

Oncologia

Lezione 7: **Tumori del distretto gastro-intestinale**

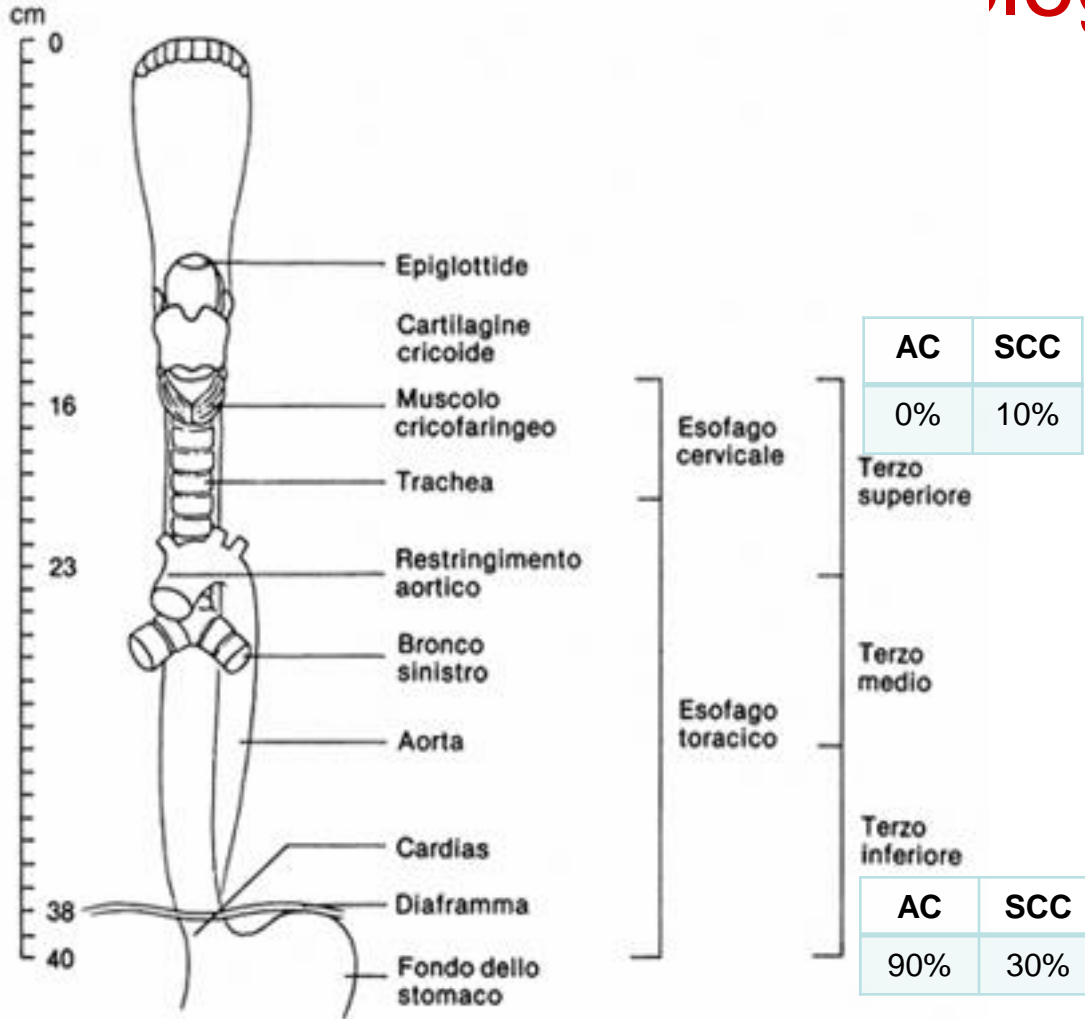
Tumori dell'esofago- fatti

- Neoplasia relativamente rara (VIII al mondo per frequenza, VI causa di morte cancro-correlata)
- M:F = 2-4:1
- Età mediana di insorgenza: 67 anni
- Italia: 2.000 nuovi casi/anno, specie in Nord-Est

Fattori di rischio (1)

1. **Alcol e fumo** irritazione cronica della mucosa esofagea da parte dell'alcool, contatto prolungato con sostanze cancerogene contenute nell'alcool e nel fumo.
2. **Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)** il reflusso cronico si associa nell'8-10% dei casi alla presenza di una lesione preneoplastica (esofago di Barret)→metaplasia intestinale che sostituisce il normale epitelio squamoso dell'esofago distale.
3. **Elevato BMI.** Aumenta di circa 7 volte il rischio di tumori di AC, per aumentata incidenza di MRGE.
3. **Dieta.** Una dieta ricca in frutta e verdure avrebbe un azione di tipo protettivo.
4. **Sindrome di Plummer-Vinson.** Anemia sideropenica, glossite, cheilite, splenomegalia, fragilità ungueale ed esofagite (comparsa di ca esofageo/ipofaringeo nel 10% degli affetti)

Patologia



1. **Carcinoma a cellule squamose (SCC)**. Origina dalle cellule di rivestimento. Incidenza in calo.
2. **Adenocarcinoma (AC)**. Origina dalle cellule dell'epitelio ghiandolare. Responsabile di circa il 40-50% dei tumori. Incidenza in aumento.
3. **Istotipi rari**: carcinomi adenoidocistici, carcinomi a piccole cellule, leiomioma (< 1% di tutti i tumori dell'esofago).

Storia naturale

- La presentazione di malattia più frequente è quella **localmente avanzata** o **metastatica** alla diagnosi
- Modalità di diffusione:
 - **Infiltrazione locale** e dalla **via linfatica** (pareti esofagee mancano di un rivestimento sieroso, ricca rete linfatica sottomucosa):
 - Terzo superiore esofageo: stazioni paratracheali, intertracheobronchiali e cervicali profonde;
 - Esofago medio: linfonodi sottodiaframmatici;
 - Esofago inferiore: stazioni linfonodali pericardiali e coronariche.
 - Diffusione per **contiguità**:
 - Terzo esofageo superiore: trachea, bronco di sinistra, vene polmonari e rachide
 - Localizzazioni medio-distali: pericardio, polmone, diaframma, fegato, pancreas (soprattutto corpo), milza e surrene sinistro
 - Diffusione **ematica**: piuttosto tardiva → polmoni, fegato e ossa.

Quadro clinico

- **Disfagia** progressiva, inizialmente per i cibi solidi e poi anche per i cibi liquidi. Il paziente tende a modificare le proprie abitudini alimentari → dieta semiliquida o liquida. Spesso alla comparsa di disfagia corrisponde già uno stadio di malattia localmente avanzato o avanzato.
- **Perdita di peso** (soprattutto SCC).
- **Odinofagia** viene riferita in circa il 20% dei casi.
- Con la progressione dello stato di malattia possono comparire anche **senso di peso** e **dolore retrosternale** (talvolta con irradiazione al rachide), scialorrea, cachessia, emottisi, rigurgito, vomito, paralisi del nervo laringeo ricorrente, paralisi diaframmatica.

Esami diagnostici (1)

- Esame clinico: di scarsa utilità per la diagnosi precoce.
- Esami strumentali
 - L'esame radiologico dell'esofago (**Rx-transito con mdc**)
 - **TC**: consente di escludere l'eventuale presenza di metastasi a distanza (LN e polmone in particolare)
 - La **RM** va riservata ai pazienti che non possono essere studiati con TC.
 - La Tomografia ad Emissione di Positroni (**PET**) è utile per la ricerca delle metastasi linfonodali ed a distanza e per la valutazione della risposta ai trattamenti pre-operatori

Esami diagnostici (2)

- Indagini endoscopiche e biopsia
 - Esofagogastroduodenoscopia (**EGDS**): valutazione dell'estensione e della localizzazione delle lesioni, prelievi istologici. In caso di lesioni stenotiche possibilità di dilatazione meccanica o di posizionamento di stent metallici autoespandibili.
 - **Eco-endoscopia**: valutazione della parete esofagea, degli organi adiacenti e dei linfonodi regionali, agobiopsie (fine-needle aspiration) ecoguidate transparietali.
 - Fibrobroncoscopia (**FBS**): nel sospetto di un interessamento tracheale e/o di una fistola tracheoesofagea, soprattutto per le neoplasie dell'esofago superiore o medio.

Prognosi

Stadio	Sopravvivenza a 5 anni
Localizzato N0M0	37%
Localmente avanzato T4/N+	18%
Metastatizzato M1	3%

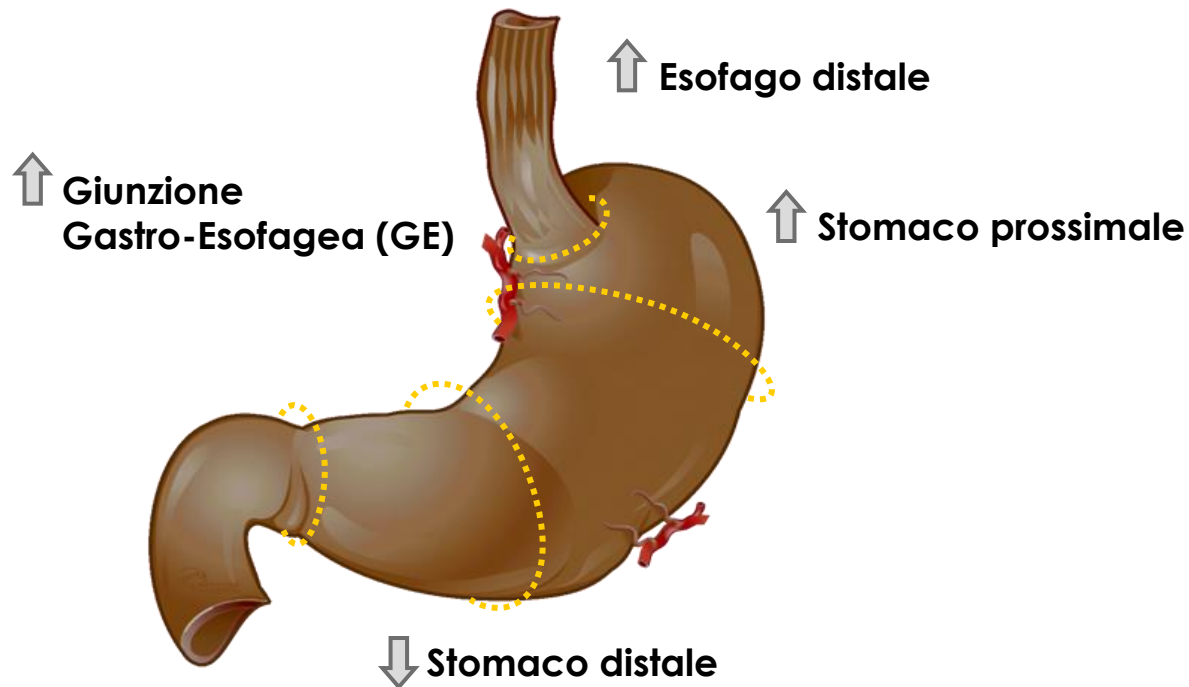
SCC < AC
a parità di stadio

Trattamento

- Forme localizzate
 - Medio-distali: chirurgia
 - Cervicali: radioterapia o radiochemioterapia
- Forme localmente avanzate
 - Chemioterapia preoperatoria, chirurgia e/o radioterapia
- Forme metastatiche
 - Chemioterapia

Carcinoma gastrico in Italia

- 13.695 nuovi casi nel 2011 (proiezioni)



Fattori di rischio *ambientali*

- Cibi affumicati o salati:
 - N-nitroso composti derivati dalla trasformazione dei nitrati (contenuti nelle acque e negli alimenti) in nitriti, con formazione di addotti del DNA.
 - Disponibilità di frigoriferi \Rightarrow minor incidenza di carcinoma gastrico
- Una dieta ricca di sale
 - può portare a una irritazione della mucosa e indurre una gastrite cronica atrofica.
- Obesità e reflusso gastroesofageo

Fattori di rischio

- L'Helicobacter pylori
 - riconosciuto come un carcinogeno umano nel 1994. Il rischio aumenta fino a 5-6 volte, sia per adenocarcinomi che linfomi.
 - aumento di incidenza di gastrite cronica atrofica, che determina una modificazione del pH e ad un aumento dell'incidenza di metaplasia e displasia.
 - Formazione di nitrosamine
 - Tossicità diretta di tossine batteriche
- L'infezione non è correlata all'aumento del rischio per il carcinoma del cardias.

Condizioni pre-cancerose

- **Gastrite cronica:** associata a un' aumentata produzione di ossidanti e nitriti.
- **Displasia gastrica severa**
- **Polipi gastrici:** presentano caratteristiche adenomatose nel 20-30% dei casi e tendono a degenerare in carcinoma nel 6-60% delle casistiche.
- **Sindrome di Ménétrier:** gastropatia cronica ipertrofica con un aumentato rischio di carcinoma gastrico.
- **Gastroresezione:** rischio di carcinoma gastrico, particolarmente dopo 15-20 anni da un intervento di Billroth II a causa del reflusso duodenale di sali biliari e succhi pancreatici responsabili della formazione di composti mutageni.

Fattori genetici

- Si stima che circa l'8-10% dei casi possano essere correlati a forme ereditarie.
- Il rischio di sviluppare un carcinoma gastrico è 3 volte maggiore nei familiari di primo grado di una persona affetta
- Sono state segnalate mutazioni somatiche della E-caderina/**CDH1**, alterazioni della **p53**, amplificazione e abnorme trascrizione del gene c-MET.
- Il carcinoma gastrico è segnalato anche in caso di poliposi familiare e di **sindrome di Lynch II** (tumori dell'endometrio (50%), stomaco, piccolo intestino, ovaio, vie epato-biliari, uretere, pelvi renale).

Quadro clinico *segni e sintomi*

- ▶ Gonfiore dello stomaco dopo i pasti;
- ▶ Dolore addominale;
- ▶ Nausea e vomito;
- ▶ Pirosi;
- ▶ Perdita dell'appetito;
- ▶ Diarrea e stitichezza;
- ▶ Debolezza e stanchezza;
- ▶ Disfagia;
- ▶ Sanguinamento (sangue nel vomito o nelle feci);
- ▶ Perdita di peso non altrimenti spiegabile;
- ▶ Ittero;
- ▶ Ascite.

Istologia

- Circa il **95%** di tutte le neoplasie gastriche è rappresentato da **adenocarcinomi**..
- Il leiomiosarcoma rappresenta l'1-3%.
- Sebbene nello stomaco normale non sia presente tessuto linfoide, quest'organo è la sede più comune di linfomi dell'apparato intestinale di cui circa il 50% è rappresentato dal linfoma MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) che è strettamente correlato alla infezione da *Helicobacter pylori*.

Diagnosi (1)

- Ricerca del **sangue occulto** nelle feci (RSO)
- Rx del tratto digerente superiore:
 - la radiografia è eseguita dopo che il paziente ha ingerito una soluzione a base di bario.
- **Gastroscoopia:**
 - lo stomaco deve essere vuoto al momento dell'introduzione dello strumento. Il medico può guardare direttamente l'interno dello stomaco, fotografare aree sospette ed eseguire una biopsia.
 - Ecoendoscopia

Diagnosi (2)

- Tomografia Computerizzata con mezzo di contrasto (TC):
 - è in grado di rilevare se il tumore dello stomaco si è diffuso localmente invadendo strutture adiacenti, se vi sono linfonodi patologici o se il tumore ha interessato altri organi (metastasi).
- Scintigrafia ossea

Prognosi

- **Stadio I:** tumore localizzato mucosa e sottomucosa; sopravvivenza a 5 anni elevata (80%)
- **Stadio II:** tumore arriva alla muscolare e sierosa, ma non vi sono metastasi linfoghiandolari; sopravvivenza a 5 anni è 50%.
- **Stadio III:** infiltrazione ad organi adiacenti; sopravvivenza a 5 anni è 10% circa.
- **Stadio IV:** sono presenti metastasi a distanza; sopravvivenza a 5 anni è praticamente nulla.

Trattamento

- Chirurgia (di scelta nelle forme localizzate)
 - Gastrectomia o resezioni gastriche
- Terapia postoperatoria (adiuvante)
 - Chemioterapia o Chemioradioterapia
- Terapia preoperatoria (nelle forme localmente avanzate)
- Terapia malattia avanzata
 - Chemioterapia +/- farmaci targeted

Complicanze della gastrectomia

- Sindrome post-esofago/gastrectomia:
 - Acuta:
 - Dumping syndrome,
 - Alterata digestione dei grassi,
 - Stasi gastrica,
 - Intolleranza al lattosio
 - Croniche
 - Anemia
 - Demineralizzazione ossea

Dumping syndrome

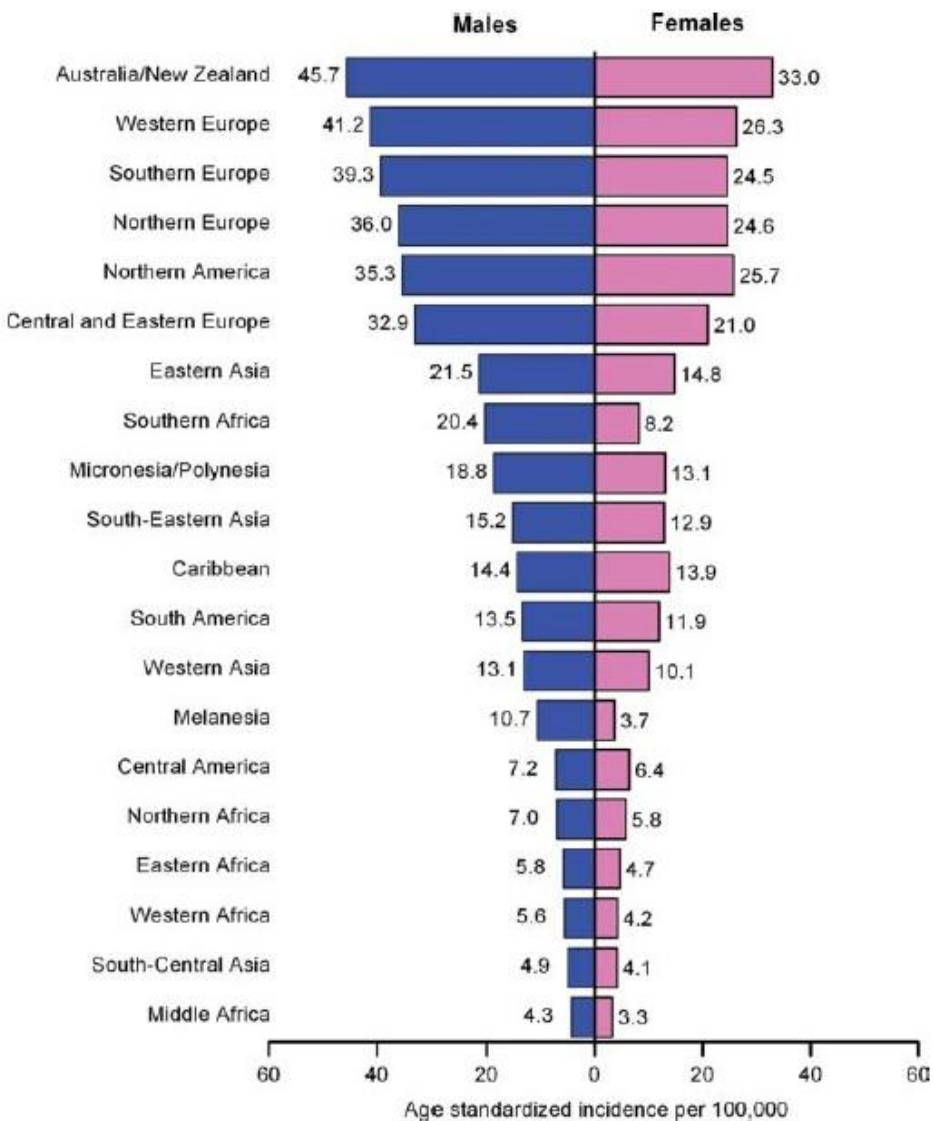
- **Acuta:** 15–30 min dopo il pasto
 - Diarrea, Senso di ripienezza, Crampi addominali, Vomito,
 - Spossatezza post-prandiale, flushing, brividi e sudorazione

I sintomi sono dovuti alla perdita del *reservoir* gastrico con conseguente rapido arrivo nel piccolo intestino di materiale iperosmolare

- **Tardiva:** 2-3 ore dopo il pasto
 - Stanchezza, Sudorazione, Nausea, Senso di fame, Ansia.

Si pensa sia dovuta ad una ipoglicemia reattiva. Cibi e bevande ricche in zucchero possono esacerbare questa sintomatologia.

Tumori del colon-retto



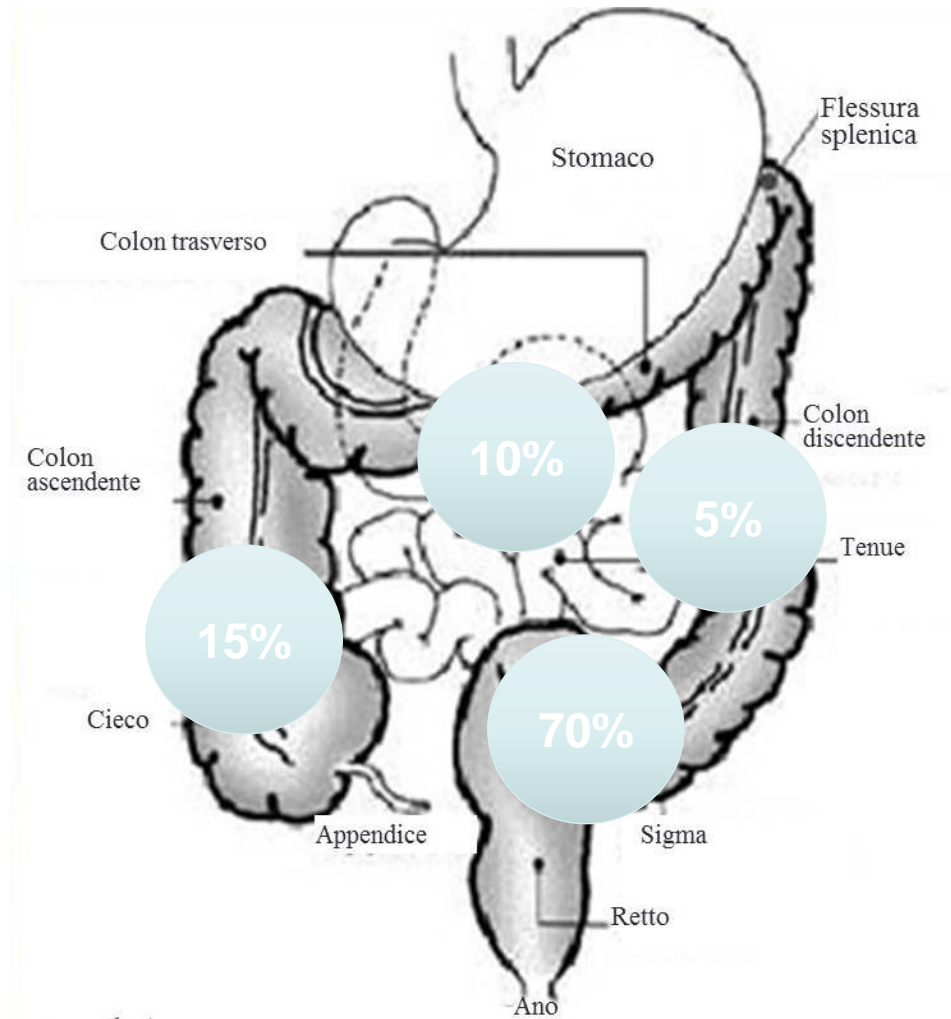
- Terza neoplasia più frequentemente diagnosticata.
- 1.2 milioni di nuovi casi e 608.700 decessi (2008).

Fattori di Rischio

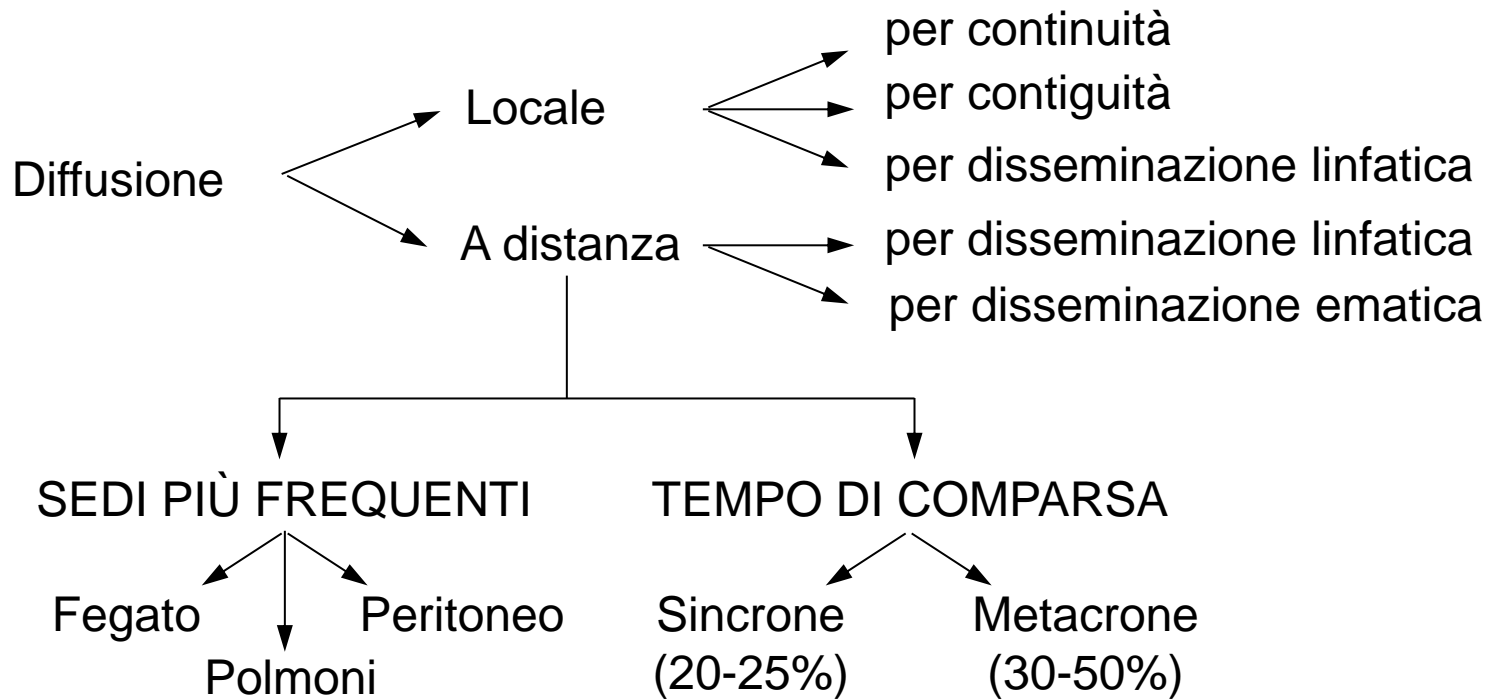
- Stile di vita:
 - Aumento del rischio:
 - consumo di carni rosse e di insaccati,
 - farine e zuccheri raffinati,
 - sovrappeso,
 - ridotta attività fisica,
 - fumo,
 - eccesso di alcool.
 - Effetto protettivo:
 - consumo di frutta e verdure,
 - carboidrati non raffinati,
 - vitamina D e calcio.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali:
 - Rettocolite ulcerosa
 - Malattia di Crohn (?)
- Forme ereditarie/familiari
 - FAP (poliposi adenomatosa familiare)
 - S.di Lynch (carcinoma ereditario non poliposico)

Localizzazione

- Sigma-retto: 70%
- Colon dx (cieco-ascendente): 15%
- Colon trasverso: 10%
- Colon discendente: 5%

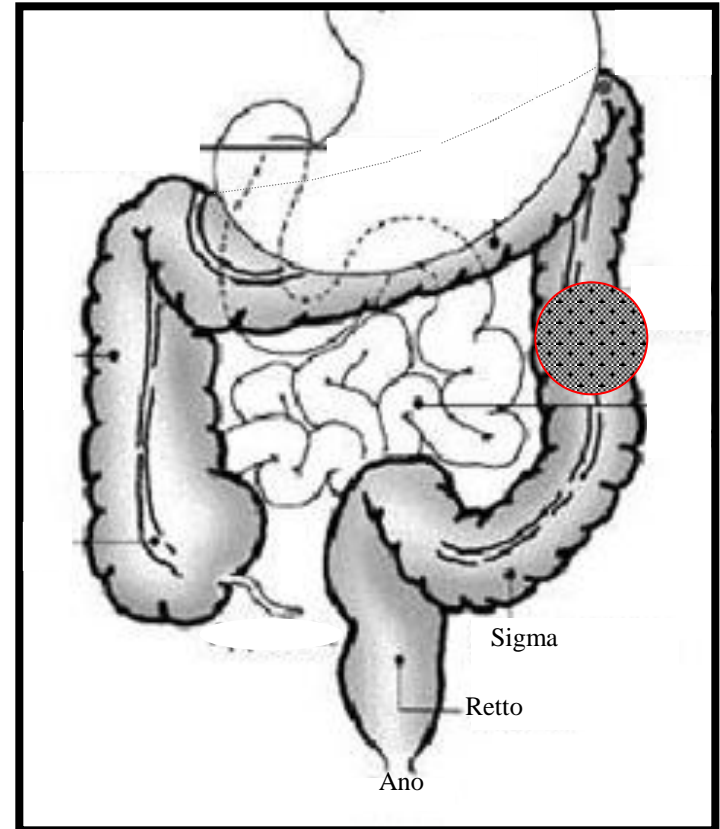


Storia naturale



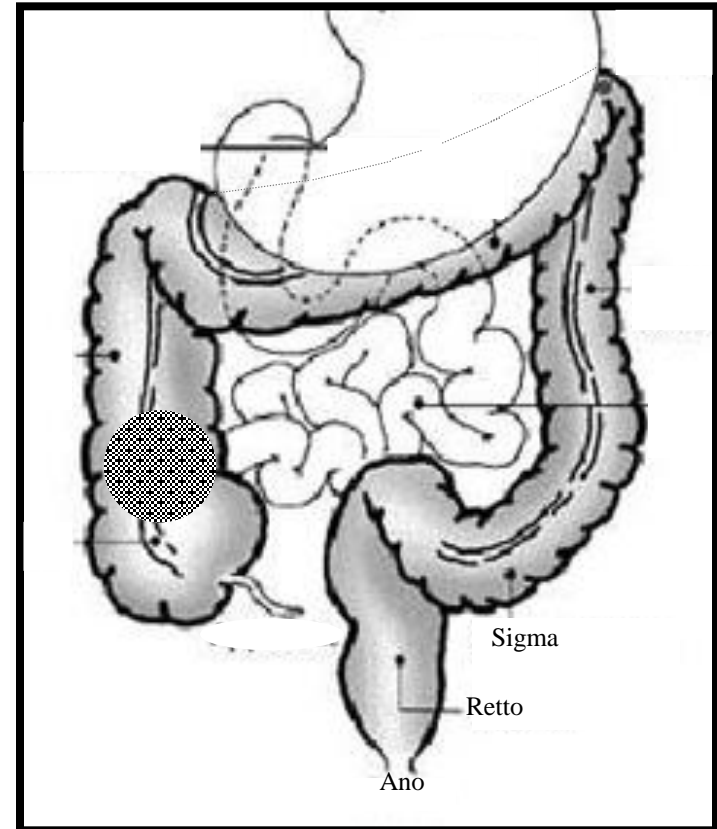
Quadro clinico: colon sinistro

- Il carcinoma tende a crescere intorno al viscere, circolarmente, dando luogo ad una stenosi ad anello del tratto intestinale interessato, con dilatazione progressiva del segmento a monte.
- I margini della stenosi sono rilevati, ampiamente ulcerati, di consistenza aumentata. Nel tempo le neoplasie in questa sede infiltrano la parete intestinale a tutto spessore.
- Alterazioni dell'alvo;
- Dolore addominale (crampiforme);
- Sanguinamento e/o mucorrea;
- Tenesmo.



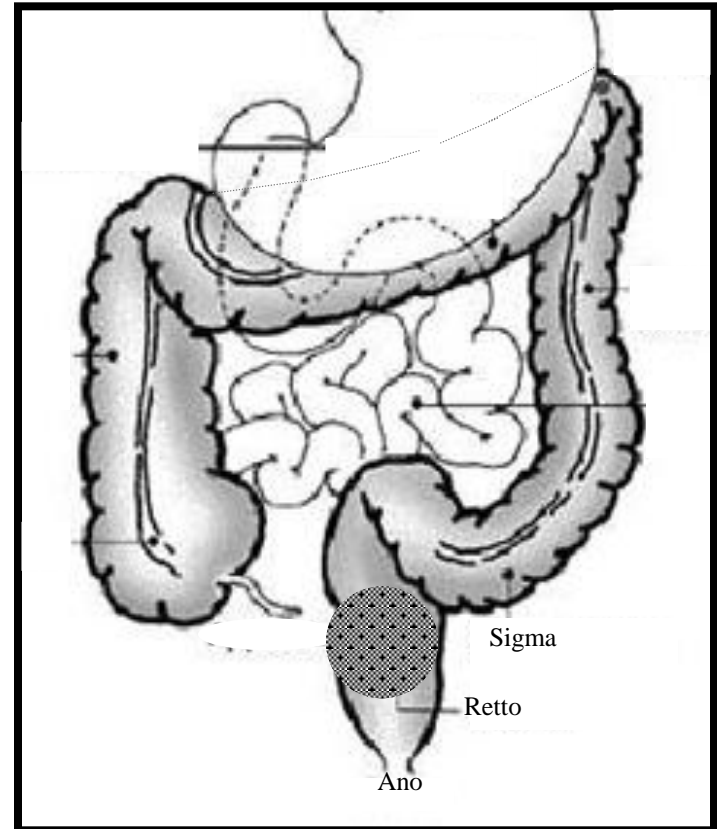
Quadro clinico: colon destro

- Ha la prognosi peggiore, appare come una massa voluminosa e vegetante che protrude nel lume “a cavolfiore”. Dato il maggior calibro dell’organo e la presenza di feci fluide difficilmente queste neoplasie si manifestano con un quadro ostruttivo. Clinicamente silente per lungo tempo, si presenta spesso con sintomi aspecifici quali:
 - Astenia, dimagrimento, anoressia;
 - Anemia;
 - Dolore gravativo, localizzato ai quadranti destri dell’addome;
 - Massa addominale palpabile



Quadro clinico: retto

- Si presenta come una massa voluminosa e vegetante che protrude nel lume. I sintomi iniziali (ematochezia e senso di evacuazione incompleta) sono vaghi e facilmente sovrapponibili a quelli di patologie anorettali benigne (emorroidi). Col passare del tempo diventano predominanti e si associano ai sintomi sotto descritti:
- Rettorragia;
- Tenesmo rettale;
- Alterazioni dell'alvo;
- Riduzione del calibro del cilindro fecale
- Dolore ano-rettale



Classificazione istopatologica

- Tumori epiteliali

- Maligni:

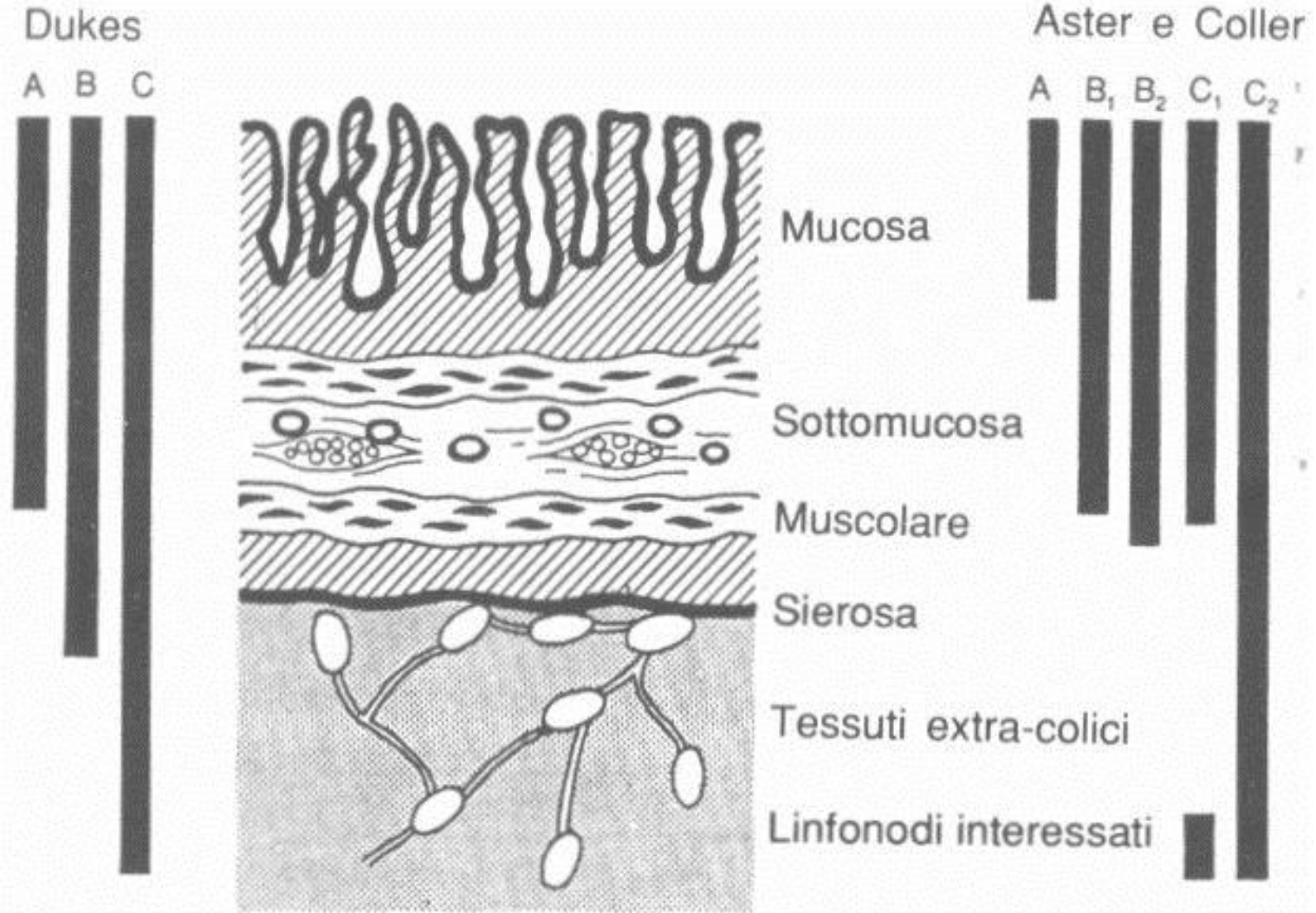
- Adenocarcinoma (85%)
- Adenoca. Mucinoso (5-15%)
- Ca. a cellule ad anello con castone
- Ca. epidermoide
- Ca. indifferenziato
- Ca. non classificabile

- Tumori non epiteliali

- Maligni:

- Leiomioma
- Altri
- Tumori carcinoidi
- Linfomi primitivi
- Tumori secondari

Stadiazione comparata Dukes / Aster e Coller



Sopravvivenza per stadio

Stadio	OS a 5 anni
I	88%
II	73%
III	45%
IV	4%

Fattori prognostici

- La prognosi dei pazienti con carcinoma del colon-retto è essenzialmente determinata dallo **stadio** della malattia al momento della diagnosi. Negli stadi iniziali la sopravvivenza a 5 anni è superiore all'80% mentre in caso di malattia metastatica la mediana di sopravvivenza supera attualmente i 20 mesi.
- L'interessamento **linfonodale** è il fattore prognostico determinante.
- Altro fattore rilevante è il **grado di infiltrazione** della parete.
- Numerosi altri fattori come il **grado tumorale**, la **perforazione**, la presenza di **occlusione**, l'**invasione vascolare** e **perineurale** sono coinvolti nel determinare la prognosi.
- La presenza di un valore elevato di **CEA** alla diagnosi è fattore prognostico sfavorevole.
- Numerosi altri elementi biologico-molecolari sono attualmente in fase di valutazione come fattori prognostici ma il loro reale ruolo non è ancora conosciuto.
- L'età non sembra essere un elemento prognostico mentre un basso stato di validità è correlato con una evoluzione più sfavorevole.
- Il **sexo femminile** ha una prognosi migliore rispetto al maschile.

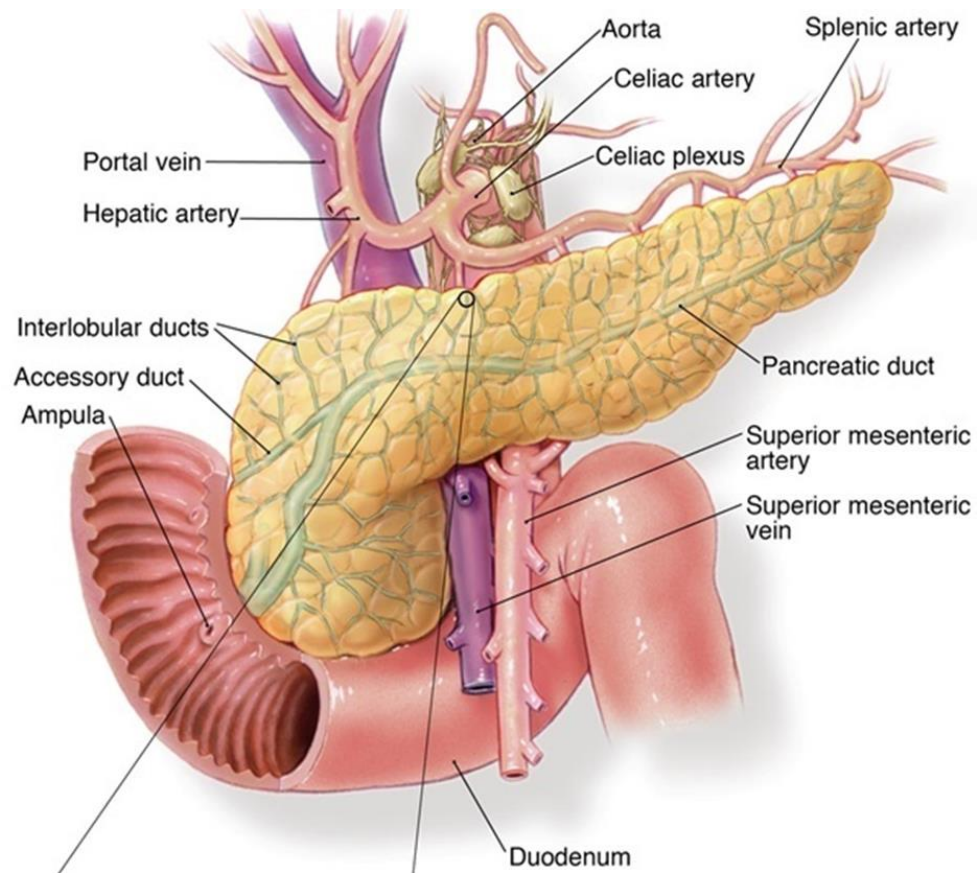
Terapia del carcinoma del colon

- St. I: solo intervento poi follow-up
- St. II: intervento, chemioterapia adiuvante per 6 mesi in alcuni sottogruppi (T4, perforazione, G3, MSI assente)
- St. III: intervento, poi chemioterapia adiuvante per 6 mesi
- St. IV: diverse strategie a seconda che le metastasi siano;
 - Asportabili in maniera radicale: intervento poi eventuale CT
 - Potenzialmente asportabili in maniera radicale: chemioterapia + biologici fino a maggior risposta, poi intervento chirurgico
 - Mai asportabili in maniera radicale: chemioterapia modulando le possibilità terapeutiche ad oggi disponibili sulla base delle condizioni generali del paziente, delle comorbidità, delle tossicità, dell'andamento della malattia.

Riassumendo: carcinoma del retto

- St. I: solo intervento poi follow-up
- St. II-III: chemio-radioterapia pre-operatoria poi intervento sul residuo:
 - Aumento sopravvivenza
 - Aumento chirurgia conservativa
 - Meglio tollerata della chemioradioterapia post-operatoria
- St. IV: diverse strategie a seconda che le metastasi siano;
 - Asportabili in maniera radicale: intervento poi eventuale CT
 - Potenzialmente asportabili in maniera radicale: chemioterapia + biologici fino a maggior risposta, poi intervento chirurgico
 - Mai asportabili in maniera radicale: chemioterapia modulando le possibilità terapeutiche ad oggi disponibili sulla base delle condizioni generali del paziente, delle comorbidità, delle tossicità, dell'andamento della malattia.
 - RT con intento palliativo (sanguinamenti, rischio perforazioni, dolore)




Tumori del pancreas



Prognosi

- Si tratta di una delle neoplasie a prognosi più infausta: solo il 5% degli uomini e il 6% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni.
- La rapidità dell'evoluzione della malattia colloca la grande maggioranza degli esiti negativi entro i primi mesi dalla diagnosi.
- Conseguentemente la speranza di vita nei sopravvissuti si allunga sensibilmente man mano che la data di diagnosi si allontana nel tempo: la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni passa infatti al 22% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e al 65% e 80% rispettivamente a 3 e 5 anni dalla diagnosi.
- Non si osservano differenze tra le diverse aree geografiche nazionali.

Prognosi per stadio

Stadio	% alla diagnosi	Sopravvivenza a 5 anni %
Localizzato 	8	22
Localmente avanzato/ Non resecabile 	27	9
Metastatico 	53	2

Fattori di rischio

- **Fattori demografici**

- Età
- Sesso maschile
- Origine etnica (razza nera)

- **Fattori ambientali e stili di vita**

- Fumo di sigaretta
- Dieta (alto introito di grassi e calorie), obesità
- Esposizione occupazionale (lavorazioni della gomma, del metallo, del carbone, dell'industria legnaria, petrolchimica e l'esposizione a solventi, benzidina, naftilamine)

- **Fattori genetici o malattie associate**

- Pancreatiti (croniche ed ereditarie)
- Diabete mellito
- Familiarità
- Sindrome di Peutz-Jeghers
- Sindrome del BRCA2
- HNPCC
- Sindrome atassia-teleangectasia
- Sindrome del melanoma atipico familiare

Manifestazioni cliniche

- Tende a rimanere silente fino a che non coinvolge le strutture anatomiche circostanti.
- Localizzazioni *cefaliche*:
 - Compressione/infiltrazione precoce del **coledoco** o dell'**ampolla di Vater** → ittero ostruttivo e dilatazione della colecisti
 - Compressione/infiltrazione precoce del **duodeno** → riduzione del lume dell'organo/ulcerazione della mucosa.
 - Compressione o infiltrazione dei **grossi vasi retropancreatici** (vena mesenterica superiore e vena porta → ipertensione portale e/o di trombosi neoplastica) e delle radici nervose.
- Localizzazioni del *corpo* e della *coda*:
 - Può rimanere silente più a lungo, sviluppandosi nello **spazio retropancreatico** e verso la colonna vertebrale
 - Coinvolgimento per **contiguità** della milza, stomaco, surrene sinistro e colon.

Manifestazioni cliniche

- Metastasi *linfonodali* precoci e frequenti a causa della ricca rete linfatica intrapancreatica (linfonodi peripancreatici, gastrici, mesenterici, omentali, porto-cavali ed epatici).
- Diffusione *ematogena*:
 - epatica, frequente soprattutto nelle localizzazioni del corpo e della coda pancreatica a causa dell'invasione della vena splenica
 - polmonare,
 - ossea,
 - carcinosi peritoneale.

Sintomi

- Per le localizzazioni alla *testa* pancreatica:
 - comparsa rapidamente progressiva di ittero ostruttivo e grave
 - dolore gravativo, ingravescente, ai quadranti centrali addominali, con irradiazione posteriore, talvolta a "barra"
 - malassorbimento, steatorrea
 - prurito, feci ipoacoliche, urine ipercromiche.
- Per le localizzazioni al *corpo* o alla *coda*:
 - vaghi dolori addominali talvolta con irradiazione posteriore, di lunga durata
 - dolore più frequentemente riferito ai quadranti addominali centrali con irradiazione sinistra.

Sintomi

- Comuni a tutte le localizzazioni:
 - perdita di peso grave
 - sindrome astenia-anoressia-cachessia
 - depressione severa o ansietà
 - diagnosi de novo di diabete mellito o scompenso di un diabete già noto
 - epatomegalia o massa addominale palpabile
 - riscontro strumentale caratteristico.

Terapia

Stadio	Terapia
Stadio I	Chirurgia radicale Se N+ o R1+, è indicata la valutazione di una chemioterapia con FU o gemcitabina o chemio-radioterapia
Stadio II	Dove la chirurgia è possibile, intervento seguito da chemioterapia adiuvante o chemio-radioterapia, come indicato per gli stadi I. Chemioterapia neoadiuvante (?) seguita da chirurgia se risposta. Nei casi non suscettibili di resezione radicale, chirurgia palliativa e by-pass biliodigestivo seguiti da chemio-radioterapia
Stadio III	Chemio-radioterapia o chemioterapia
Stadio IV	Chemioterapia palliativa