

www.fisiokinesiterapia.biz

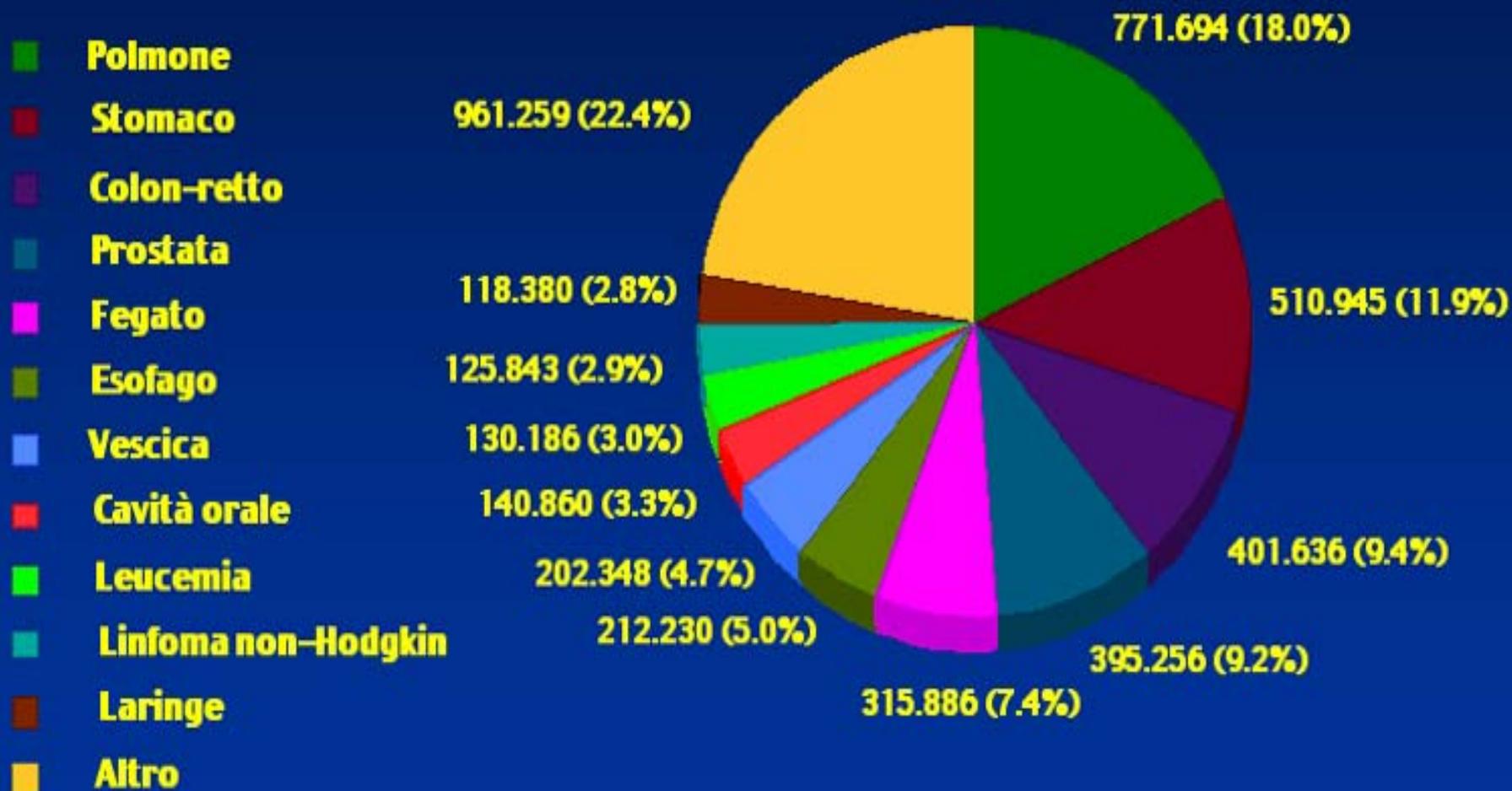
**Carcinoma coloretale:
epidemiologia e fattori di rischio.
Sequenza adenoma – carcinoma.**

Incidenza mondiale del cancro colon-rettale

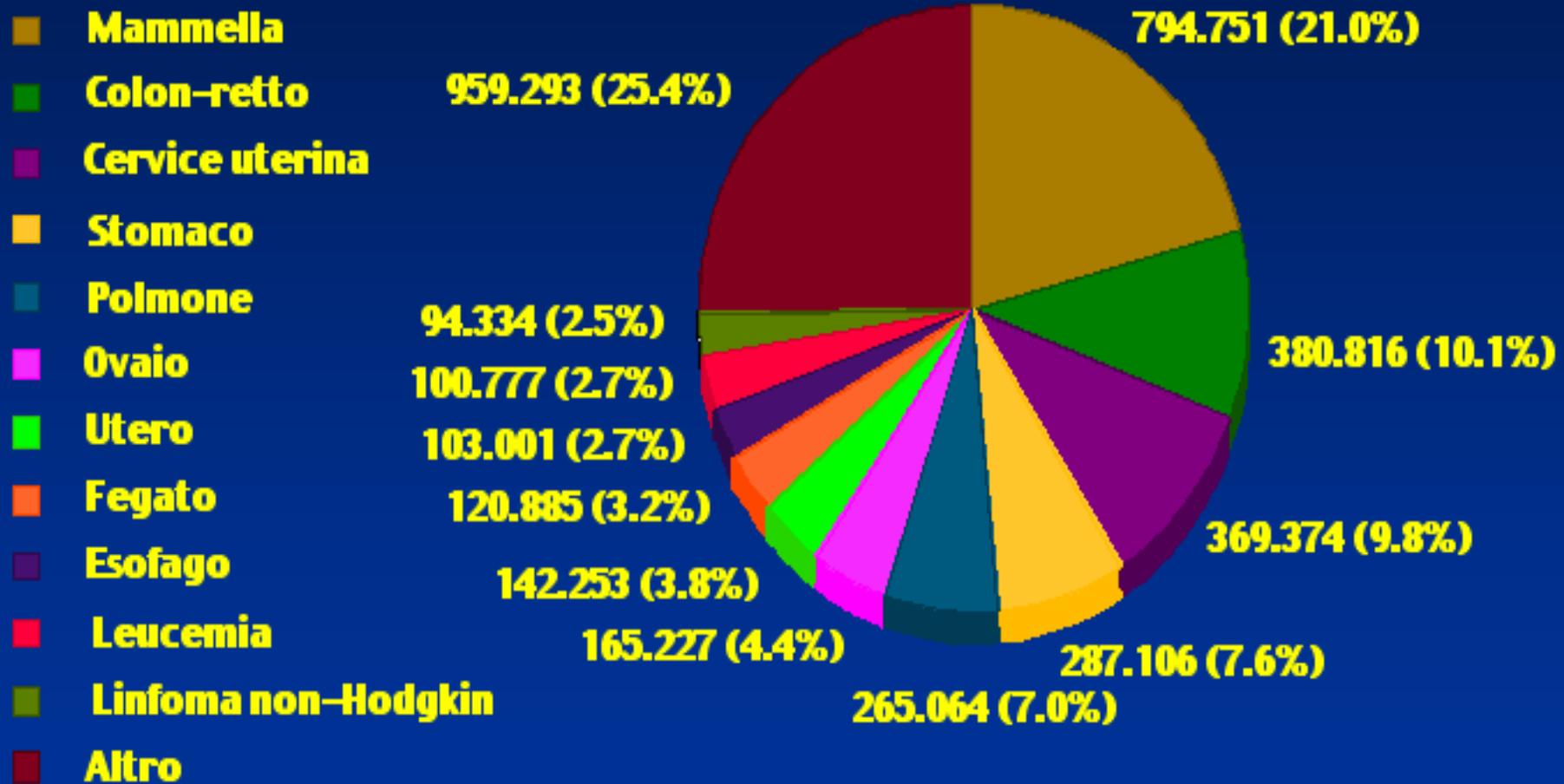


Parkin D.M.Doll R.

Incidenza nel mondo di nuovi casi di cancro nei maschi: 4.286.523



Incidenza di nuovi casi di cancro nel mondo nelle femmine: 3.782.881

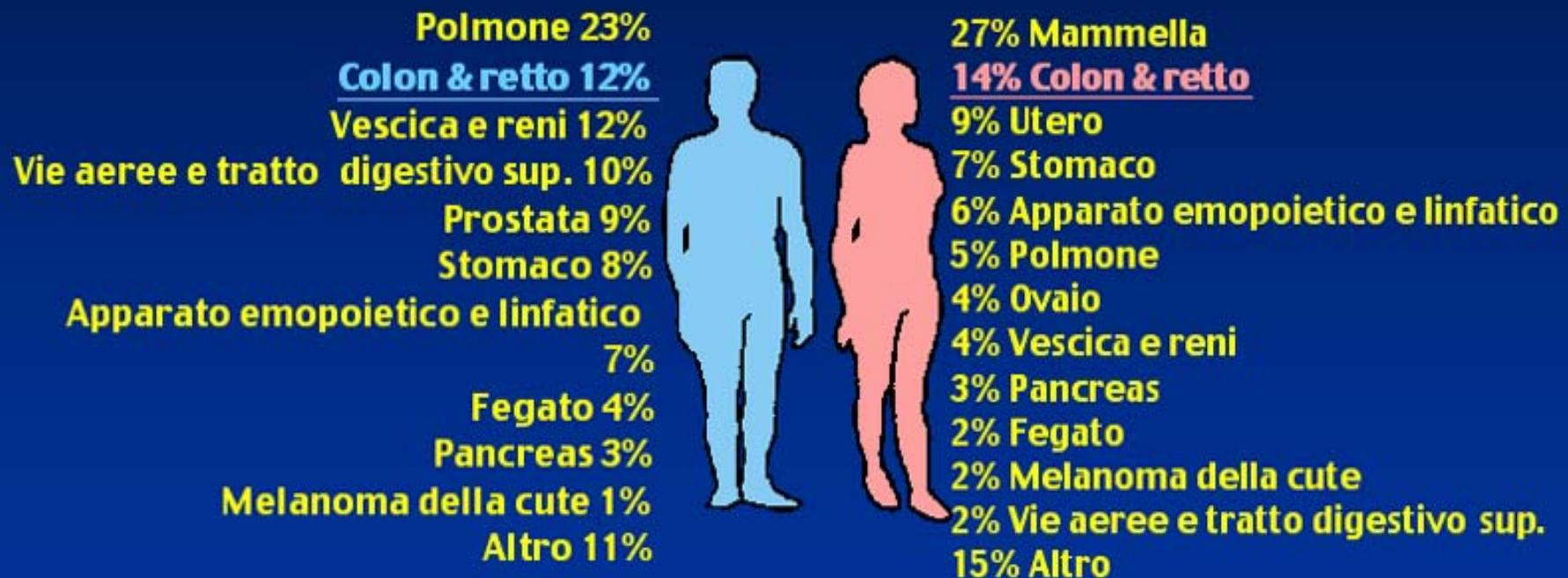


Cancro colon-rettale nella Comunità Europea

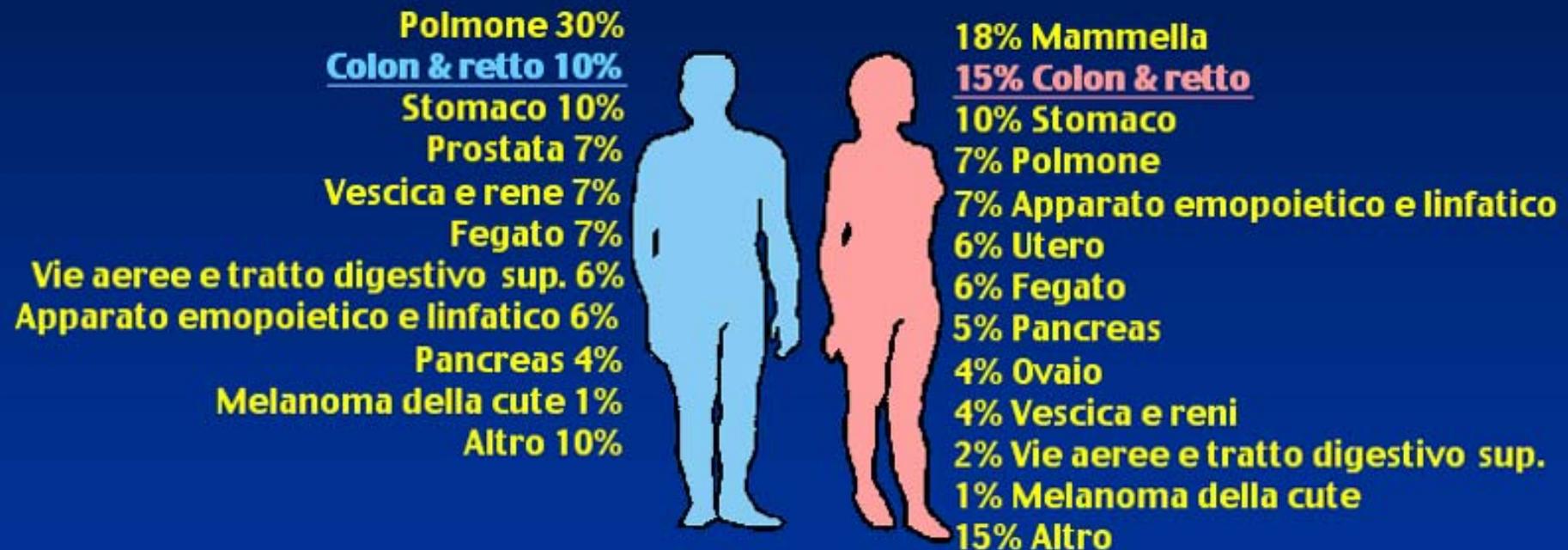
POPOLAZIONE	Maschi 110.025		Maschi 55.134	
	Femmine 103.086		Femmine 55.535	
	CASI	ASR (E)*	MORTI	ASR (E)*
Unione Europea	213111	44.46	110669	21.88
Austria	5056	47.80	2667	23.43
Belgio	5973	45.41	3106	22.50
Danimarca	3200	48.02	2061	29.01
Finlandia	2031	32.52	964	14.97
Francia	32757	46.05	16050	20.79
Germania	57753	53.54	30460	27.06
Grecia	3053	22.08	1585	10.95
Irlanda	1691	49.19	896	25.01
Italia	31796	40.94	15750	19.18
Lussemburgo	233	48.21	108	21.43
Olanda	8765	50.20	4176	22.88
Portogallo	5300	44.78	2616	21.22
Spagna	18096	39.76	10125	19.51
Svezia	5003	39.26	2481	18.39
Inghilterra	32404	42.20	17624	22.01

*tasso standardizzato in base all'età

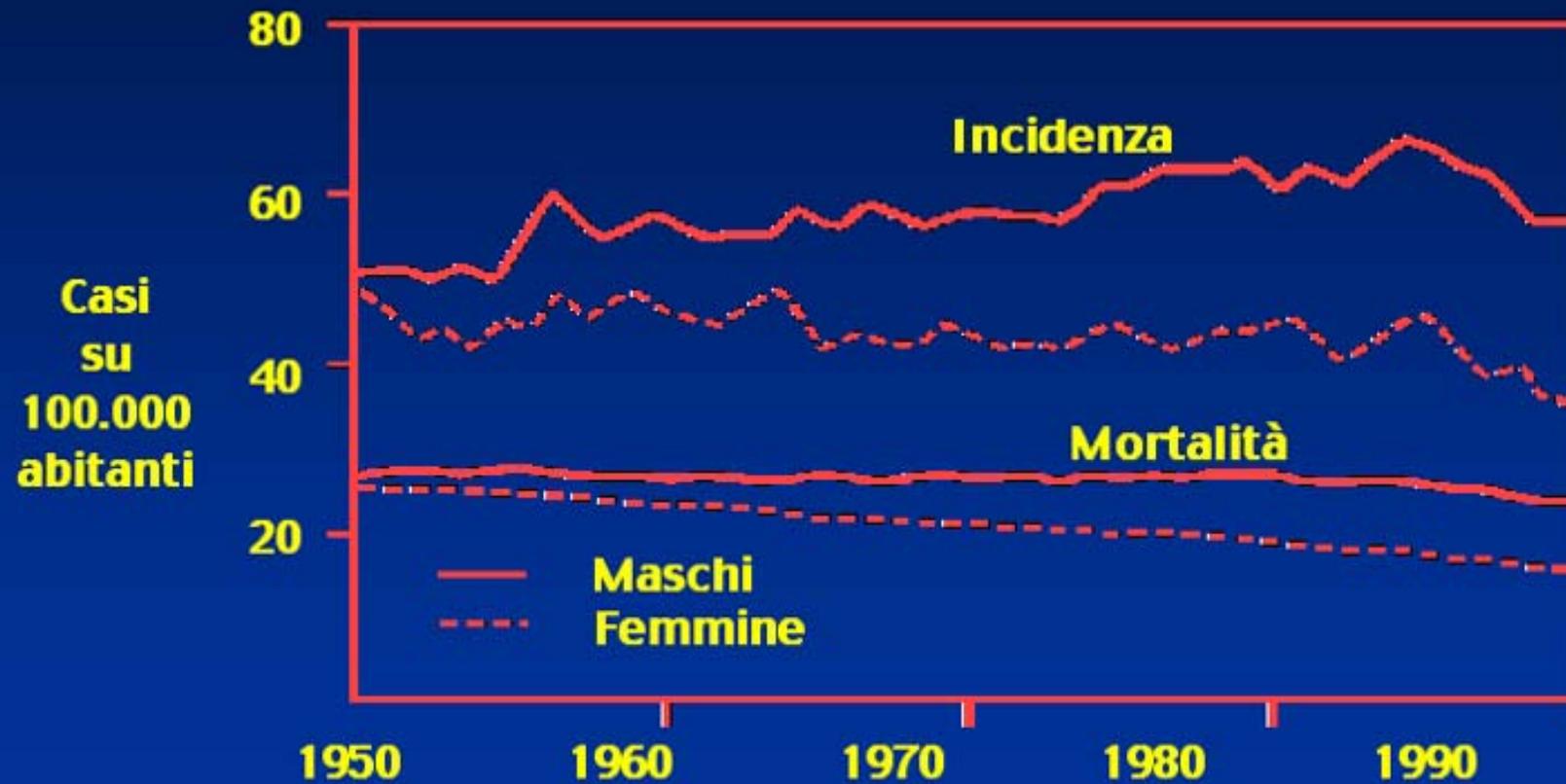
Percentuale di incidenza stimata di cancro in base alla sede ed al sesso in Italia (1990)



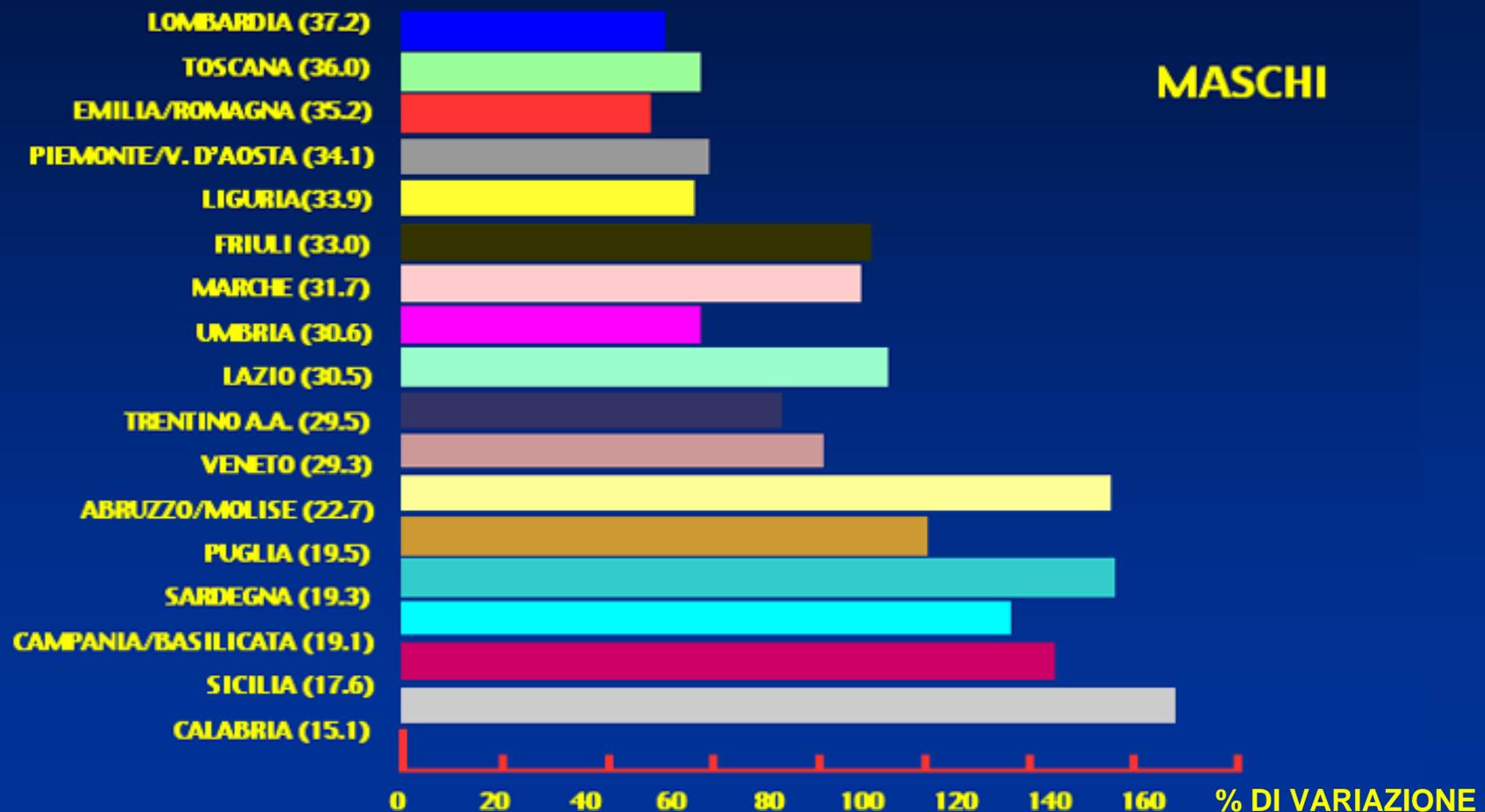
Percentuale di mortalità per cancro in base alla sede ed al sesso in Italia (1990)



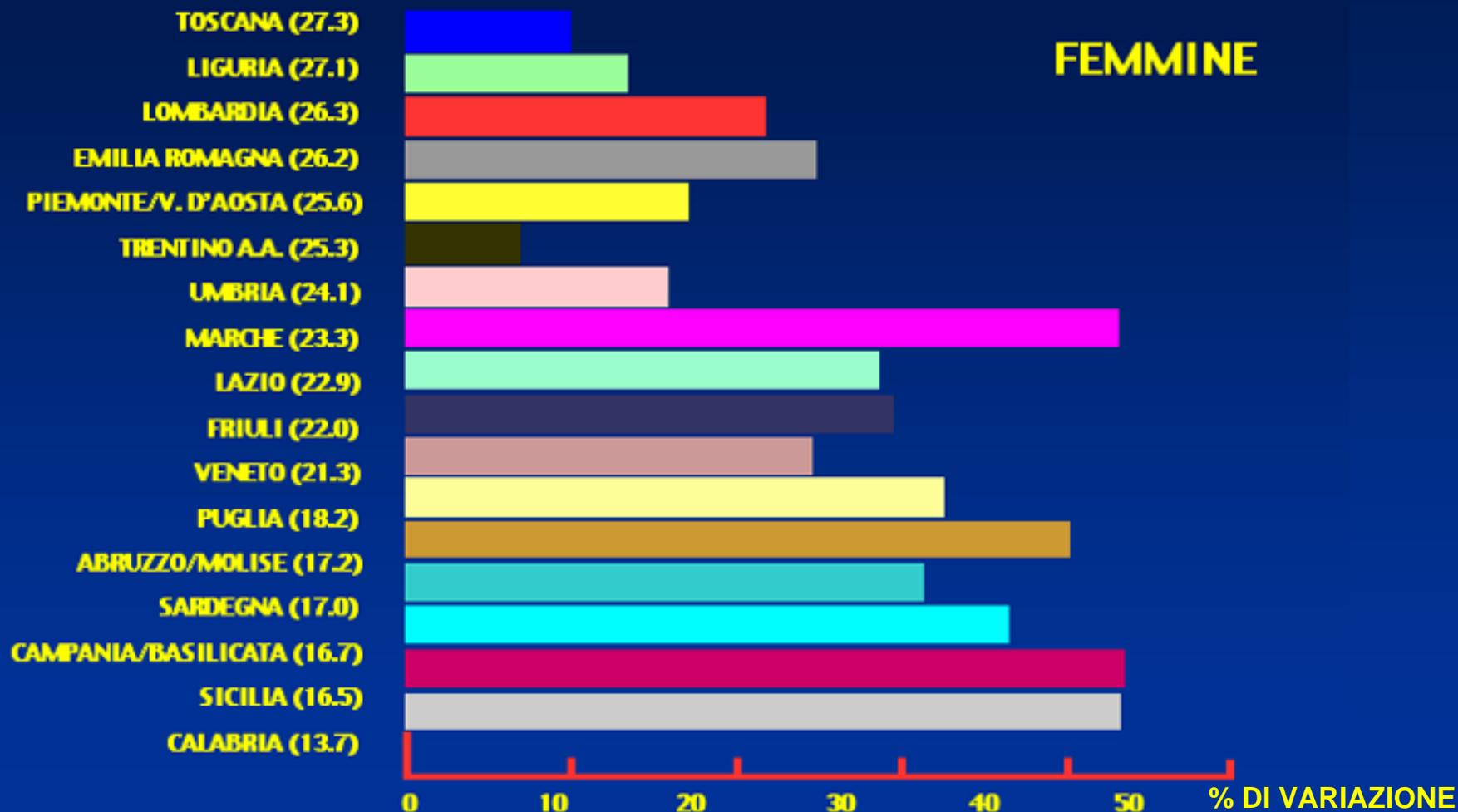
Cambiamenti temporali: incidenza/mortalità del CCR nel sesso maschile e femminile negli USA



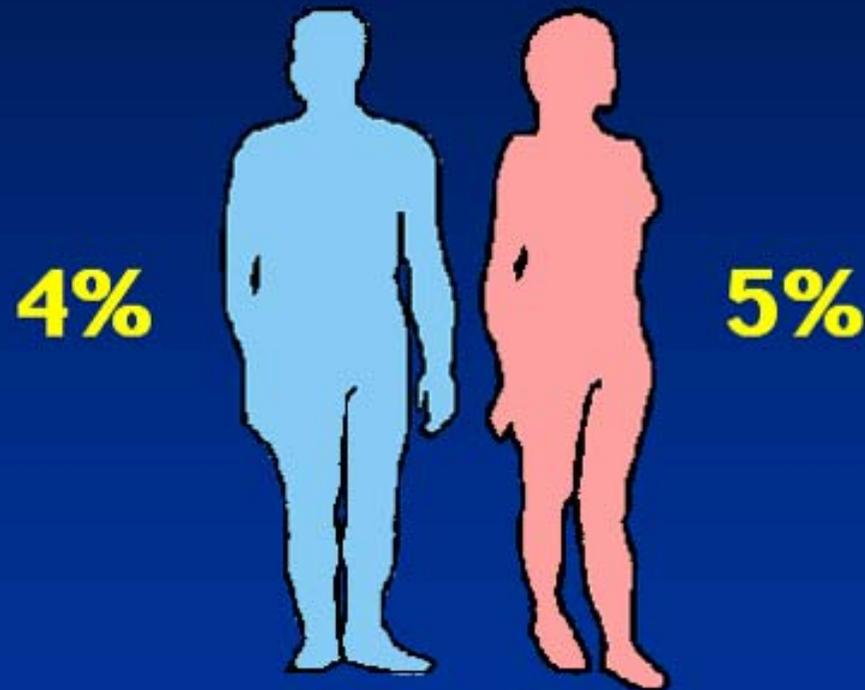
Variazione della % nei tassi d'incidenza del CCR nelle varie regioni dal 1970 al 1990



Variazione della % nei tassi d'incidenza del CCR nelle varie regioni dal 1970 al 1990

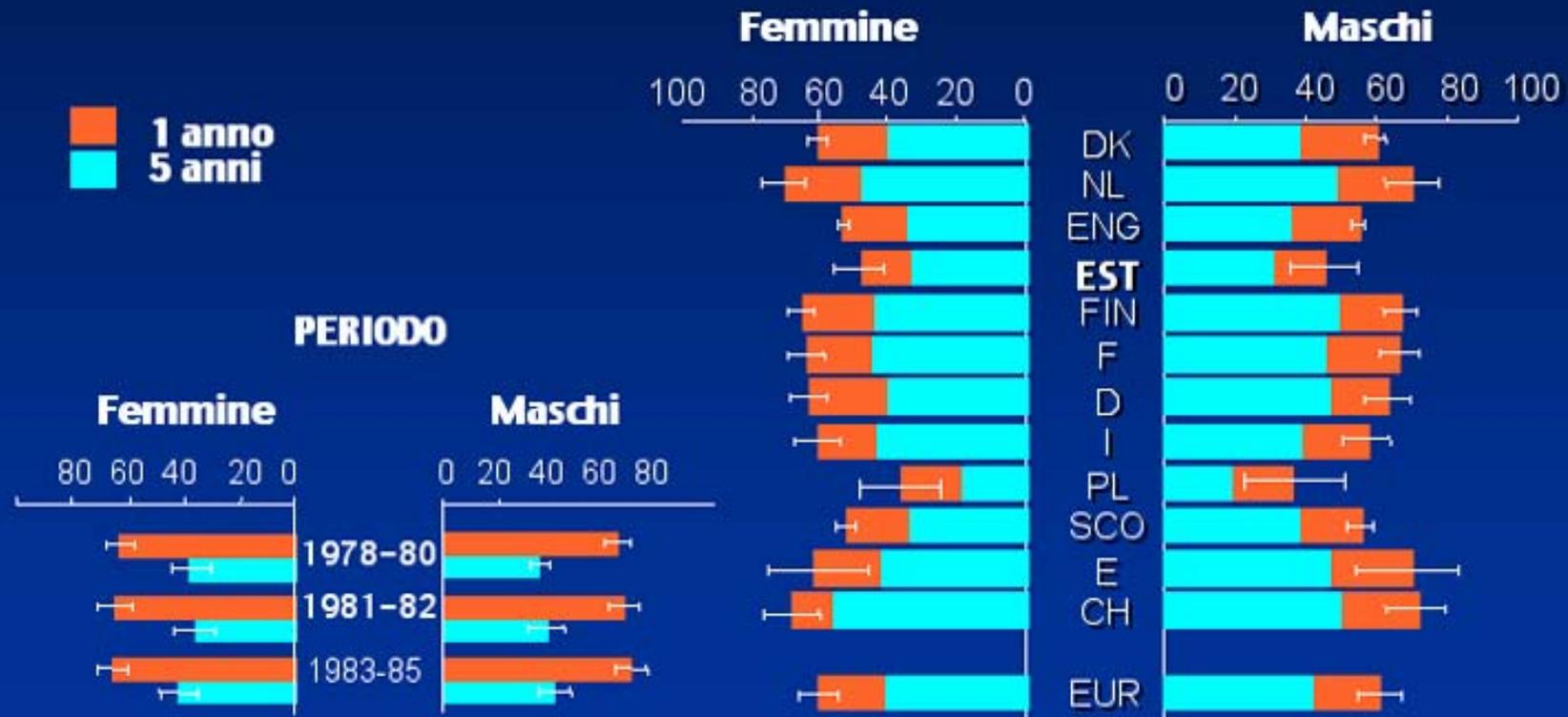


Percentuale attesa dei soggetti che si ammalano in Italia del Cancro del colon-retto entro i 75 anni



CCR: sopravvivenza relativa (%)

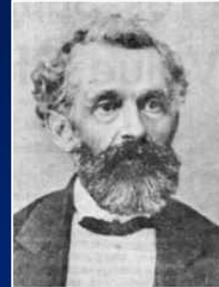
(tasso standardizzato in base all'età)



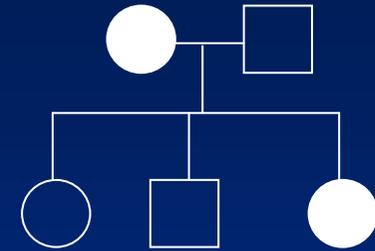
Fattori di rischio generale di CCR



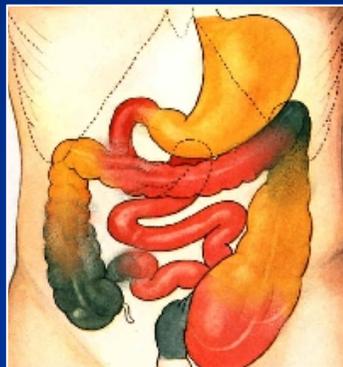
Fattori dietetici e geografici **X**



Età **XXX**



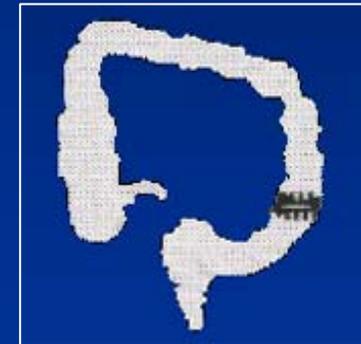
Fattori genetici **XXXXX**



I.B.D. **X**



Adenoma **XXX**



Pregresso carcinoma
colorettale **XXXX**

Fattori di rischio di CCR

Rischio medio

Età superiore a 50 anni

Rischio aumentato

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Malattia di Crohn

Colite ulcerosa

Poliposi adenomatose

Poliposi familiare (FAP)

Sindrome di Gardner

Cancro colo-rettale ereditario non-poliposico (HNPCC)

Sindrome di Lynch I

Sindrome di Lynch II

Anamnesi familiare di:

Carcinoma colo-rettale

Adenoma colo-rettale in età inferiore a 60 anni

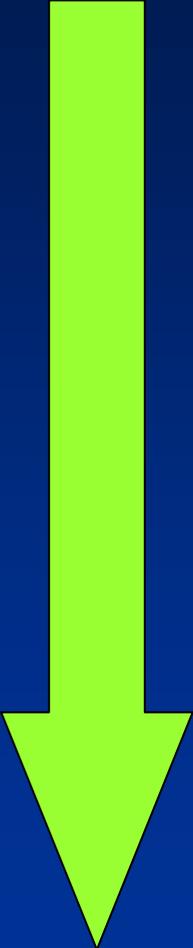
Anamnesi personale di:

Adenoma colo-rettale

Carcinoma colo-rettale

Cancro del seno, utero ed ovaie

Ipotesi patogenetica di Burkitt



Scarso apporto di fibre

Ridotto volume fecale

Tempo di transito prolungato

Aumentata concentrazione fecale di carcinogeni
e aumentato tempo di contatto

Innesco dei processi di carcinogenesi

Mortalità per CCR in funzione dell'apporto di colesterolo esogeno e fibre (x 100.000 Ab.)

Fibre (% calorie)	Colesterolo della dieta (mg/die)	
	< 432	> 432
< 40,2	26,3 Olanda, Svizzera, Norvegia	34 USA, Canada, Australia
> 40,2	20,4 Italia, Giappone, Germania	33,3 Belgio, Francia, Irlanda

Kiang Liu modificata, Lancet 1979

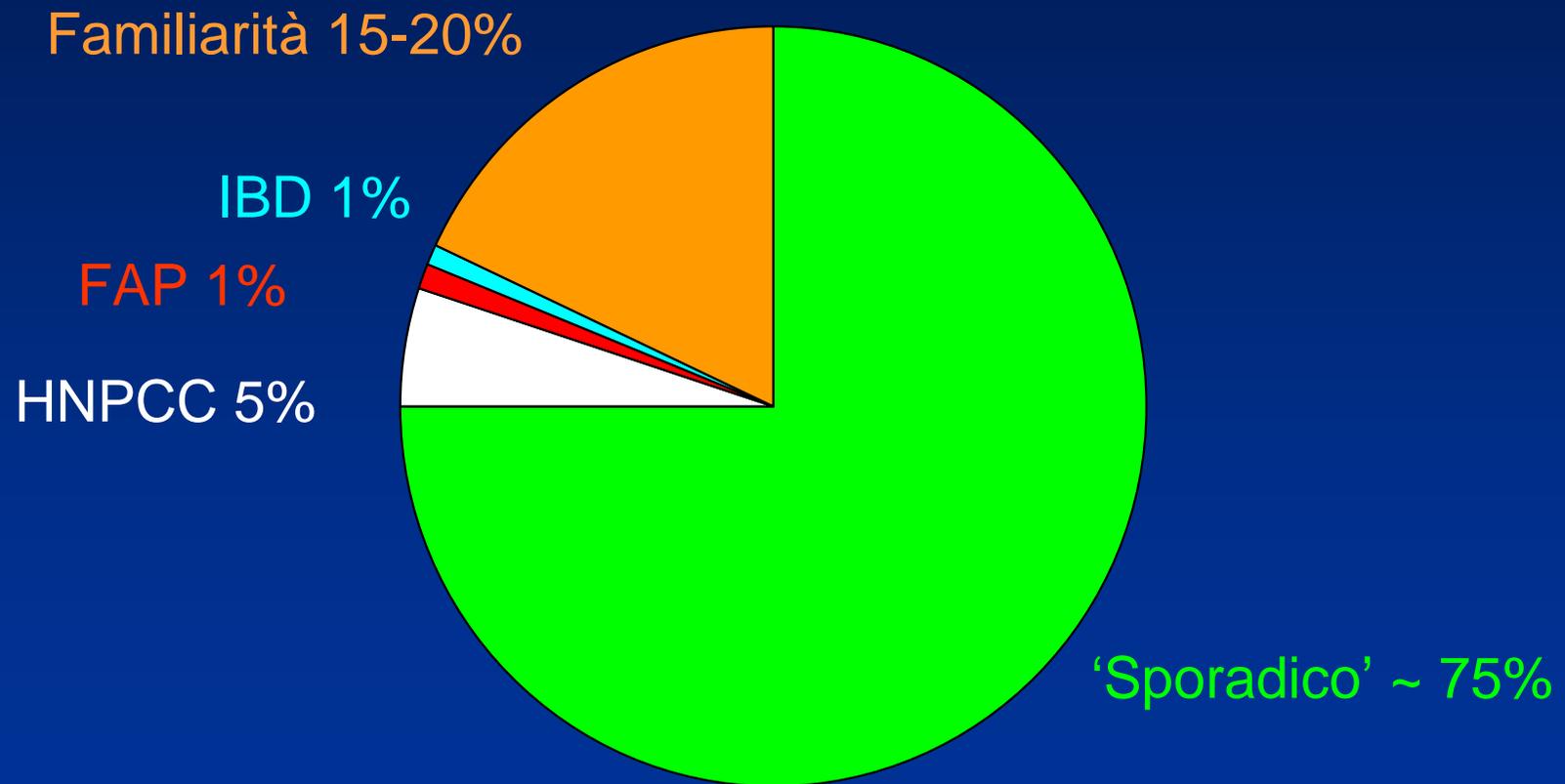
Concentrazione di alcuni steroidi fecali (in mg/g di feci secche)

	Carcinoma	Adenomi	Colite Ulcerosa	Controlli
Colesterolo	10,7	6	12,2	3
Coprostanolo	17,5	19,7	28,6	12,4
Coprostanone	3,6	4,2	2	2,1
Colestano	0,28	0,26	0,3	0,04

Possibilità di chemioprevenzione del CCR

- **multivitaminici, in particolare acido folico**
- **carbonato di calcio in dose elevate**
- **terapia ormonale sostitutiva nella donna (?)**
- **FANS ed aspirina**
- **inibitori COX-2**

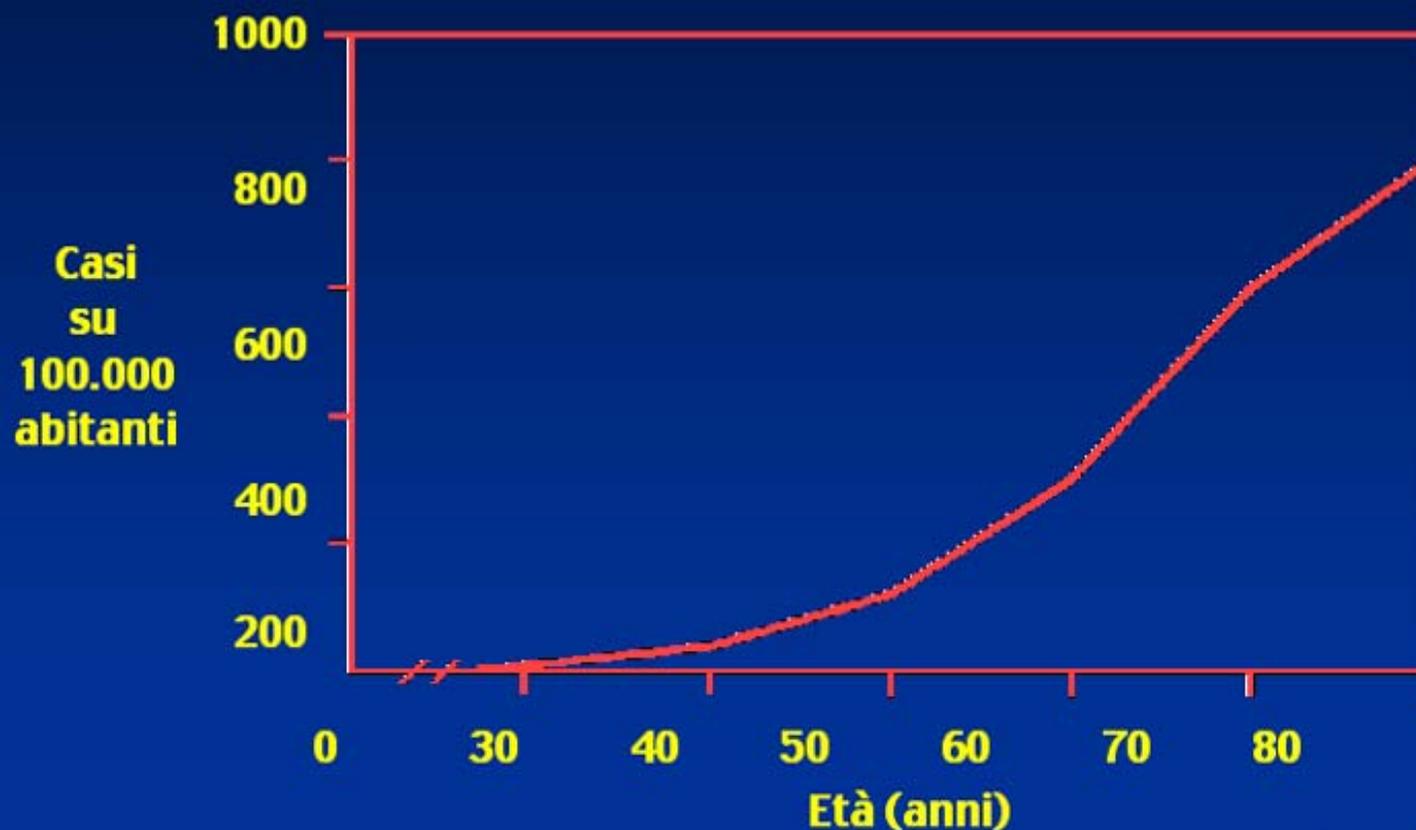
Fattori associati a nuovi casi all'anno di CCR



Età e CCR in Italia

- **4/100.000: < 50 anni**
- **100/100.000 tra 50–69 anni**
- **300/100.000 > 70 anni**

Distribuzione del cancro colorettales in base all'età

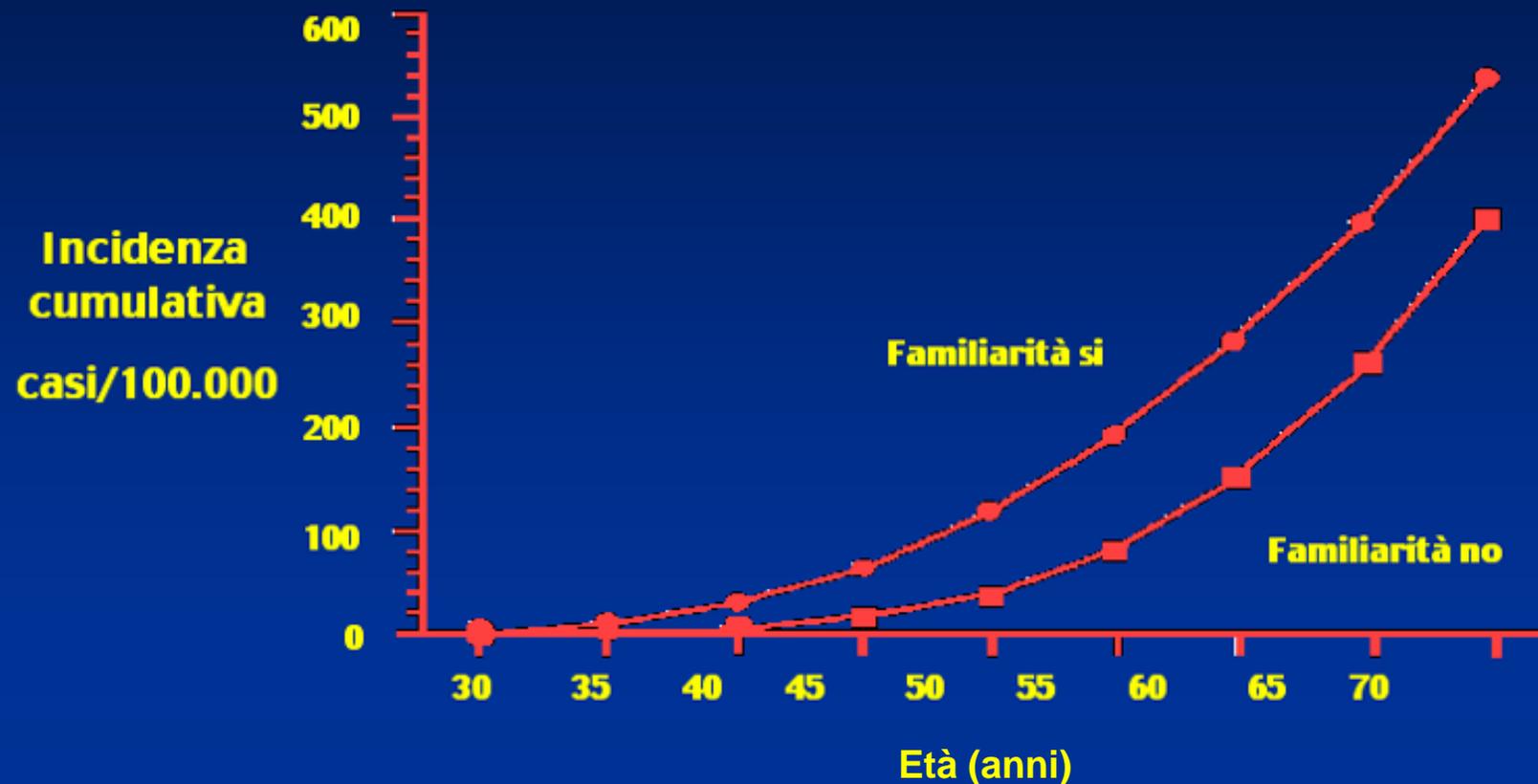


Miller B.A. SEER cancer statistic review, 1991

Rischio familiare di CCR

Setting familiare	Rischio stimato di CCR nel corso della vita
1 parente di I grado con CCR	rischio x 2-3
2 parenti di I grado con CCR	rischio x 3-4
1 parente di I grado con CCR diagnostico ad un'età < 50 anni	rischio x 3-4
1 parente di II o III grado con CCR	rischio x 1.5
2 parenti di II grado con CCR	rischio x 2-3
1 parente di I grado con un polipo adenomatoso	rischio x 2

Incidenza cumulativa di CCR in rapporto all'età e presenza o assenza di familiarità



Fuchs C.S. NEJM, 1994

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Malattia di Crohn: il rischio di CCR è da 4 a 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Colite ulcerosa: il rischio di CCR compare quando la malattia dura da più di 7 anni e aumenta del 10% per decade di malattia raggiungendo il 30% dopo 25 anni. Il rischio è più elevato nei pazienti con una pancolite.

Nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali i CCR non si sviluppano de novo da mucosa normale ma da mucosa sottoposta continuamente a cambiamenti morfologici dovuti alla flogosi.

Criteri di Amsterdam II per HNPCC (1998)

- **In una famiglia devono esserci almeno tre casi di cancro HNPCC-correlato (colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale).**
- **Uno dei pazienti affetti deve essere parente di primo grado degli altri due.**
- **La malattia deve essere presente in almeno due generazioni successive.**
- **In almeno uno dei pazienti affetti la neoplasia deve essere diagnosticata entro i 50 anni d'età.**
- **I pazienti con Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) devono essere esclusi.**
- **Le neoplasie devono essere documentate istologicamente.**

Osservazioni a favore della sequenza adenoma carcinoma (1)

I polipi adenomatosi possono contenere aree cancerizzate

All'interno dei carcinomi sono osservabili aree adenomatose

La polipectomia ridurrebbe morbidità e mortalità per CCR

In molti (30%) operati di CCR sono presenti adenomi sincroni

L'età media d'incidenza dei polipi adenomatosi anticipa di alcuni anni quella dei carcinomi

Osservazioni a favore della sequenza adenoma carcinoma (2)

La prevalenza geografica degli adenomi riflette quella dei carcinomi

Analoghe abitudini alimentari correlate sia adenomi che a carcinomi

Adenomi e carcinomi presentano analoga distribuzione nel colon

Elevata frequenza di carcinomi tra i parenti di I° grado dei portatori di adenomi e di carcinomi

Polipi adenomatosi

- **il 95% dei CCR si sviluppano da polipi adenomatosi**
- **circa il 10% degli adenomi cancerizzano**
- **adenomi a rischio di cancerizzazione:**
 - **diametro: > 1 cm**
 - **numero: più di 3**
 - **istologia: villosa**
- **circa 10 anni per sequenza polipo-cancro**
- **prevalenza degli adenomi dopo i 50 anni: circa 25%**
- **il 40% degli adenomi si localizza a monte della flessura splenica**

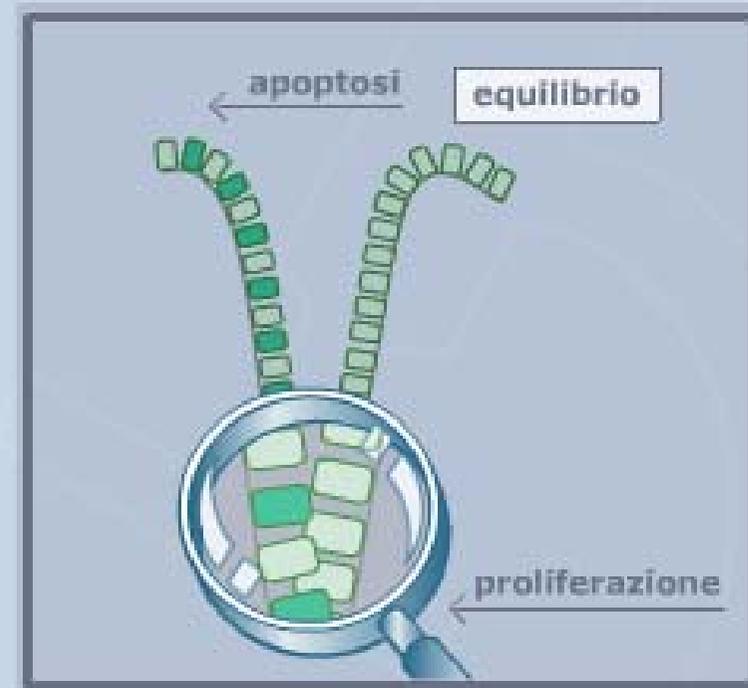
Apoptosi e proliferazione

Determinate geneticamente

Equilibrio: cellule nate = cellule morte



Normale struttura e funzione della mucosa intestinale.

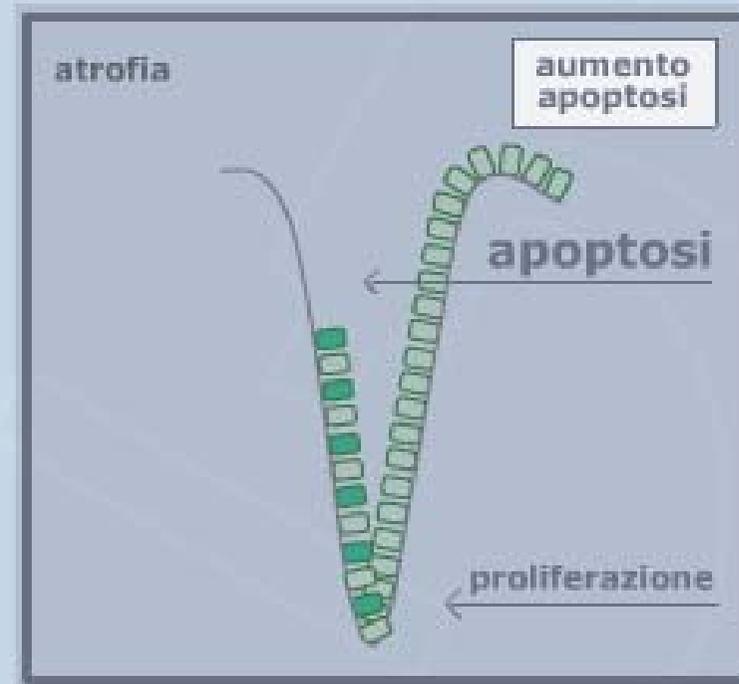


Prevalenza apoptosi su proliferazione

No equilibrio: cellule morte > cellule nate



Condizione di atrofia

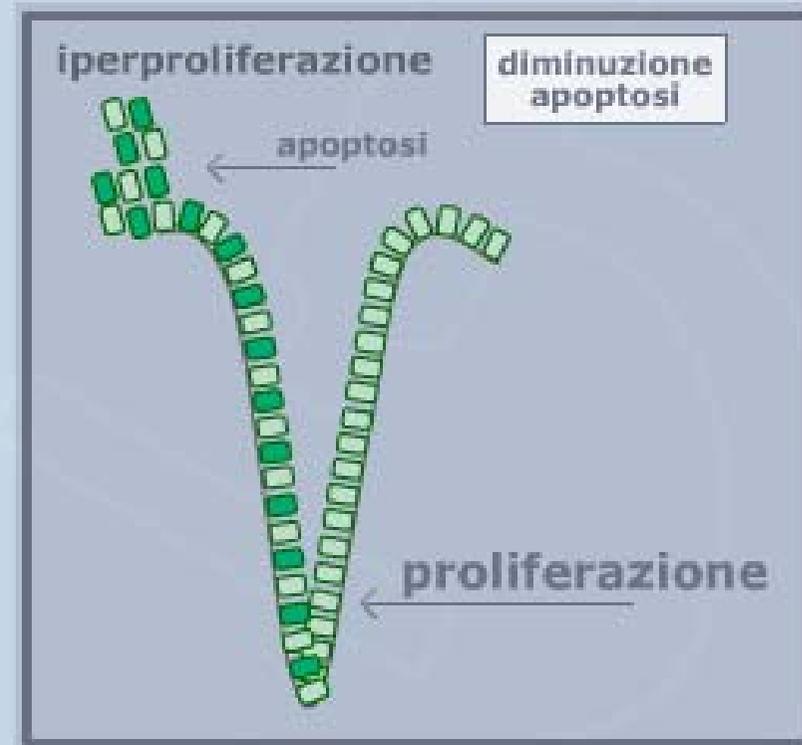


Riduzione apoptosi rispetto a proliferazione

Le cellule arrivano all'apice delle cripte, non muoiono e si accumulano.



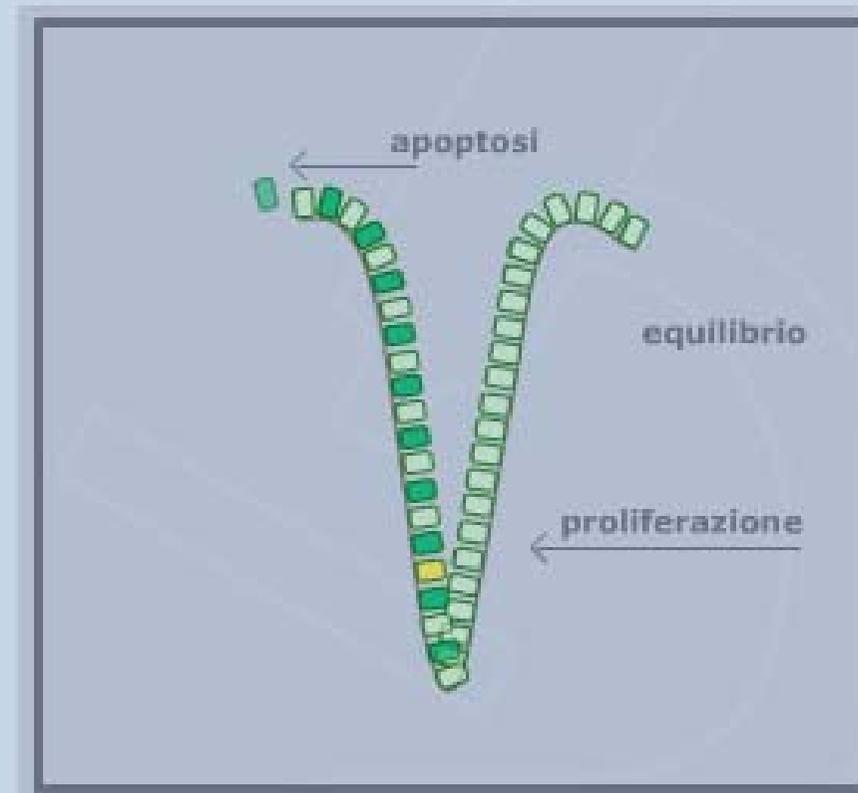
In assenza di alterazioni geniche e carcinogeni ambientali, si produce una condizione di iperplasia.



Danno genotossico e riparazione DNA

Evento genotossico danneggia le cellule epiteliali → segni di displasia delle cripte.

Possibili meccanismi riparatori del DNA in grado di ripristinare epitelio normale.



Sviluppo di una neoplasia

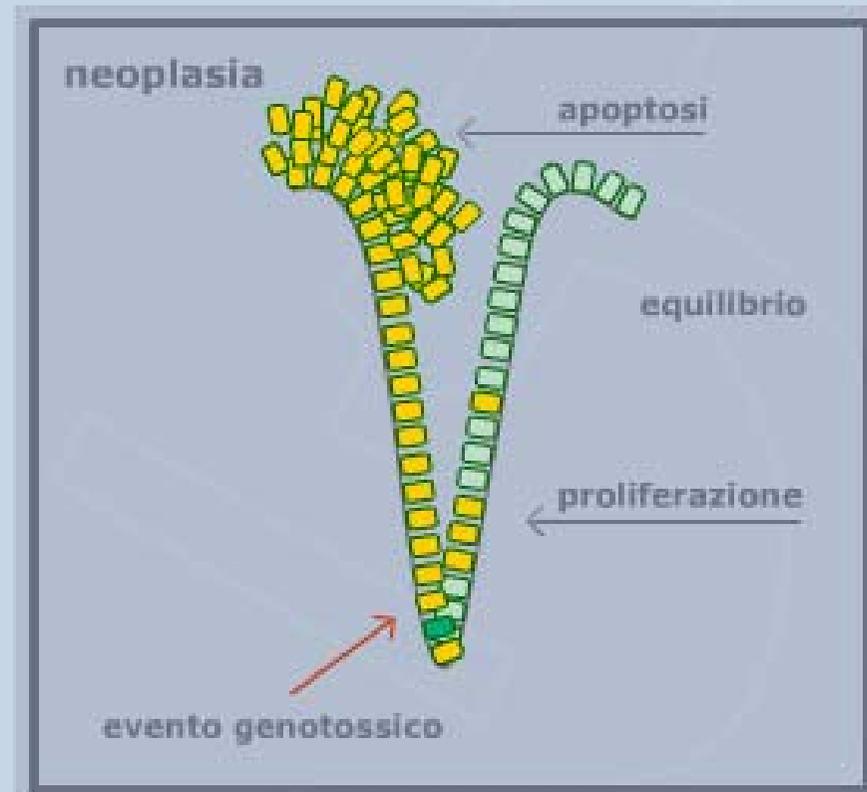
Evento genotossico non contrastato da meccanismi di riparazione del DNA:

le cellule displastiche si moltiplicano e possono accumularsi in superficie → neoplasia.

Se l'apoptosi aumenta rispetto alla proliferazione, l'evento può essere contrastato.

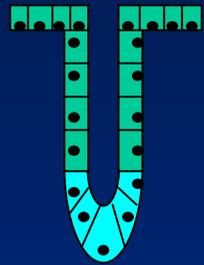
Se l'apoptosi diminuisce rispetto alla proliferazione può svilupparsi una neoplasia.

L'adenoma è l'espressione neoplastica più tipica di questa fase.



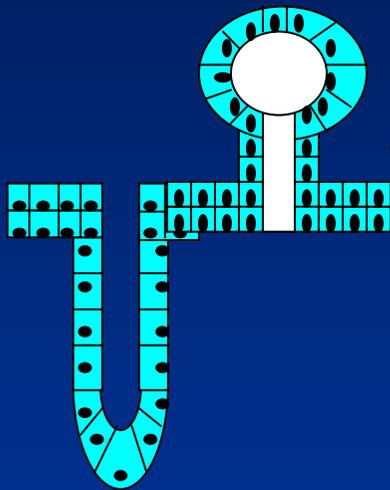
Loss of heterozygosity pathway

Colon normale



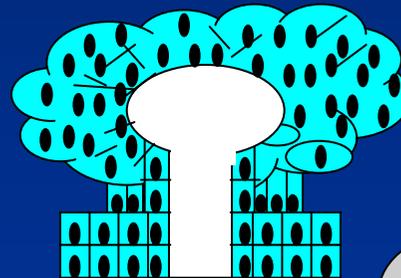
Inattivazione di APC

Cripte aberranti e Piccolo Adenoma



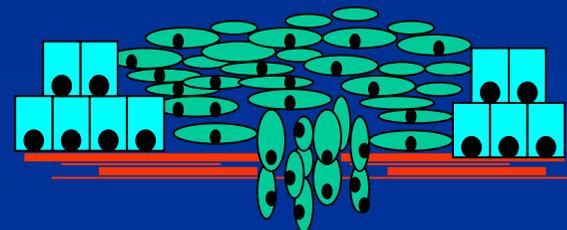
Accumulo mutazioni
(*K-ras*, DCC, metil-DNA)

Largo Adenoma

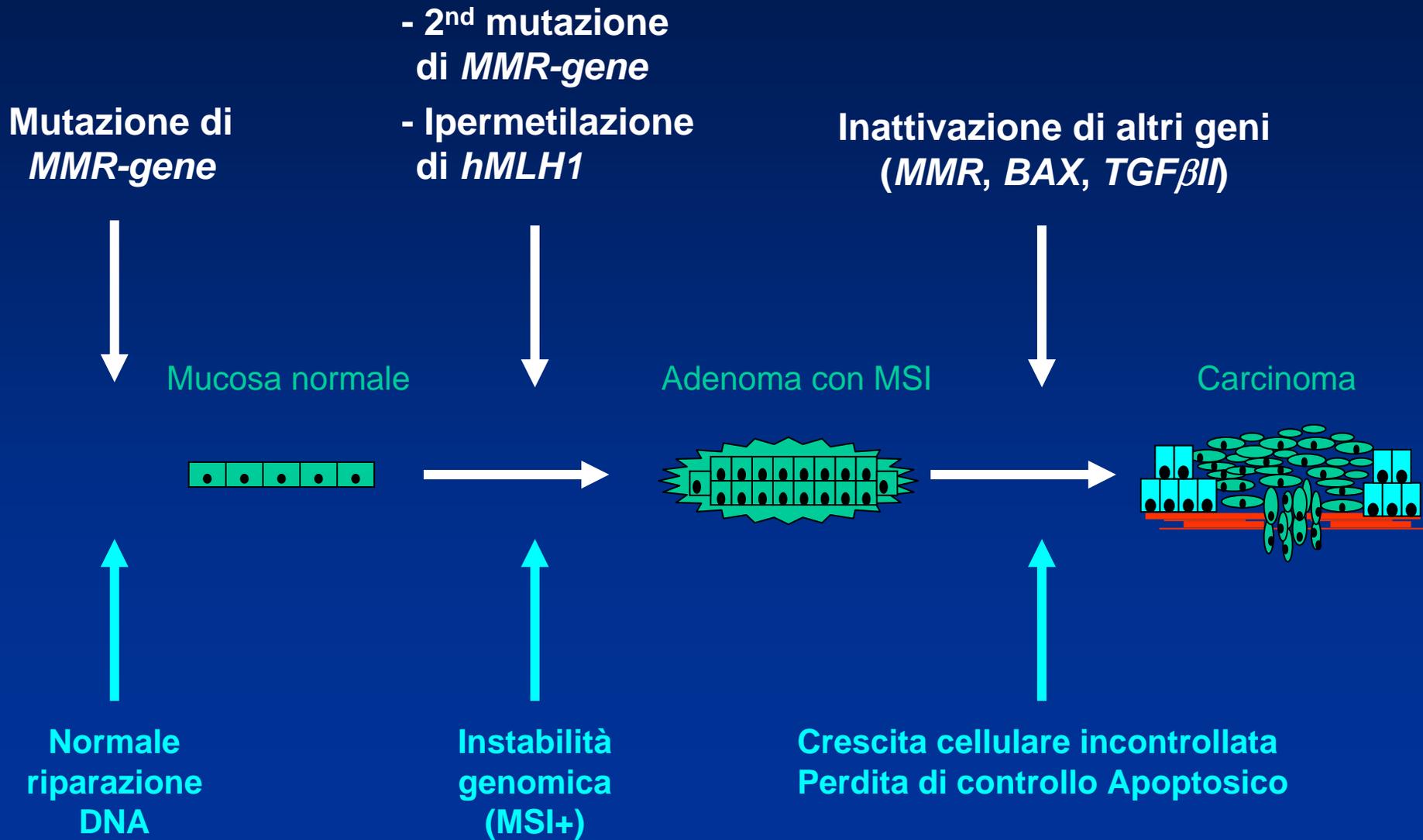


Inattivazione di p53

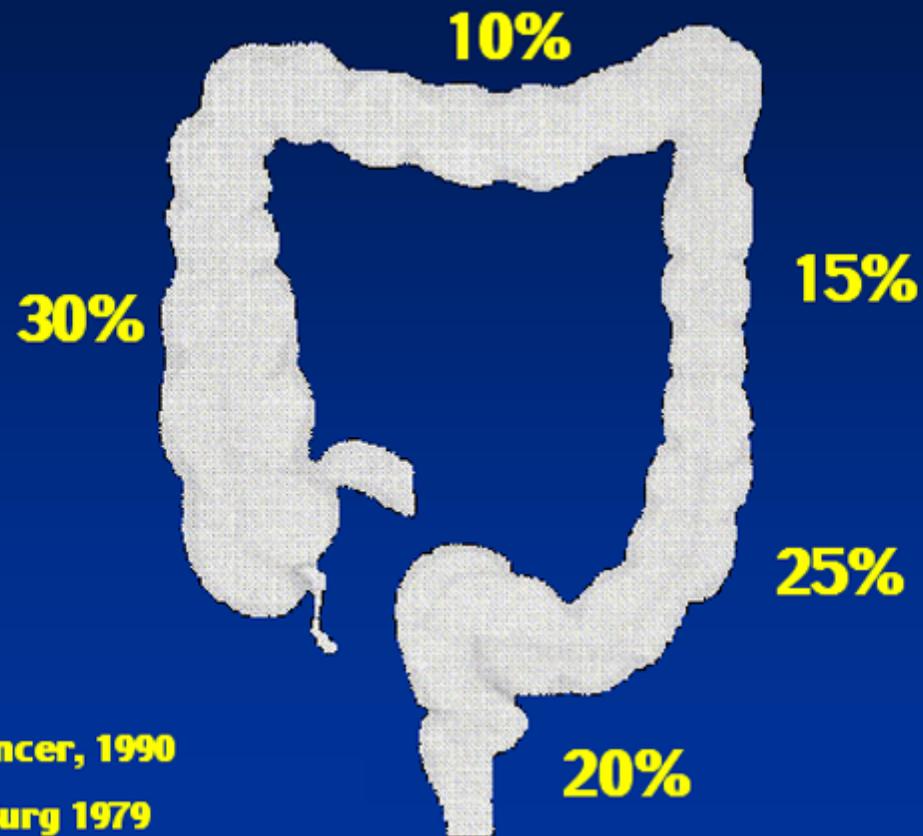
Carcinoma



Mismatch Repair Pathway



Distribuzione del carcinoma colorettales in base alla sede



Vukasin A.P. Cancer, 1990

Shinya Y, Ann Surg 1979

Classificazione macroscopica di Borrmann

TIPO 1: Carcinoma polipoide ben circoscritto

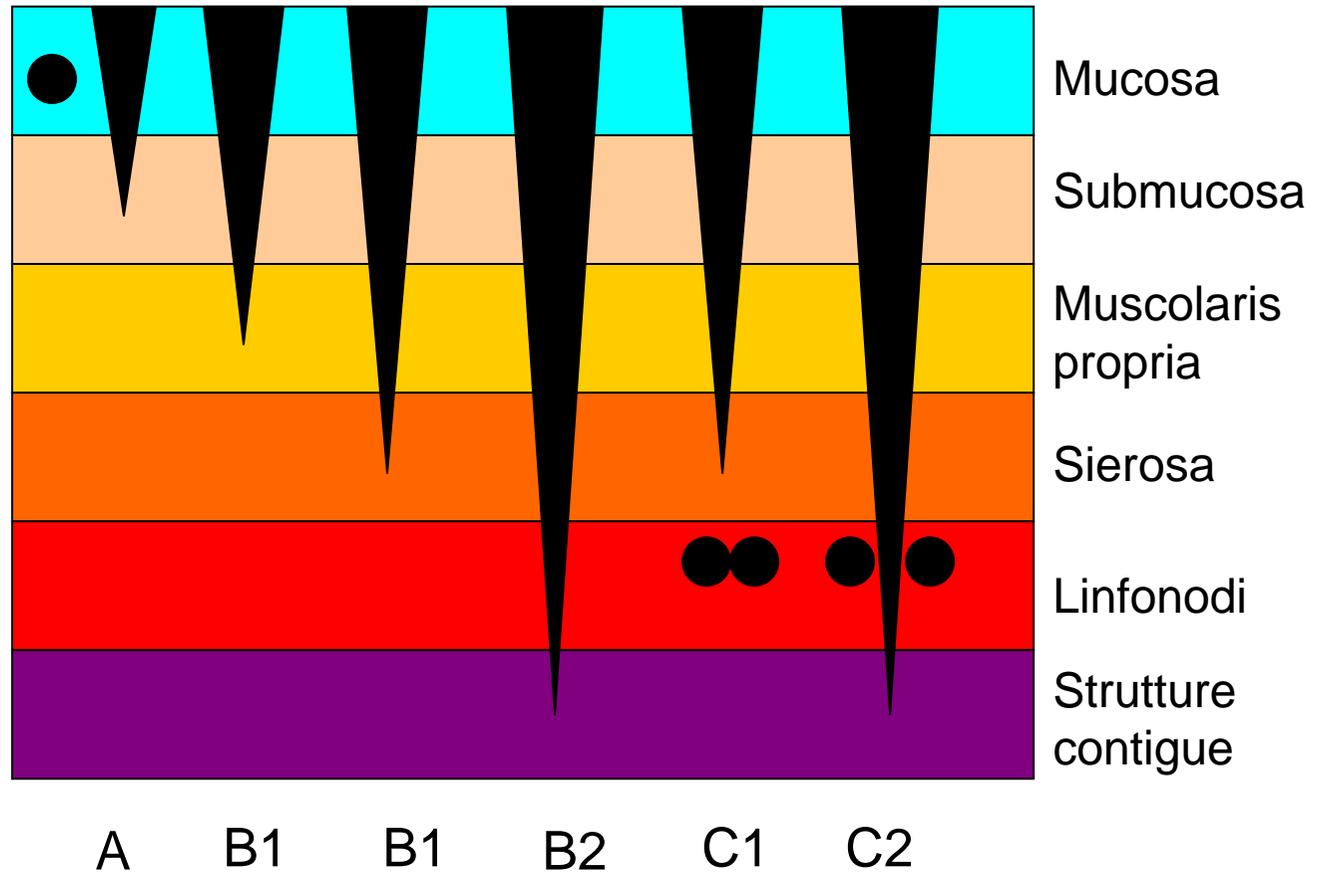
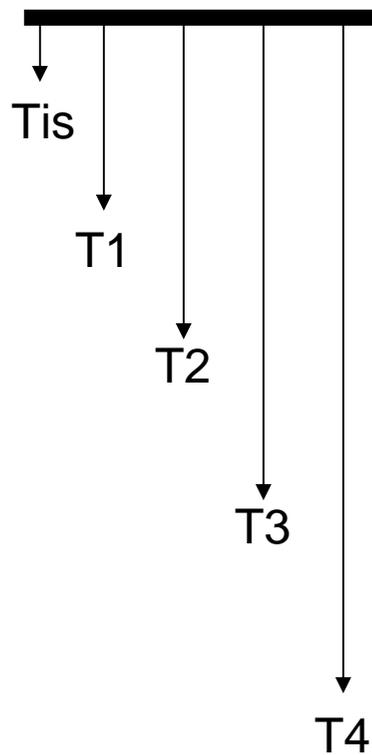
TIPO 2: Carcinoma ulcerato a margini rilevati

TIPO 3: Carcinoma ulcerato a margini elevati ed estesi

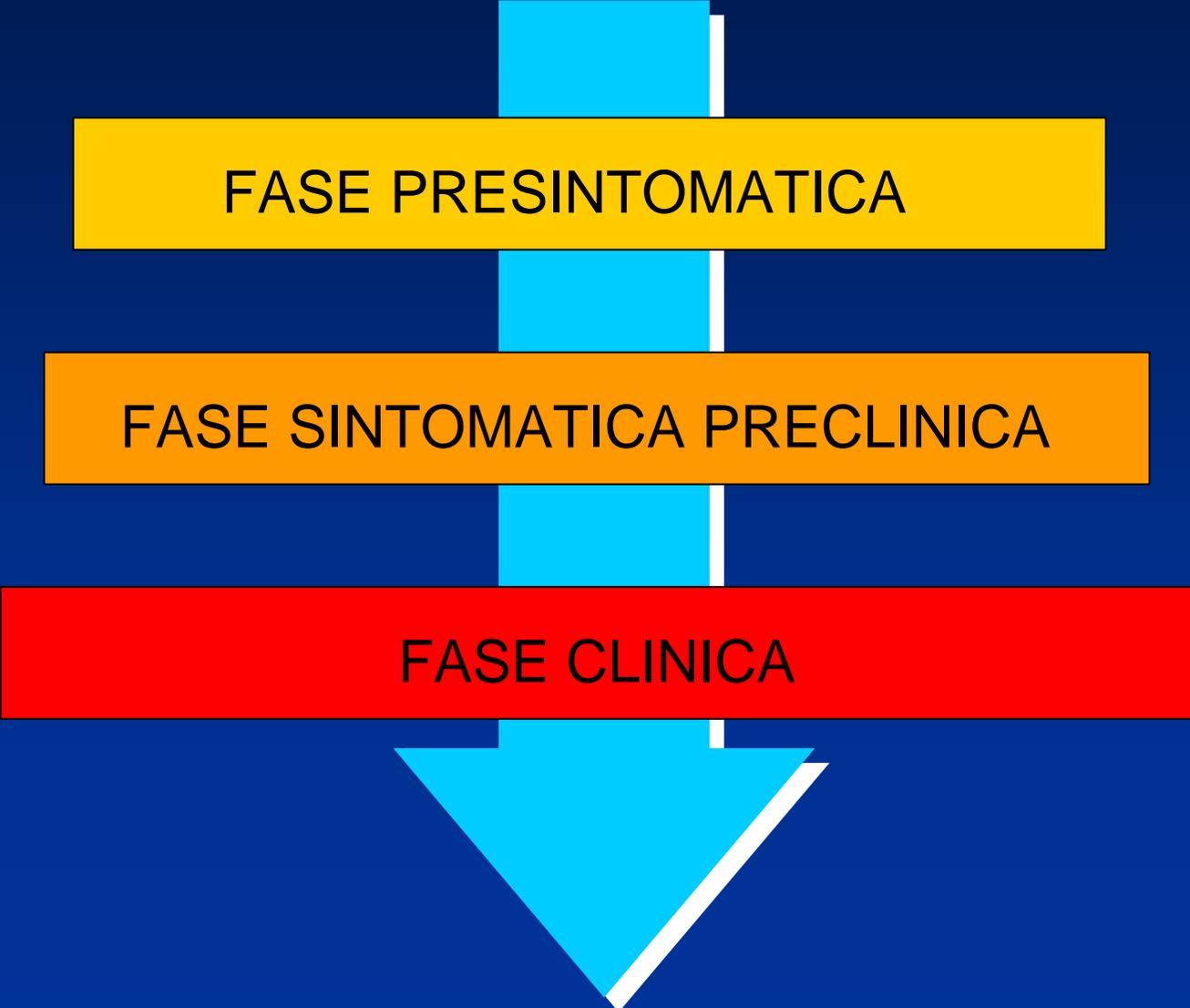
TIPO 4: Carcinoma diffuso infiltrante, stenosante

Dukes stage (Astler Coller)

T classification



Evoluzione clinica



FASE PRESINTOMATICA

FASE SINTOMATICA PRECLINICA

FASE CLINICA

Patogenesi dei sintomi e presentazione clinica (1)

Soluzione di continuo della mucosa

- Rettorragia
- Anemia da sanguinamento cronico

Ostruzione meccanica del lume

- Modificazione improvvisa delle abitudini dell'alvo
- Feci nastriformi
- Sindrome sub-occlusiva

Patogenesi dei sintomi e presentazione clinica (2)

Sviluppo di flora patogena su sfaldamento della mucosa

- ❑ Febbre sensibile ad antibiotici
- ❑ Anemia da sanguinamento cronico

Dimensioni della massa neoplastica

- ❑ Massa palpabile
- ❑ Dolore addominale

Metastasi a distanza

- ❑ Ittero da metastasi epatiche e/o altri sintomi/segni

Diagnosi di Laboratorio

Non esistono esami di laboratorio patognomonic

Il laboratorio può fornire indicazioni di tipo aspecifico
(anemia sideropenica, elevazione della VES ecc.)

CEA

I marker neoplastici come il CEA (Antigene Carcinoembrionario) sono utili esclusivamente nel follow up di pazienti operati che presentavano elevati livelli dell'antigene prima dell'intervento.

Screening: definizione

Screening: studio popolazione asintomatica per identificare soggetti a rischio per cancro o adenomi

Diagnosi: studio popolazione sospetta portatrice di cancro o adenomi (per sintomi o per screening)

Sorveglianza: studio popolazione precedentemente diagnosticata con cancro o adenomi

Screening del cancro colorettaie

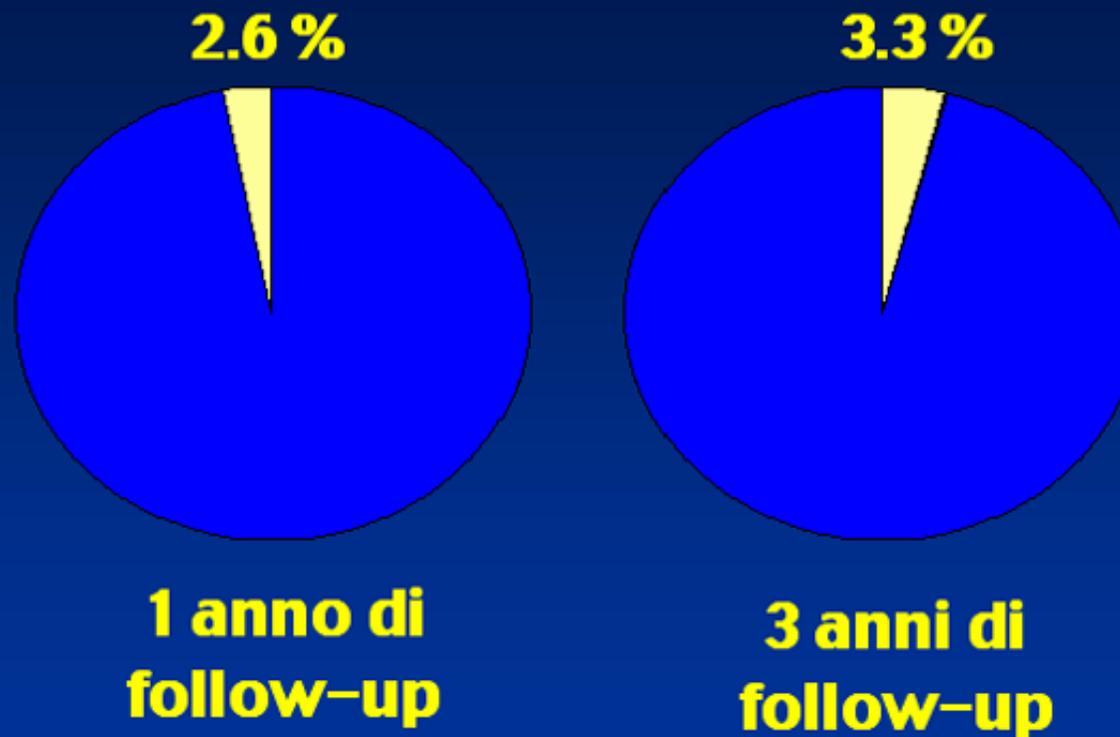
Lo screening è giustificato se:

- **la malattia è frequente e causa di elevata morbilità e mortalità**
- **i test usati permettono la diagnosi in fase iniziale, sono accurati, accettabili per il paziente, ed attuabili nella pratica**
- **è disponibile una terapia efficace per la malattia diagnosticata precocemente**
- **esistono prove che i rischi sono inferiori ai benefici**

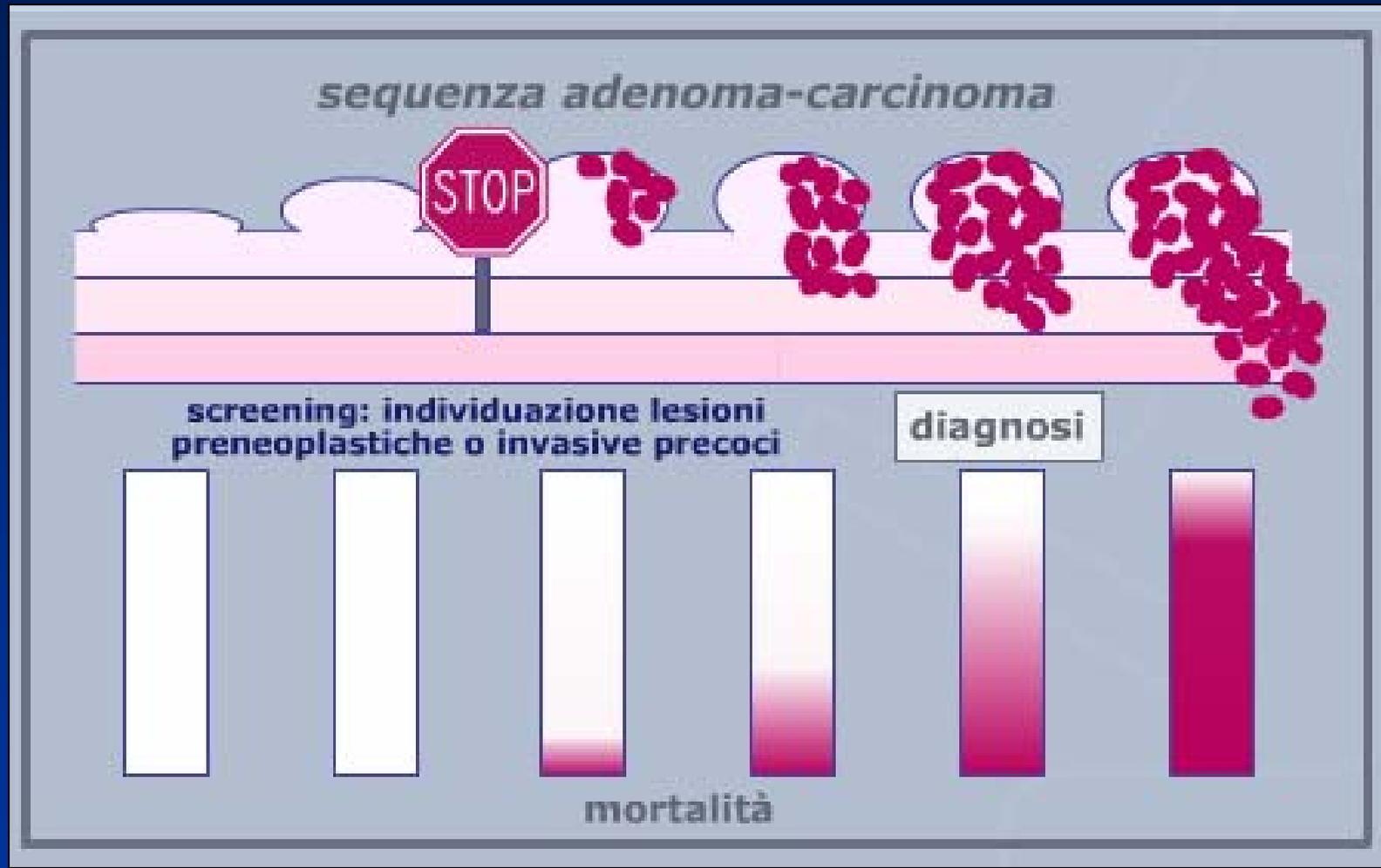
Riduzione nell'incidenza del CCR post-polipectomia

Popolazione di riferimento	Riduzione incidenza	Significatività
Mayo Clinic	90	< 0.001
St. Mark's	88	< 0.001
SEER	76	< 0.001

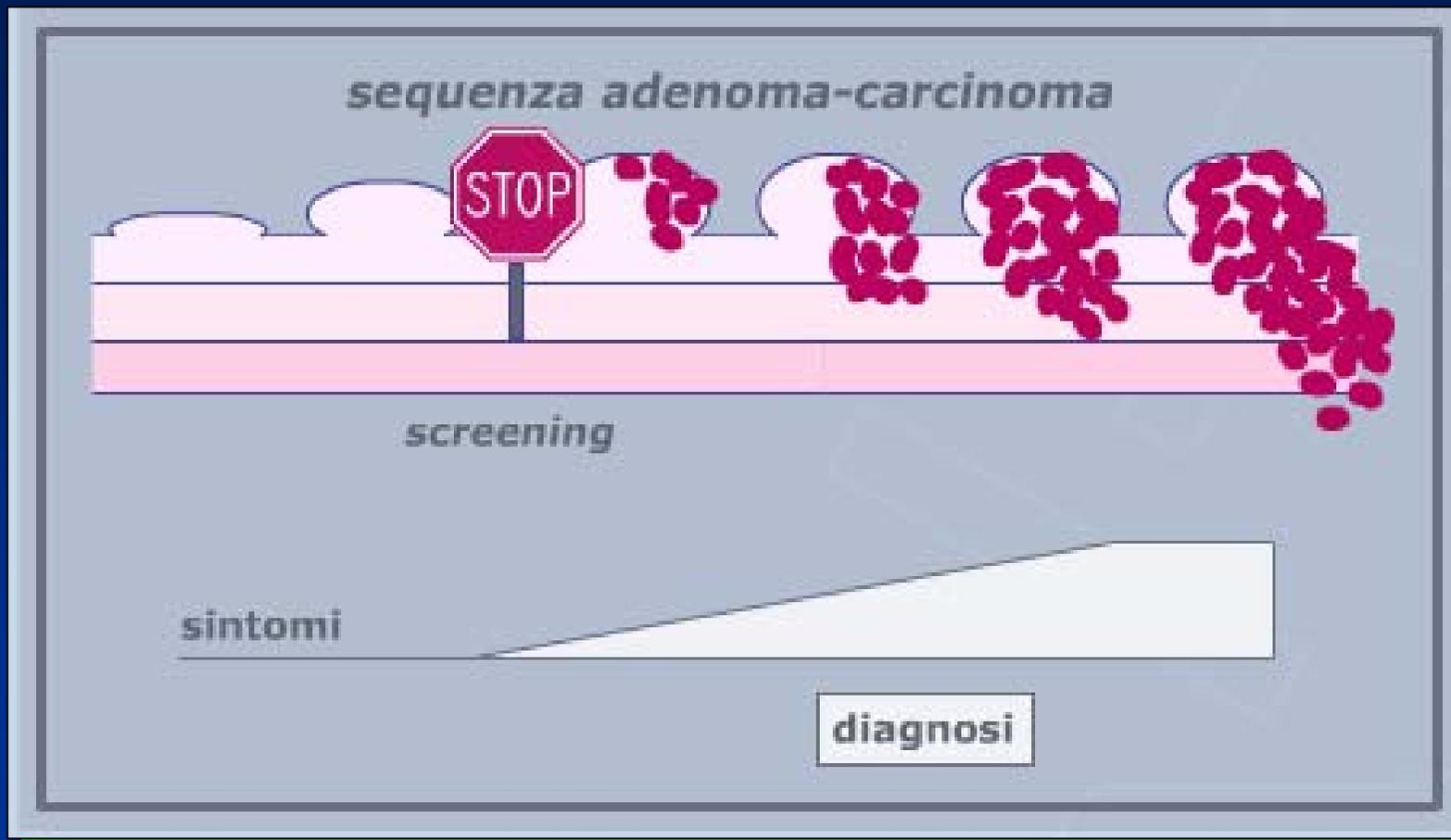
Recidiva di adenoma o cancro dopo polipectomia



Importanza dello screening

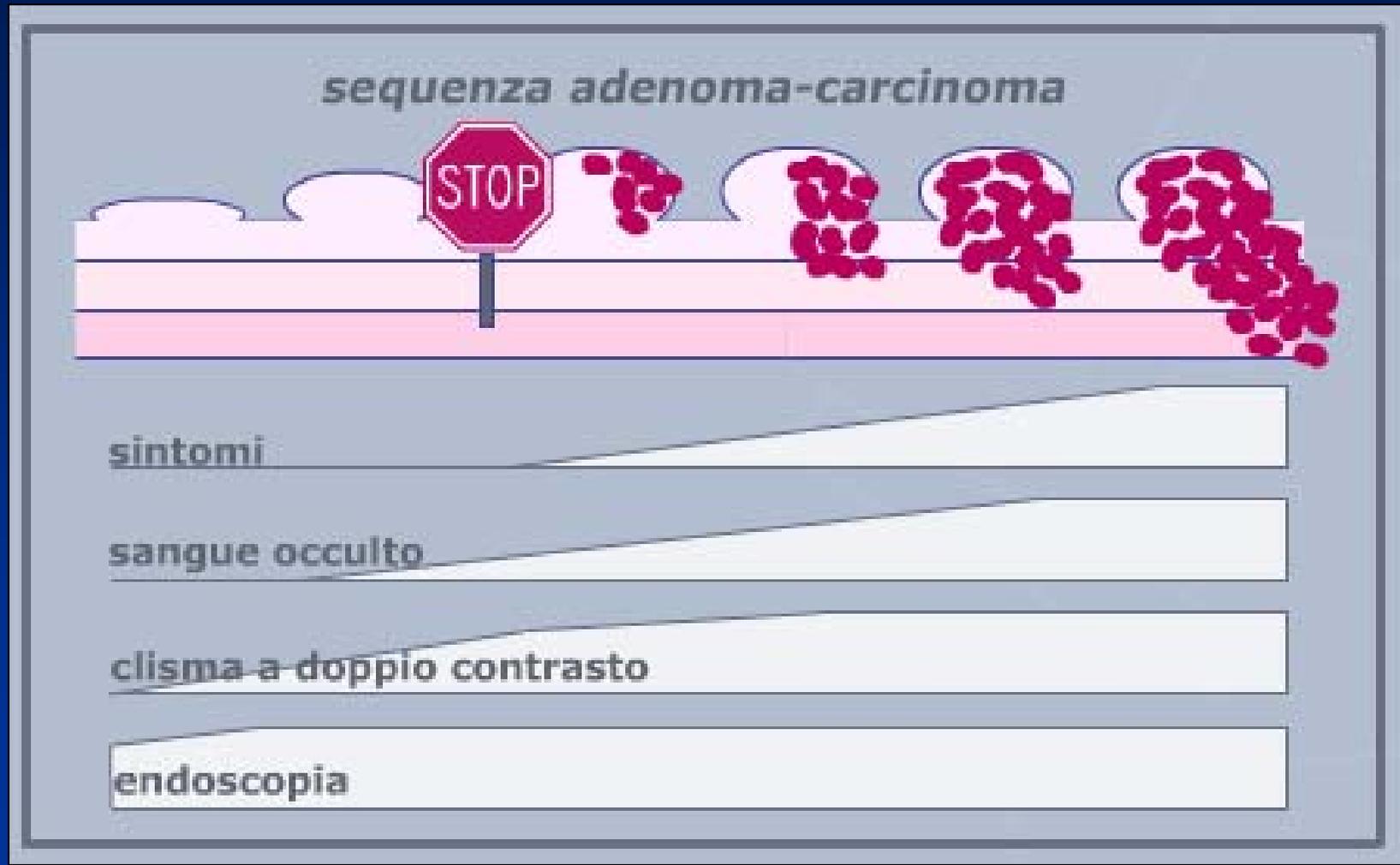


Screening



Lo **screening** permette di scoprire la malattia prima che diventi sintomatica

Strumenti di screening



Screening del cancro coloretta: metodiche disponibili

Test di screening	Performance	Complessità	Efficacia potenziale	Evidenza di efficacia	Rischio del test
FOBT	Intermedia per i cancri, bassa per i polipi	Minima	Bassa	La più dimostrata	Il più basso
Sigmoidoscopia flessibile	Alta fino a metà del colon	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedio
FOBT + sigmoidoscopia flessibile	Stessa della sigmoidoscopia flessibile e FOBT	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedio
DCBE	Elevata	Elevata	Elevata	La più debole	Intermedio
Colonscopia	La più elevata	La più elevata	La più elevata	La più debole	Il più elevato

Screening del CCR

**COLONSCOPIA
VIRTUALE ?**