

Prof. Salvatore Berretta
Lezioni di Clinica Chirurgica

IL CARCINOMA COLO-RETTALE

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma coloretale, con i dovuti distinguo, è un tumore dell'anziano.

L'insorgenza in un'età più giovane dipende in linea di massima da cause genetiche; 25% pazienti hanno una storia familiare.

Insorgenza anche sotto i 40 anni in soggetti HIV positivi o per altre cause sconosciute.

E' un tumore che risente molto dei fattori ambientali, soprattutto alimentari:

→dieta di tipo occidentale ricca in grassi animali ed ipercalorica, povera in fibre, è una delle cause principali di insorgenza

- *Incidenza k coloretta invariata negli ultimi 30 aa.*
- *Mortalità diminuita nel mondo occidentale*
- *Maggior parte dei casi insorge da polipi adenomatosi*
 - *Presenti nel 30% paz. tra 50-60 aa*
 - *Presenti nel 50% dei soggetti più anziani (la mucosa del colon invecchiando tende a produrre «polipi adenomatosi»)*
 - *1-3 % dei polipi adenomatosi cancerizza x progressive modifiche: molecolari (mutazione proto-oncogene K-ras; mutazione gene onco-soppressore p53; ecc...), displasiche, proliferative*
 - *a maggior rischio i polipi sessili, villosi, > 2.5 cm,*
 - *5 aa il tempo di crescita di un polipo adenomatoso*
 - *clinicamente i polipi sono asintomatici oppure positività sangue occulto nelle feci*

- *I grassi animali nella dieta aumentano l'escrezione degli acidi biliari di tipo secondario*
- *le carni rosse inducono un aumento della flora intestinale anaerobica (clostridi) che incrementa la conversione degli acidi biliari in sostanze cancerogene*
- *«western diet» + physical inactivity = obesity*
- *obesity → insulin resistance*
- *l'obesità comporta un aumento dei livelli di insulinemia e dei fattori di crescita «insulin like» (IGF-I) che stimolano la proliferazione delle cellule della mucosa intestinale incrementando la carcinogenesi*
- *In Giappone la «western diet» è divenuta alla moda e contestualmente è aumentata l'incidenza del k coloretta*

*La poliposi familiare (FAP) è rara, una precancerosi assoluta
I polipi iniziano a comparire dopo la pubertà ed intorno ai 40
aa. ne avviene la cancerizzazione plurifocale*

*La terapia con fans ed inibitori COX2 rallenta la proliferazione;
aspirina, sulindac ed inibitori COX2 inibiscono la sintesi delle
prostaglandine, bloccando l'enzima ciclo-ossigenasi 2, che
catalizza la trasformazione dell'acido arachidonico nella PGH2
(da essa deriva la PGE2 che stimola la neoangiogenesi, la
proliferazione cellulare e che inibisce l'apoptosi).*

*La pancolectomia è l'unico rimedio preventivo-curativo del
cancro nella FAP (difficile da accettare vista la giovane età)*

Lo screening va iniziato intorno ai 30 aa.

Al di fuori dei polipi adenomatosi, esistono:

→ Polipi iperplastici

→ Polipi amartomatosi, giovanili, non neoplastici

La sindrome di Lynch predispone geneticamente al carcinoma coloretale non-polipoide (H.N.P.C.C.)

Età media insorgenza < 50 aa. (anticipata di 10 aa.)

Possono coesistere altri tumori primitivi in altre sedi (tumori primitivi multipli sincroni o ad insorgenza metacrona).

Nelle m. infiammatorie croniche intestinali il rischio di k è aumentato. In particolare, nella colite ulcerosa dopo 10 aa il rischio aumenta dell'1% per ogni anno successivo. Rischio del 30% in soggetti malati da oltre 30 aa.

Per eliminare organo target del cancro, dopo 15 aa di colite ulcerosa non responsiva, è indicata pancolectomia profilattica

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma coloretale è al III posto nei paesi occidentali come causa di morbidità neoplastica.

È diventato un problema sociale.

Negli ultimi 20 anni enormi progressi nella prevenzione secondaria e più recentemente anche nella prevenzione primaria (chemioprevenzione)

CARCINOMA COLORETTALE: epidemiologia

INCIDENZA:

- *Al III posto nel sesso m. (polmone, prostata)*
- *Al III posto nel sesso f. (polmone, mammella)*
- *II causa di mortalità x cancro*
- *Sopravvivenza a 5 aa. del 61%*
- *Incidenza più alta nei paesi industrializzati*

Sesso : $m : f \rightarrow 2 : 1$

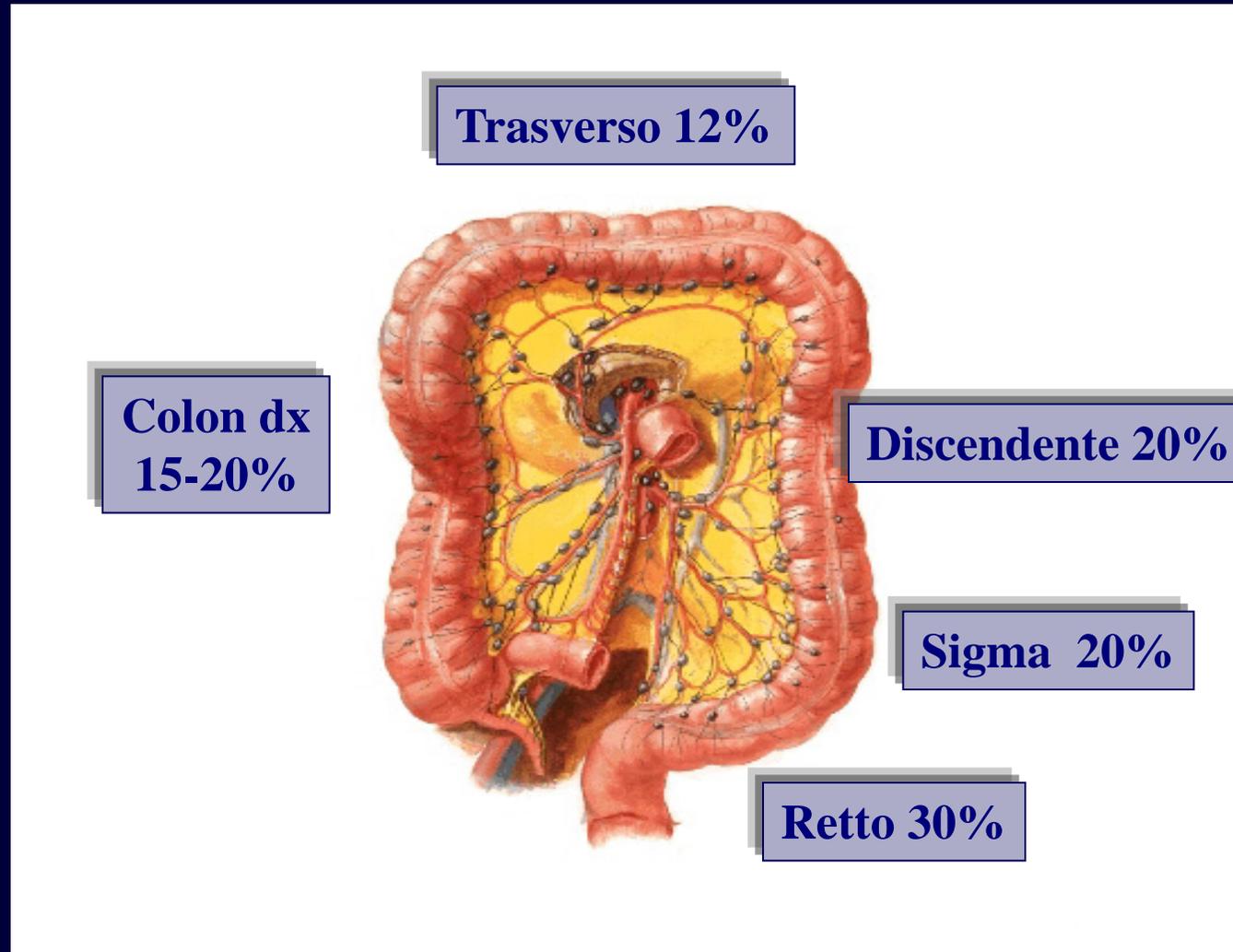
Età :

*picco tra 60-70 aa.;
14% < 40 aa.*

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

Distribuzione k lungo grosso intestino



ETIOLOGIA

Storia familiare (rischio 2- 4 vv. aumentato)

Sindromi ereditarie (FAP, Gardner, Lynch)

Fattori dietetici

Abitudini di vita (attività fisica protegge)

Fattori ambientali-occupazionali

Tabacco

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

Patologia coloretale (colite ulcerosa, Crohn, polipi adenomatosi)

FATTORI di RISCHIO del K COLORETTALE

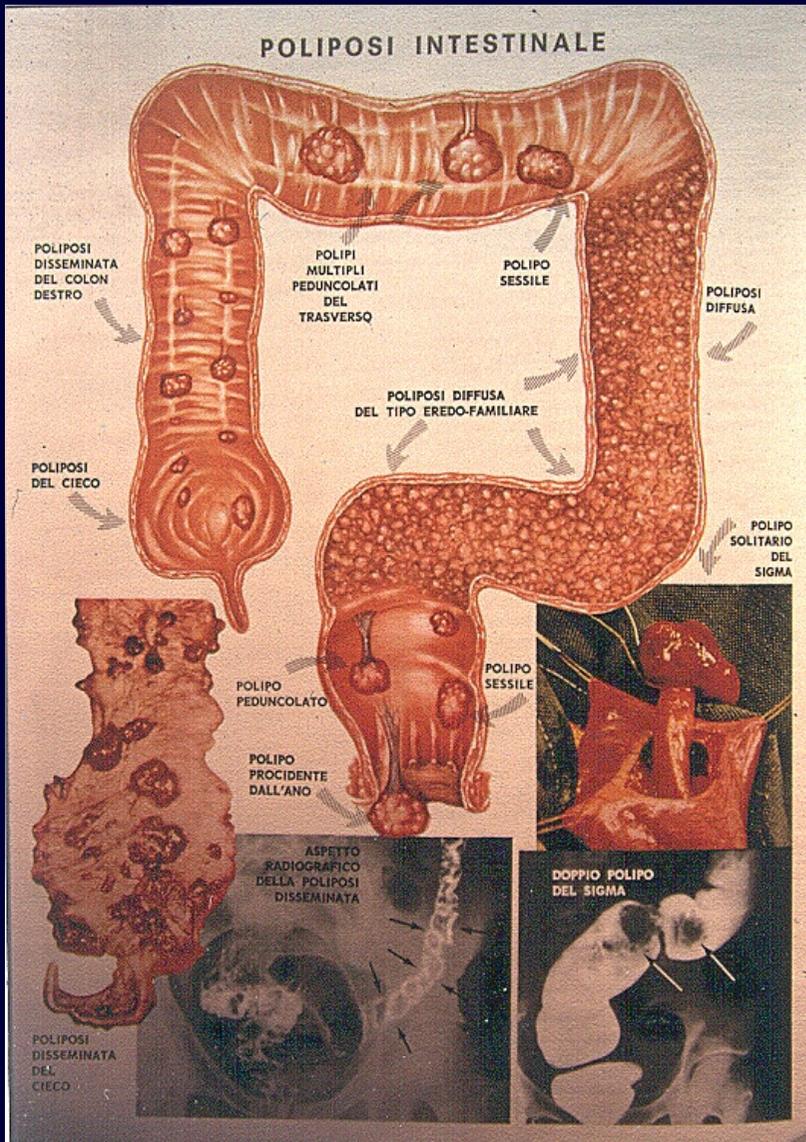
- *Età > 50 aa*
- *Stato del colon (presenza di “large adenoma” è una condizione ad alto rischio; idem polipo villosa; la negatività di un recente esame colonscopico abbassa notevolmente il rischio, pur sempre con le dovute riserve!)*
- *Familiarità x k colorettale o per altri tumori (S. Lynch)*
- *Poliposi familiare*
- *Pregresso k colorettale (forme metacrone)*
- *Malattie infiammatorie intestinali*
- *Fattori ambientali (dieta di tipo occidentale, povera in fibre e ricca in grassi animali; fumo; fattore urbano; cancerogeni alimentari)*

CARCINOMA COLORETTALE

FATTORI CLINICI DI RISCHIO :

- *Age \geq 50*
- *Adenomatous polyposis syndrome, FAP, HNPCC, Peutz-Jeghers*
- *Family history of polyps or colorectal cancer*
- *Inflammatory bowel disease*
- *Personal history of:*
 - *Colorectal cancer*
 - *Colorectal polyps*
 - *Pelvic irradiation*
 - *Colecystectomy, Ureterosigmoidostomy*

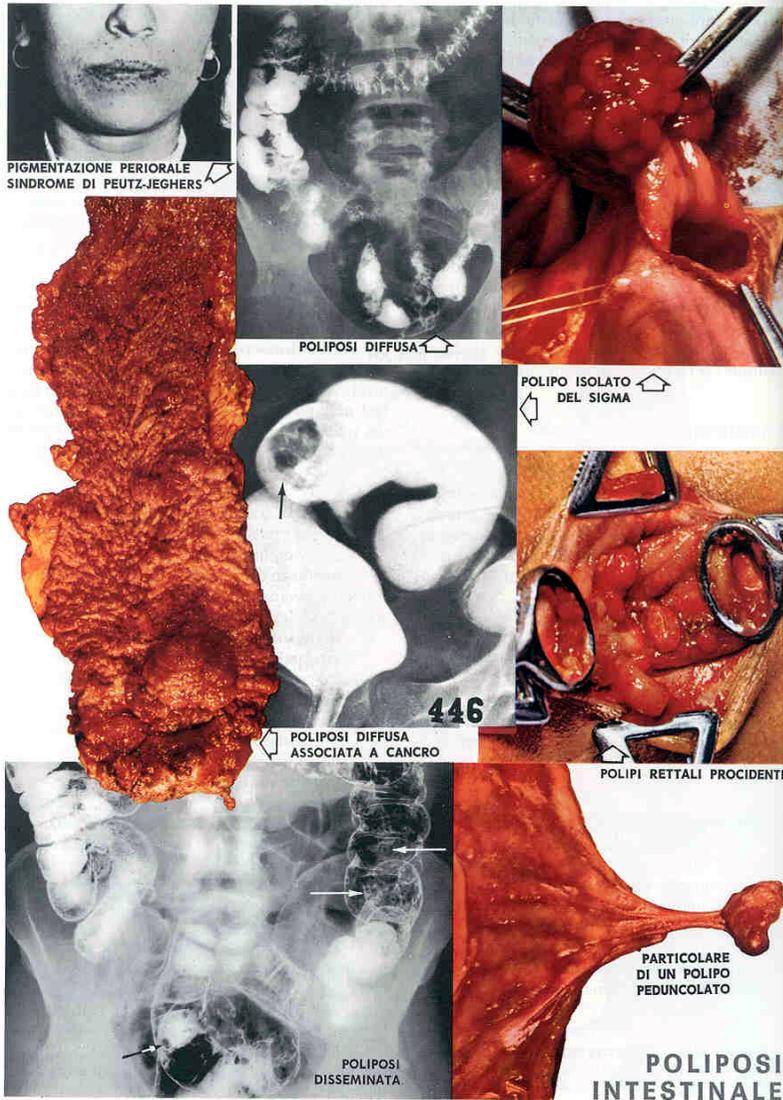
AFFEZIONI COLORETTALI : polipi adenomatosi



Polipi adenomatosi :

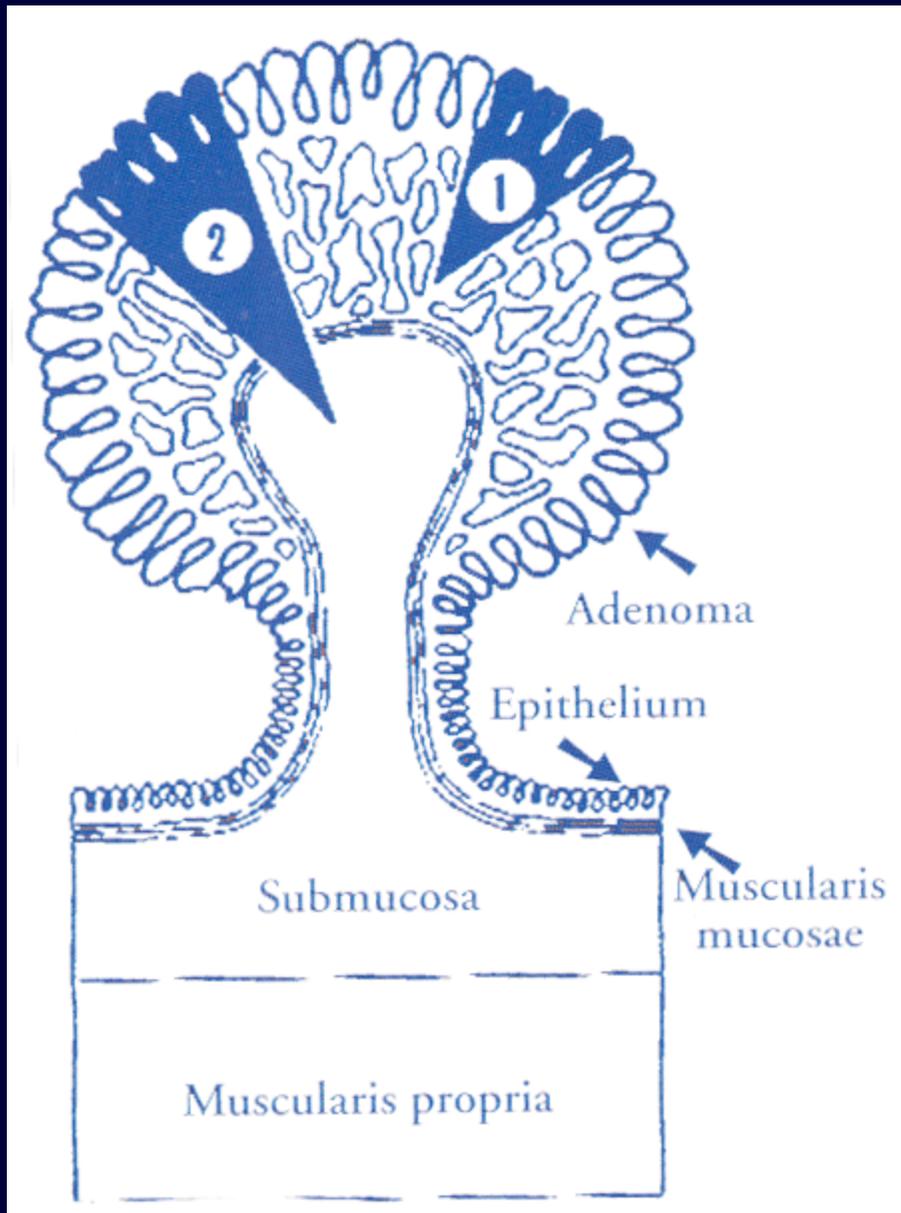
- tubulari
- tubulovillosi
- villosi
- La poliposi familiare (FAP) è una precancerosi assoluta
- Sono in atto studi per la chemioprevenzione dei polipi adenomatosi

AFFEZIONI COLORETTALI : polipi adenomatosi



I polipi adenomatosi impongono una sorveglianza successiva alla loro escissione per via endoscopica (insorgenza di polipi metacroni o di carcinomi).

Una mucosa coloretale che ha prodotto polipi è attivata in senso carcinogenetico e non perderà mai la tendenza in senso proliferativo



Inizialmente la cancerizzazione del polipo adenomatoso avviene con ca. in situ. **Quando oltrepassa la muscolaris mucosae**, a tutti gli effetti è un carcinoma del tipo infiltrante

CRC: Risk

Average Risk

50 yrs

No personal or F/h of CRC or polyps

No evidence of acute or chronic GI bleeding

Increased Risk

Personal or f/h of CRC

Personal or F/h of Colon polyps

FAP, HNPCC

IBD

Colite ulcerosa :

...rischio in più del 3% dopo 10 aa.;

...del 5% dopo 15 aa.;

...del 10% dopo 20 aa.

Crohn :

...rischio 4-20 vv. superiore rispetto alla popolazione generale

Polipi :

...rischio maggiore per i polipi villosi, dimensioni > 2 cm.

...rischio aumenta anche con l'aumentare del numero dei polipi

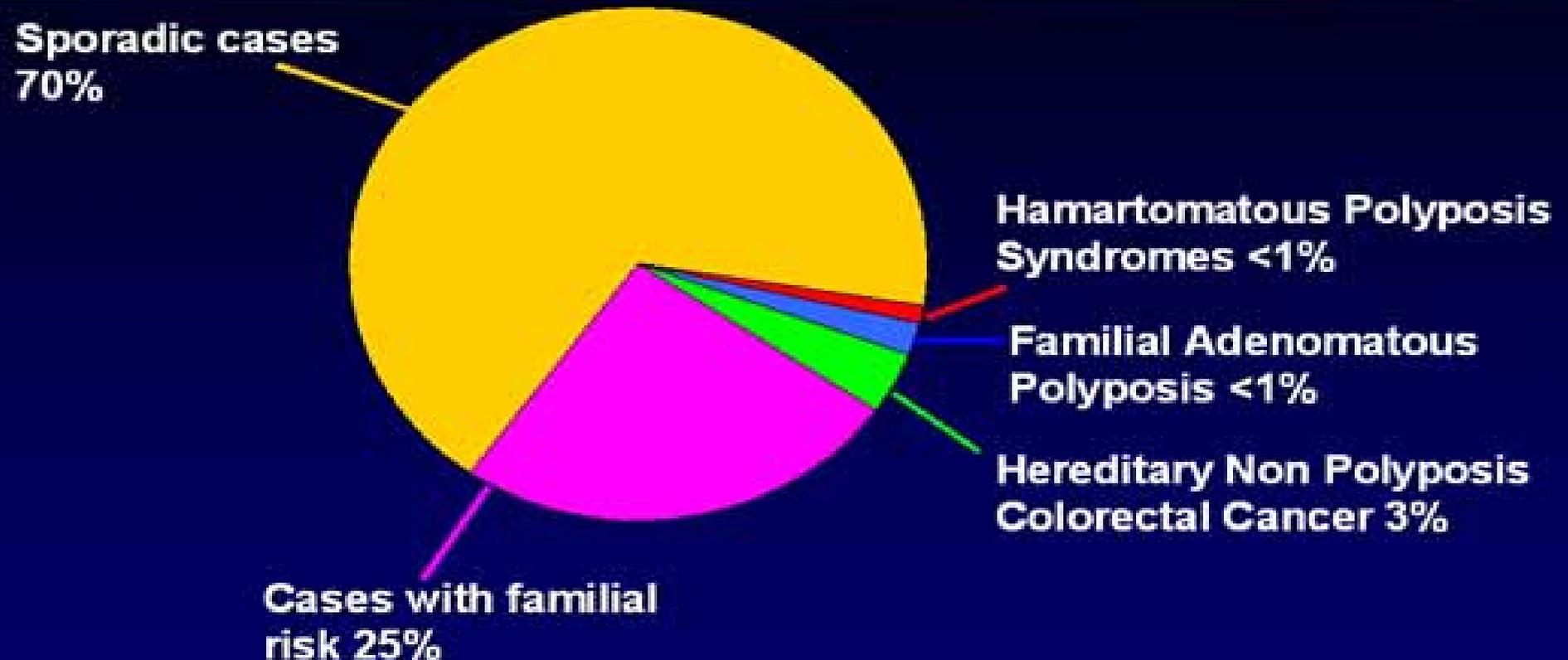
CARCINOMA COLORETTALE

FATTORI GENETICI DI RISCHIO

1. *F. A. P.*

2. *H.N.P.C.C. (sindrome di Lynch)*

Frequency of sporadic, familial, and genetic syndromes of colon cancer



Burt, Gastroenterol Clin N Amer 1996; 25: 793

Familial adenomatous polyposis (FAP)

- A rare autosomal dominant syndrome
- Inherited mutation in the adenomatous polyposis coli (APC) gene
- **Clinical features**
 - multiple colorectal adenomas
- **Epidemiology**
 - prevalence: 1/10,000 (1/6,850 – 1/31,250), male = female
 - approximately 25,000 cases in the US
 - Average age of polyp formation: 16 years
- **Prognosis in untreated patients**
 - cancer risk: 100%
 - average age of onset: 39 years
 - average life expectancy after prognosis: 42 years

Burt and Jacoby, Chapter 89. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, 1995; 1999

FAP



HNPCC (Lynch syndrome)

- **Autosomal dominantly inherited**
- **High risk of colon cancer at a young age**
- **Clinical diagnosis (Amsterdam criteria):**
 - colon or uterine cancer in three first degree relatives
 - two generations affected
 - one case diagnosed at an age less than 50 years
- **Higher risk for other cancers: gastric, small bowel, renal, ovarian, pancreatic, urinary tract**
- **Accounts for 1–3% of all colorectal cancers**



CARCINOMA COLORETTALE:

- fattori protettivi
- prevenzione primaria
- screening e prevenzione secondaria

CARCINOMA COLORETTALE

FATTORI PROTETTIVI E PREVENZIONE PRIMARIA

- *Il **CALCIO** protegge dall'azione di ac. Biliari secondari (complessi insolubili);*
- *le **VITAMINE A, C, E** ed il **SELENIO**, per le note proprietà antiossidanti, esercitano un effetto protettivo*
- *Idem **dieta** ricca in fibre, frutta, verdura e povera in grassi animali*
- **ABOLIZIONE DEL FUMO**
- *Attività fisica abbassa il rischio*
- *Terapia ormonale sostitutiva post-menopausa e contraccettivi abbassano il rischio*
- *Anti-infiammatori non steroidei (aspirina, sulindac, ecc..) abbassano il rischio riducendo l'indice proliferativo della mucosa coloretale (questa categoria di farmaci agisce riducendo la formazione di Prostaglandine E2 che sono direttamente implicate nel processo carcinogenetico)*

Problematica della chemioprevenzione mediante inibitori COX2 e dei microadenomi nelle cripte della mucosa colo-rettale

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

*Lo screening e la diagnosi
precoce
del carcinoma colorettaie*

CRC: Basis for Screening

- Common Disease
- Cancer is preceded by a pre-malignant lesion
- Removal of adenoma prevents cancer
- Randomized trials have demonstrated screening reduces mortality

LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

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



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*

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



LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

La diagnosi precoce
del carcinoma coloretta si avvale:

- 1. programma di screening della popolazione > 50 aa.*
- 2. monitoraggio delle condizioni patologiche a rischio*

Screening carcinoma coloretale

- *k colonretto 2° causa di morte per tumore in USA*
- *la storia naturale del carcinoma coloretale rende questa neoplasia adatta per un programma di screening:*
 - *intercorre un lungo periodo di tempo tra inizio biologico e sviluppo del carcinoma*
- *il tratto coloretale è facilmente accessibile alle indagini diagnostiche*

Screening carcinoma coloretta

National Cancer Institute *American College of Surgeons and of Physicians*

per individui asintomatici > 50 aa.

- *Esplorazione rettale in corso di v. medica*
- *Ricerca annuale o biennale del sangue occulto nelle feci*
- *Rettosigmoidoscopia ogni 3-5 anni*

(lo screening inizia a 40 aa. se anamnesi familiare + per ca. coloretta o se presenti altri f. specifici di rischio)

Screening carcinoma coloretta

Fecal Occult Blood Test attendibilità limitata

- *Sensibilità variabile dal 20 al 90% (aumenta proporzionalmente alle dimensioni del tumore)*
 - *espone a risultati falsi negativi*
- *Specificità variabile*
 - *espone a risultati falsi positivi*
- *La positività ha un valore predittivo dal 2 al 50%*

Fecal Occult Blood Test

- *Nonostante i limiti, **FOBT** adottato come screening complessivamente in 45.000 soggetti tra 50-80 aa., per un periodo di 13 aa., ha determinato una riduzione di mortalità del 33% per k coloretale*
 - *MANDEL e coll., N. Engl. J. Med., 328,1365, 1993*
- *Considerazioni analoghe sul valore di **FOTB** vengono riportate da*
 - *SELBY, JAMA, 269, 1294, 1993*
 - *LANG and RANSOHOFF, JAMA, 271,1011, 1994*

TEST DEL SANGUE OCCULTO NELLE FECI

- *TEST immunoistochimico con anticorpi verso la globina integra di Hb umana (nelle emorragie alte Hb viene alterata, per cui il test è negativo) risulta più specifico rispetto al test al guaiaco*
- *In fase di sperimentazione ricerca mutazioni DNA nelle feci*

Screening carcinoma coloretale

- *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 coloretale

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..*

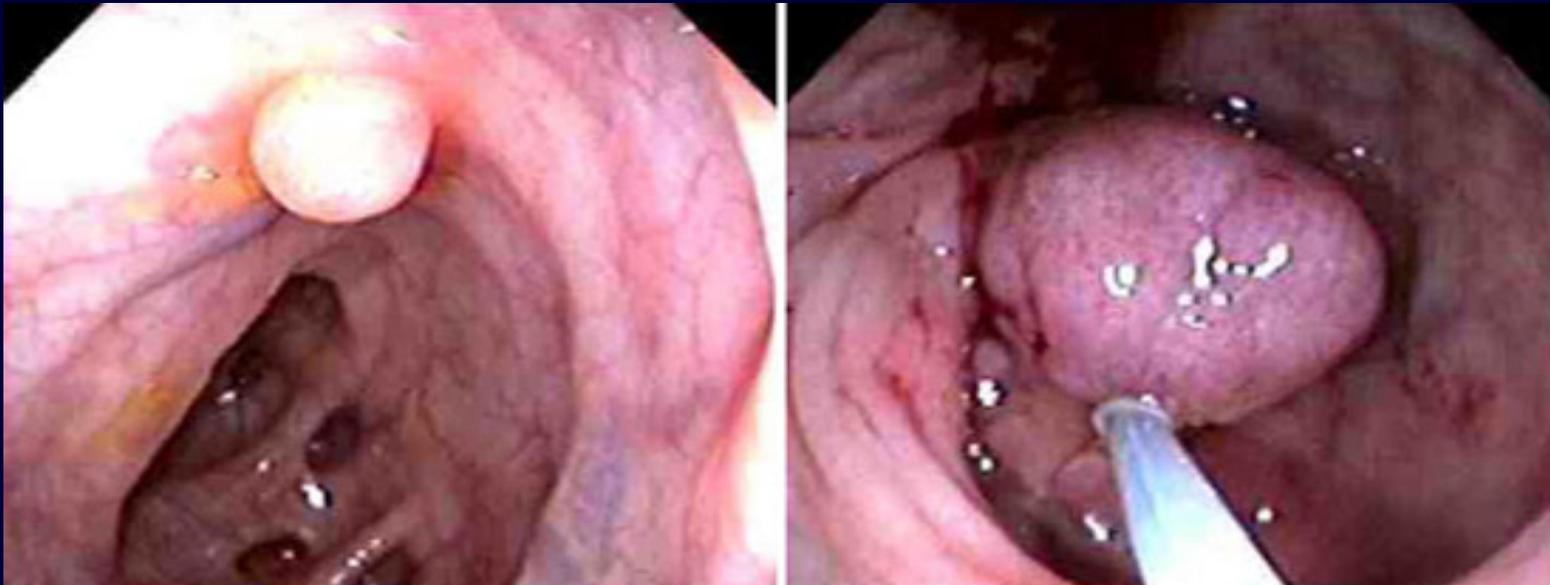
Il CHIRURGO svolge un ruolo di importanza fondamentale nella diagnosi precoce del k coloretale :

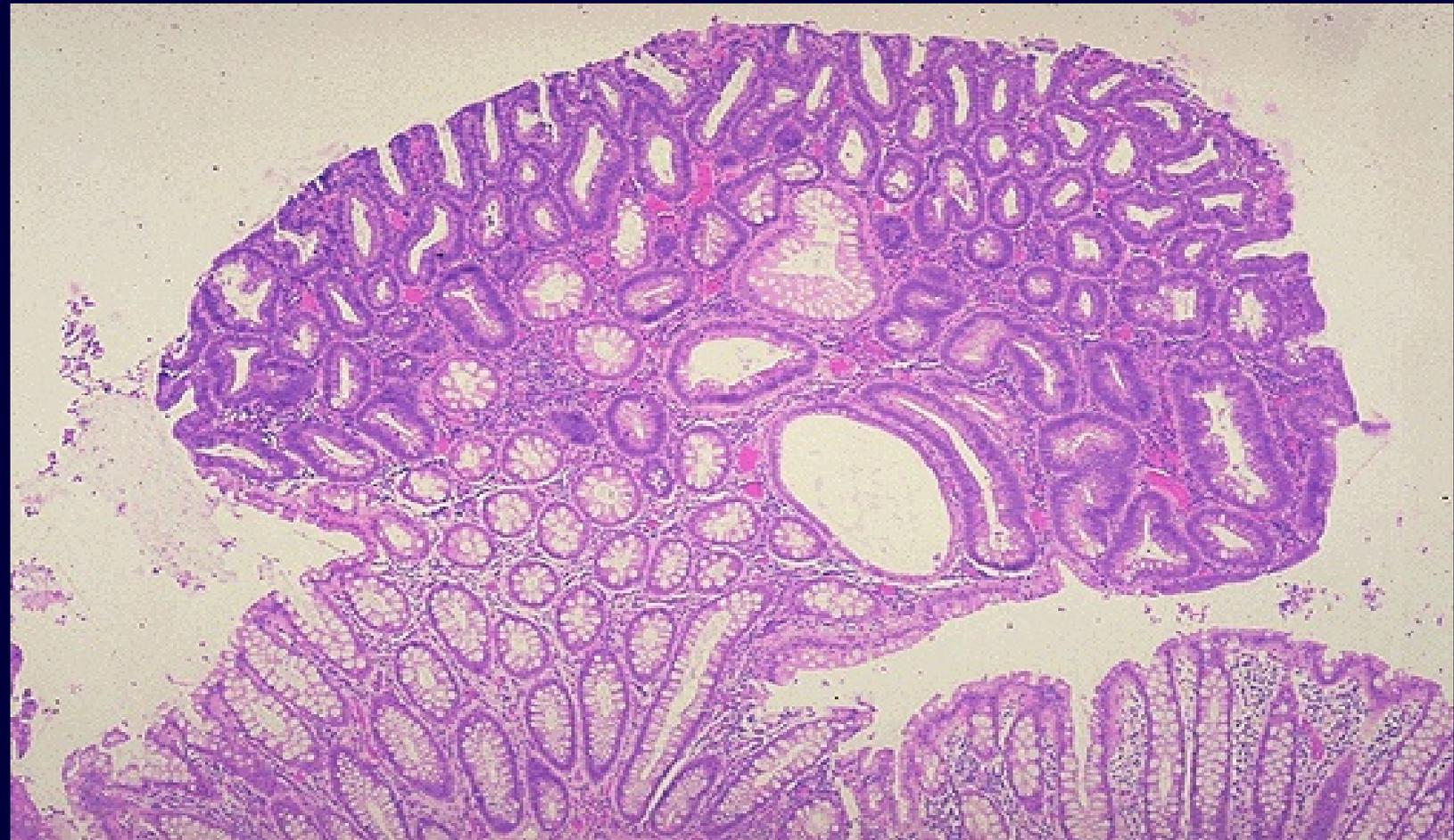
- il monitoraggio dei pazienti a rischio rientra spesso nelle sue competenze*
- popolazione adulta-anziana costituisce la fascia di età prevalentemente osservata in chirurgia generale*

Screening e diagnosi precoce del k coloretale

- *L'uso esteso delle metodologie di screening, come dimostrato dai risultati del NATIONAL CANCER INSTITUTE e dell'AMERICAN CANCER SOCIETY, consente di diminuire la mortalità per carcinoma coloretale (individuazione di polipi adenomatosi o di forme in situ o ancora localizzate)*
- *Lo screening riduce le emergenze per k coloretale*
 - *Scholefield e coll., Eur. J. Surg. Oncol., 24, 47, 1998*

Colonoscopy with Polypectomy





Cost of colorectal cancer screening vs other medical practices

	Incremental cost / life year saved (US\$)
Colonoscopy every 10 years:	6,600
Breast cancer screening:	22,000
Heart transplantation:	160,000
Cervical cancer screening:	250,000

- Colon cancer screening from age 55 years is cost-effective, but depends on compliance²

¹Provenzale et al, *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 268

²Lieberman et al, *Gastroenterology* 1995; 109: 1781



2005



CARCINOGENESI COLICA

“multistep carcinogenesis”

sequenza iperplasia - displasia (lieve, moderata, grave) - cancro - metastasi

Le prime alterazioni istologiche che caratterizzano il percorso della multistep carcinogenesis sono costituite da un' aumentata attività proliferativa nelle cripte epiteliali della mucosa (Aberrant Crypt Focus - ACF).

In questi foci sono già riscontrabili mutazioni dei geni APC e K-ras. Le progressive alterazioni di oncogeni ed oncosoppressori, secondo un percorso sequenziale tracciato dagli studi di Vogelstein, condurrà al cancro.

Carcinogenesi colica

- *Alimentazione carnea e grassa produce cataboliti colesterolo, amine eterocicliche*
- *Formazione di mutageni fecali (fecapenteni, 3-ketosteroidi, amine eterocicliche) in rapporto a variazioni MICROFLORA INTESTINALE (clostridi si sviluppano con alimentazione carnea ed agiscono su acidi biliari trasformandoli in cancerogeni)*
- *Formazione di acidi biliari secondari in eccesso (l'aumento del rapporto tra acido desossicolico ed acido colico nelle feci rientra tra i FATTORI DI RISCHIO);*
- *gli acidi biliari inducono un EFFETTO IPERPROLIFERATIVO sulla mucosa intestinale (considerato un MARKER DI RISCHIO)*
- *Predisposizione genetica agli effetti mutageni dei cancerogeni; l'enzima acetiltransferasi agisce sulle amine eterocicliche (“slow and fast acetylators”);*

LE BASI MOLECOLARI DELLA CARCINOGENESI

I tumori contengono molteplici lesioni genetiche che coinvolgono sia gli oncogeni dominanti che i geni oncosoppressori; tant'è che la carcinogenesi è un processo multifasico

(“MULTISTEP CARCINOGENESIS”)

DAI MARKERS TUMORALI BIOUMORALI AI MARKERS MOLECOLARI

1938 Gutman identifica la fosfatasi ac. Prostatica

(1° marker clinicamente utile)

1965 Gold e Freedman identificano il CEA

Successivamente :

- *scoperti altri markers biumorali*

- *identificati markers immunoistochimici*

applicazioni : diagnostica istopatologica; anticorpi monoclonali per usi diagnostici (radioimmunolocalizzazione) e terapeutici (per veicolare agenti tumoricidi)

- *messa a punto delle basi genetico-molecolari della carcinogenesi*

GENI ONCOSOPPRESSORI

I geni oncosoppressori codificano per proteine che inibiscono la proliferazione cellulare (inattivando le proteine codificate dagli oncogeni che espletano viceversa una funzione di stimolazione)

-mutazioni a carico dei geni soppressori inducono una crescita cellulare incontrollata, favorendo così la trasformazione in senso neoplastico

- una delle più frequenti lesioni genetiche riscontrata nei tumori sporadici è la inattivazione del GENE SOPPRESSORE p53 (delezione cromosoma 17p13, sito di mappaggio di p53)

ONCOGENI

*Codificano per proteine che stimolano la proliferazione cellulare
(fattori di crescita; recettori per i fattori di crescita; trasduttori del
segnale mitogeno; regolazione apoptosi; ecc..)*

-PROTO-ONCOGENI in versione normale, vengono definiti

ONCOGENI in versione alterata, “attivata”

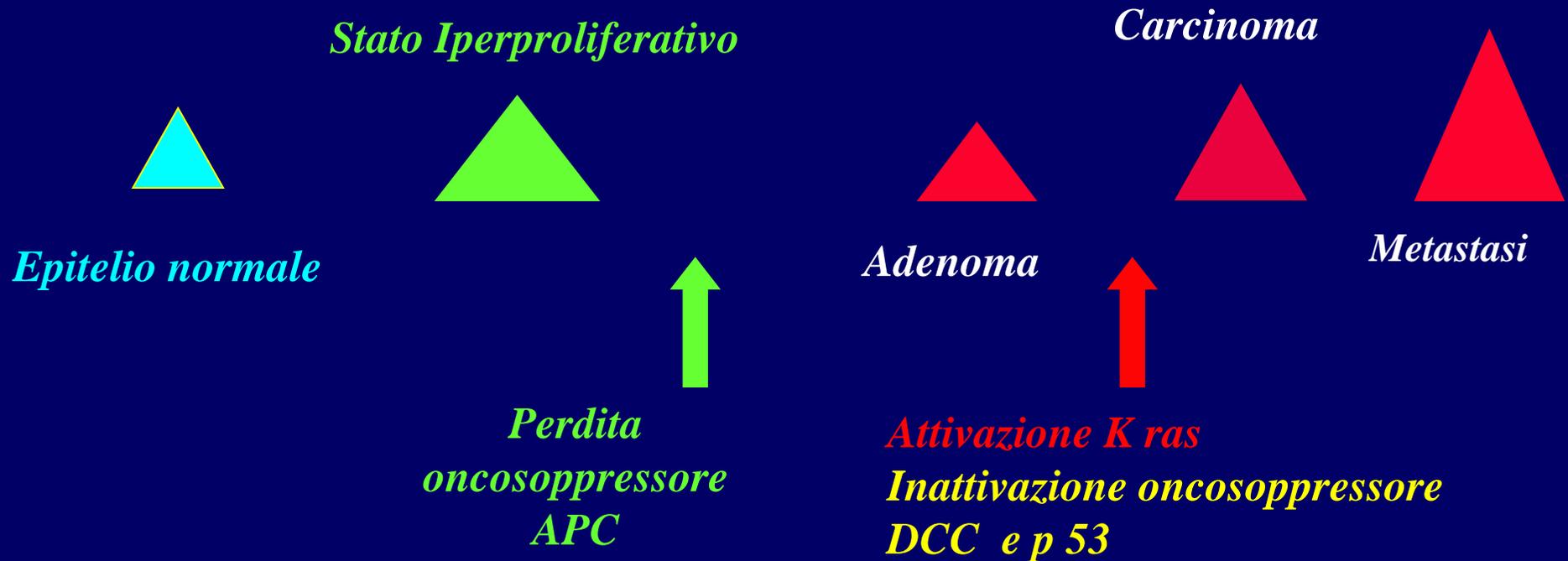
*- il numero dei proto-oncogeni è elevato (> 40) e da essi dipende il
controllo dei fenomeni della differenziazione e della proliferazione
cellulare*

ESEMPI di ONCOGENI

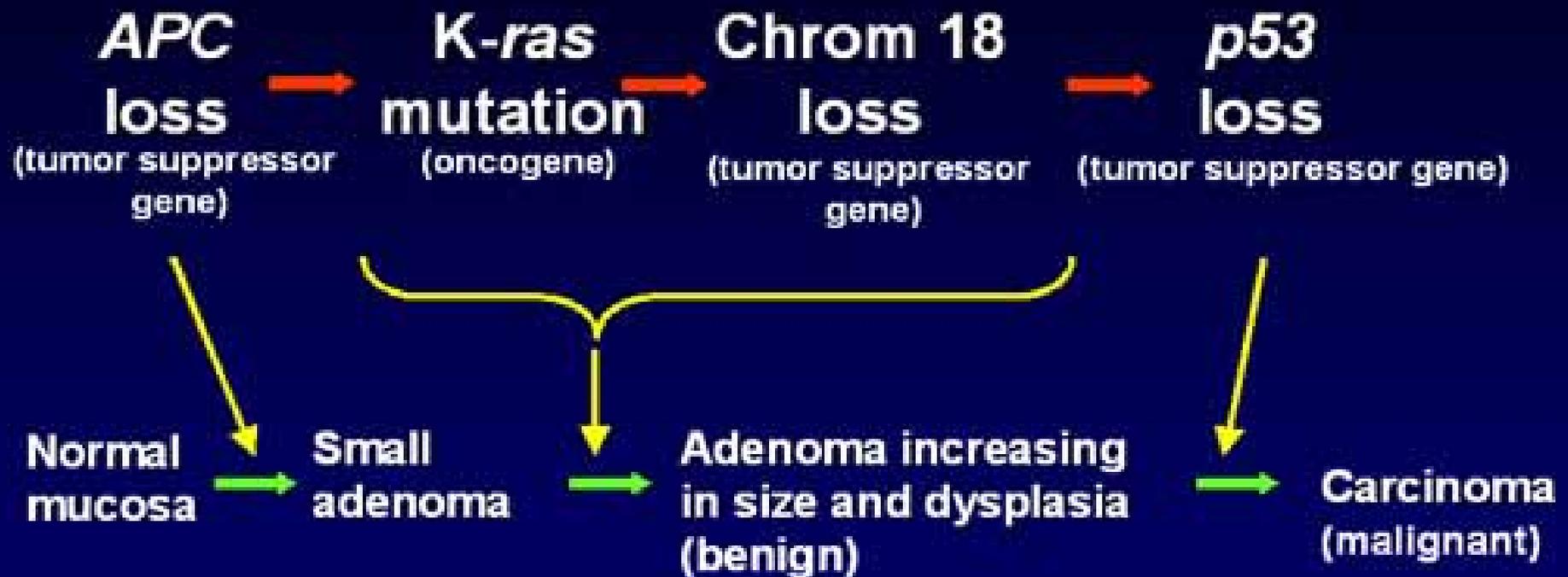
- *ONCOGENE erb-B codifica per il recettore di EGF (elevata espressione nel K mammella, cervice uterina, vv. aeree sup.)*
- *ONCOGENE ras codifica per proteine coinvolte nella trasduzione di segnali; elevata espressione nel K mammella, vescica, polmone, colonretto*
- *ONCOGENE c-myc codifica per proteine che regolano la trascrizione genetica nucleare; la presenza di una proteina myc attiva è indispensabile per la suddivisione cellulare; elevata espressione nel K colonretto, nel microcitoma*

“MULTISTEP CARCINOGENESIS”

Il carcinoma coloretale rappresenta uno dei modelli più studiati di carcinogenesi multifasica (Vogelstein); le lesioni genetiche coinvolgono sia gli oncogeni dominanti che gli oncosoppressori :



Model of colon carcinogenesis



Fearon, Cell 1990; 61: 759



2005