selezionati per la chemioprevenzione con inibitori COX2

da Novembre 2001 ad Aprile 2004

- **320 soggetti sottoposti a biopsia rettale per screening**

  In particolare:

- **202 a rischio generico per fattore età**
- **72 ad aumentato rischio (32 dei quali di età compresa tra 40-50 anni)**
- **28 con familiarità per tumori solidi epiteliali**

  -13 k colorettale

  -11 k mammella

  - 4 k gastrico

RISULTATI *(casi trattati con inibitori COX2)*

302 soggetti sottoposti a pancolonscopia e biopsia rettale

– in 29 casi trovati segni di “mucosa attivata” di cui :

- **in 3 diagnosticato contestualmente un carcinoma colorettale**
- **in 10 riscontrata la presenza sincrona di polipi adenomatosi**

- **i rimanenti 16 casi rientravano nelle categorie a rischio, senza lesioni a monte**

RISULTATI del nostro studio

b. rettale x screening e chemioprevenzione con inibitori COX2

29 casi con segni istologici di "mucosa attivata":

– **3 casi con carcinoma colorettale ……..intervento chirurgico**

– **10 casi con polipi adenomatosi …….polipectomia endoscopica**

– **16 casi rientranti nelle categorie a rischio, senza lesioni a monte, sottoposti a chemioprevenzione:**

in 5 di essi, dopo 12 mesi di trattamento, si è notata la regressione delle alterazioni iperproliferative a carico delle cripte ghiandolari

LA “MUCOSA COLORETTALE ATTIVATA”
è un fenomeno plurifocale

Nell’ambito dei 29 casi selezionati per segni istologici di “mucosa rettale attivata”, il riscontro in 13 di essi di lesioni proliferative più avanzate *(3 di carcinoma e 10 di polipi adenomatosi)*, è in accordo con le osservazioni secondo cui i segni di iperproliferazione sono un fenomeno plurifocale, un substrato da cui si potrà sviluppare nel tempo un adenoma ed un carcinoma

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Pur con i limiti del ristretto numero di casi e dei tempi brevi di osservazione, riteniamo che il nostro progetto possa offrire delle prospettive aggiuntive nella prevenzione del carcinoma colorettale, perché mira a selezionare un sottogruppo di soggetti con segni istologici di aumentata proliferazione delle cripte ghiandolari della mucosa rettale.

Questi soggetti, insieme a quelli con lesioni proliferative più avanzate (polipi adenomatosi sottoposti a polipectomia) ed a tutti quelli ad aumentato rischio, oltre ad essere meritevoli di una sorveglianza più accurata, sono i candidati ideali per la chemioprevenzione con gli inibitori COX2