

# TUMORI DEL COLON-RETTO

Oncologia clinica

Prof. Abbasciano Vincenzo

# EPIDEMIOLOGIA

- Fattori di rischio ambientali ben documentati
- Lesioni pre-cancerose (adenomi)
- Sicura base genetica

# OBIETTIVI DIDATTICI

## ■ CONOSCERE:

- Le correlazioni tra polipi-poliposi e neoplasie maligne intestinali
- Gli elementi di cancerogenesi del colon
- Gli aspetti clinico-diagnostici dei principali tumori intestinali benigni e maligni
- La prevenzione primaria e secondaria del carcinoma colo-rettale

# FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI

- CONSUMO DI GRASSI ANIMALI (burro, latte, latticino, uova)
- DIETA IPERCALORICA

# POLIPY COLO-RETTALI ED ALTRI FATTORI DI RISCHIO

- POLIPY → Il rischio di evoluzione dipende da:
  - Istotipo → > per i polipi villosi
  - Dimensioni → > per polipi di diametro >1 cm
  - Numero
  - Grado di displasia
  - Tumori ex novo
- INVECCHIAMENTO

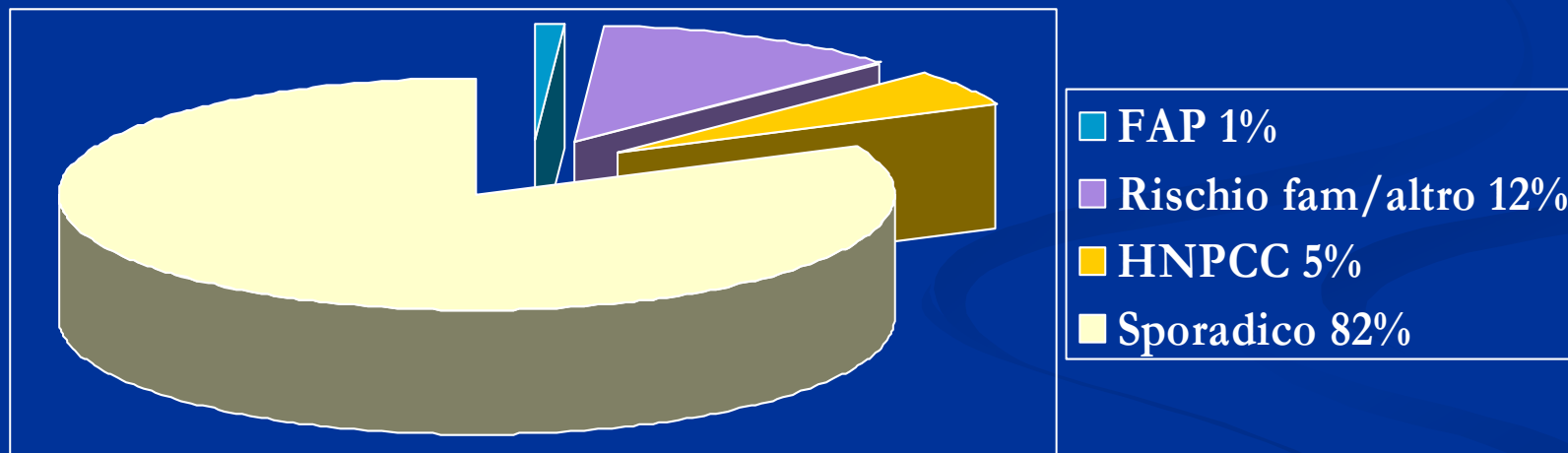
# FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

- POLIPOSIS FAMILIARE –FAP-
  - Autosomica dominante con mutazione del gene APC CR 5
  - Manifestazioni extracoliche → S. di Gardner:
    - Adenomi in altri tratti del canale alimentare
    - Tumori desmoidi
    - Iperpigmentazione retinica
    - Osteomi di cranio e mandibola
    - Alterazioni dentarie

# FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

- S. DI LYNCH I-II (HNPCC: cancro colo-rettale ereditario non su poliposi)
  - Va sospettata in presenza di :
    - Cancro colo-rettale in più di una generazione senza salto di generazione
    - Insorgenza prima dei 50 aa in uno o più familiari
    - Localizzazione prevalente nel colon dx con sviluppo di più di un tumore coloretale
    - Associazione (LynchII) con Ca. di endometrio, stomaco, app. urogenitale nello stesso pz o in altri membri della famiglia
    - Geni: MSH2 e MLH1 (rischio di cancro 90%)

# SUDDIVISIONE PERCENTUALE DELLE FORME DI CANCRO COLORETTALE



N.B. Rischio familiare alto: almeno un familiare di I grado affetto da cancro coloretale



# IDENTIFICAZIONE E SORVEGLIANZA DEI PAZIENTI CON FAP O S. DI LYNCH

- FAMILIARITÀ NEOPLASTICA
- SCREENING DEL CA. COLORETTALE
  - RSO
  - ENDOSCOPIA

# ANATOMIA PATOLOGICA

## ■ ADENOMI

- TUBULARI (Peduncolati) 90-95%
- VILLOSI (Sessili) 1%
- MISTI 5- 10%

## ■ ADENOCARCINOMI

### ■ Fasi morfologiche del passaggio neoplasia benigna → neoplasia maligna:

Displasia lieve → media → grave → Ca. in situ → Ca. infiltrante (interessa la parete negli adenomi sessili, il peduncolo in quelli peduncolati)

Tali fasi sono secondarie a modificazioni del genoma:

- Mutazione del gene **apc** (adenomatous polyposis coli)
- Mutazione del gene **ras**
- Ipometilazione del DNA
- Perdita allelica dei cromosomi 18q e 17p (gene **p53**)

# Classificazione istologica dei polipi del colon

- Polipi mucosi non neoplastici
  - Iperplastici
  - Infiammatori
  - Fibrosi
  - Linfoidi
- Polipi mucosi neoplastici
  - Adenomi (tubulare, tubulo-villoso, villoso, displasia lieve, moderata e severa)
  - Serrati (iperplastico-adenomatosi)
  - Adenocarcinoma
- Lesioni sottomucose: lipomi, carcinoidi, noduli linfoidi, pneumatosi cistica intestinale

# Elementi essenziali per la diagnosi

## ■ Colon destro:

- Dolore addominale
- Melena
- Astenia
- Nausea
- Massa addominale

## ■ Colon sinistro

- Dolore addominale
- Stipsi
- Modificazioni dell'alvo
- melena

## ■ Sigma

- Stipsi
- Difficoltà ad evacuare
- Melena
- Dolore addominale

## ■ Retto

- Melena
- Modificazioni calibro delle feci
- Mutamenti dell'alvo
- Senso di evacuazione incompleta
- Tenesmo
- Dolore addominale
- Massa rettale palpabile
- Dolore (tardivo e raro)

## Vie metastatiche

- via ematogena: polmone, ossa, fegato,
- via linfatica: linfonodi loco-regionali, pericolicici, perirettali, lungo i tronchi vascolari, paracolicici, intermedi
- per continuità: infiltrazione profonda della parete intestinale
- per contiguità: infiltrazione di organi vicini con formazione di fistole( stomaco ecc).

# Fattori prognostici

- Stadiazione TNM
- Ploidia
- Cinetica cellulare: significato prognostico della fase S
- Espressione di oncogeni-antioncogeni (p-53, K-ras, C-erb B-2, c-myc)
- Miscellanea: mucine, infiltrazione linfocitaria, pattern di crescita, citochine, fattore VIII (angiogenesi)

# Classificazione TNM

- **T1** invasione di sottomucosa
- **T2** invasione di muscolare propria
- **T3** invasione dei tessuti pericolici e perirettali
- **T4** invasione di altri organi
- **N0** non metastasi ai linfonodi regionali
- **N1** metastasi a 1-3 linfonodi pericolici o perirettali
- **N2** metastasi a 4 o più linfonodi pericolici o perirettali
- **N3** metastasi a 1 o più linfonodi lungo i tronchi vascolari
- **M0** assenza di metastasi a distanza
- **M1** metastasi a distanza

# Suddivisione in stadi

Stadio I T 1-2 N0 M0 (Dukes A)

Stadio II T 3-4 N0 M0 (Dukes B)

Stadio III Ogni T N1-3 M0 (Dukes C)

Stadio IV Ogni T Ogni N M1 (Dukes D)

## **Classificazione Dukes** modificata **ASTLER COLLER**

Stadio A Infiltrazione limitata della mucosa

Stadio B1 Infiltrazione che si estende alla muscolare senza attraversarla

Stadio B2 Infiltrazione attraverso la muscolare

Stadio C1 Come B1, ma con metastasi linfonodali

Stadio C2 Come B2, ma con metastasi linfonodali

Stadio D Metastasi a distanza



# Correlazione stadio TMN e prognosi a 5 anni dopo chirurgia

Dukes	AstlerColl	TMN	Diffusione	Prognosi 5 aa
		Tx	T.Primitivo non definibile	
		T0	T. Primitivo non evidenziabile	
		Tis	Carcinoma in situ intraepiteliale	
A	A	T1N0	Linf.neg, lesione invade sottomucosa	80-100% No chemio
B	B1	T2N0	Linf.neg, lesione che invade la muscolare propria ma ancora all'interno della parete	80-100% No chemio
	B2	T3N0	Linf.neg, lesione che invade la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali, non peritoneali	50-75% Chemio?
	B3	T4N0	Linf.neg, lesione che invade altri organi o strutture e/o supera il peritoneo viscerale	50-75% Chemio?
C	C1	T2N+	Linf..pos. lesione limitata all'interno della parete	30-50%
	C2	T3N+	Linf..pos. lesione oltre la muscolare	30-50%
	C3	T4N+	Linf..pos. Invasione di organi e strutture circostanti	30-50%
D	D	TnNnM1	Metastasi a distanza	5%
		-N1	Metastasi a 1-3 linf.regionali	
		-N2	Metastasi in 4 o più linfonodi	
		-M0	Non metastasi sistemiche	

# Esami di maggiore utilità diagnostica

- Rettosigmoidoscopia, esplorazione rettale
- Colonscopia: sens. e spec. > 95%
- Clisma con doppio mdc: sensibilità globale 94 %
- TC virtuale

Nel caso di polipi la sensibilità dipende dalle dimensioni

- ❖ 23% polipi di 2-3 mm
- ❖ 56% polipi di 4-5 mm
- ❖ 83% polipi di 6-9 mm
- ❖ 100% polipi > 1 cm

# Esami utili nella stadiazione

- Ecografia epatica
- Ecografia transrettale
- Tc addomino-pelvica
- Altre indagini (rx torace, tc torace, scinti.ossea)

MARCATORI TUMORALI

ALGORITMI DIAGNOSTICI

- Pz con proctorragia
- Pz con anemizzazione
- Pz con dolore e irregolarità dell'alvo
- Pz con quadro clinico di tipo occlusivo
- Pz con diagnosi nota di colite cronica ulcerosa idiopatica

Diagnostica della colite ulcerosa e diagnosi differenziale

# Trattamento

- ENDOSCOPICO
- CHIRURGICO
- RADIOTERAPICO (neoadiuvante-adiuvante, retto)
- MEDICO (neoadiuvante-adiuvante) con 5-fluorouracile, levamisolo, acido folinico, oxaliplatino, capecitabina, raltitrexes.
- TERAPIA GENICA

# FOLLOW-UP

- DOPO TRATTAMENTO
- DOPO POLIPECTOMIA
- DOPO TRATTAMENTO RADICALE

Una strategia ideale di follow-up deve conseguire i seguenti obiettivi

- Riconoscimento precoce di recidive o tumori primari
- Beneficio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia
- Buona qualità di vita
- Compliance nella popolazione sottoposta
- Rapporto costo/benefici accettabile

# Utilità dei livelli di CEA in pz con carcinoma del colon-retto

<b>Indicazione</b>	<b>Utilità</b>	<b>Commento</b>
Screening	Inutile	Bassa sens. e spec. Specie nelle fasi iniziali di malattia
Diagnosi	Scarsa	Anche livelli abnormi non sono sufficienti a formulare la diagnosi. Può essere utile a indurre a proseguire le indagini
Prognosi	Discreta	I livelli di antigene alla diagnosi sono correlati con l'estensione di malattia, è inoltre predittivo di ripresa di malattia dopo trattamento adeguato
Monitoraggio post-chirurgia	Discreta	L'aumento dopo chirurgia è in grado di predire la ripresa di malattia più precocemente di qualsiasi altro metodo. Tuttavia tale informazione non migliora la possibilità di scelta di trattamenti efficaci nella maggior parte dei casi

# DIREZIONI FUTURE

Diagnostica per immagini

Tecniche radioisotopiche

- Immunoscintigrafia
- PET
- Radio-immuno-terapia

Chemioembolizzazione ed alcolizzazione delle metastasi epatiche

Fotocoagulazione laser interstiziale

Radioterapia intra-operatoria

Chirurgia radio-immuno-guidata

# DIREZIONI FUTURE

- TRATTAMENTO CONFORMAZIONALE CON FOTONI ED ANDRONI

Concorrono allo sviluppo di questo metodo:

- Rappresentazione tridimensionale dei volumi della malattia e delle strutture anatomiche del paziente
- Conformazione variabile del fascio di radiazioni
- Utilizzo di radiazioni fotoniche ad energia variabile o di particelle
- Sviluppo di programmi di calcolo tridimensionale per la rappresentazione della distribuzione della dose all'interno del paziente
- Applicazione di modelli di probabilità di controllo tumorale e di tossicità sui tessuti sani