

**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**  
**Lezioni di Oncologia**

# Oncologia

## Clinica e teoria - 6

*Prof Antonio Frassoldati*  
*Oncologia Clinica – AOU di Ferrara*

# Caso clinico

Settembre 2017: Il Curante dà indicazione ad esecuzione di esami ematochimici

## [0] EMOCROMO

<b>GLOBULI BIANCHI :</b>	<b>12.33</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>4.00 - 11.00</b>
<b>GLOBULI ROSSI :</b>	<b>3.75</b>	<b>x10<sup>6</sup>/μl</b>	<b>4.50 - 6.50</b>
<b>HGB :</b>	<b>9.5</b>	<b>g/dl</b>	<b>13.0 - 18.0</b>
<b>HCT :</b>	<b>31</b>	<b>%</b>	<b>40 - 54</b>
<b>MCV :</b>	<b>84</b>	<b>fl</b>	<b>76 - 96</b>
<b>MCH :</b>	<b>25.3</b>	<b>pg</b>	<b>27.0 - 32.0</b>
<b>MCHC :</b>	<b>30.4</b>	<b>g/dl</b>	<b>30.0 - 35.0</b>
<b>PLT :</b>	<b>494</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>150 - 450</b>
<b>ERITROBLASTI :</b>	<b>0.00</b>	<b>%</b>	
<b>NEUTROFILI :</b>	<b>8.96</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>2.00 - 7.50</b>
<b>LINFOCITI :</b>	<b>0.65</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>1.50 - 5.00</b>
<b>MONOCITI :</b>	<b>0.91</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>0.20 - 1.00</b>
<b>EOSINOFILI:</b>	<b>1.74</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>0.04 - 0.40</b>
<b>BASOFILI :</b>	<b>0.07</b>	<b>x10<sup>3</sup>/μl</b>	<b>0.01 - 0.10</b>
<b>Neutrofilì :</b>	<b>72.60</b>	<b>%</b>	
<b>Linfociti :</b>	<b>5.30</b>	<b>%</b>	
<b>Monociti :</b>	<b>7.40</b>	<b>%</b>	
<b>Eosinofili :</b>	<b>14.10</b>	<b>%</b>	
<b>Basofili :</b>	<b>0.60</b>	<b>%</b>	

# Caso clinico

Segue approfondimento diagnostico (Ottobre 2017):

- ❖ RSO: **POSITIVO**
- ❖ EGDS: negativa per reperti patologici
- ❖ Visita ginecologica: negativa
- ❖ **Colonscopia** (30.10.2017): Esame condotto fino a 60 cm dal m.a., verosimilmente flessura splenica, dove si reperta neoformazione a “manicotto stenosante”. Nulla da segnalare a carico dei restanti tratti esplorati. Eseguite biopsie. Conclusioni: **QUADRO ENDOSCOPICO COME DA NEOFORMAZIONE DELLA FLESSURA SPLENICA.**

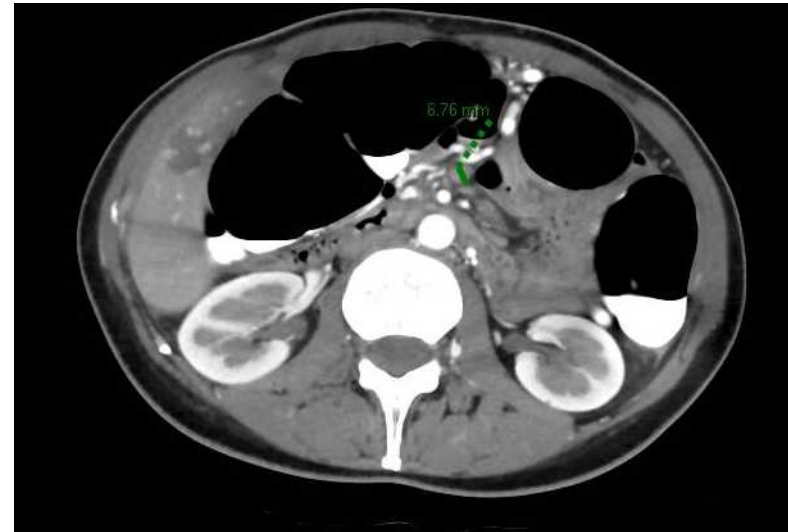
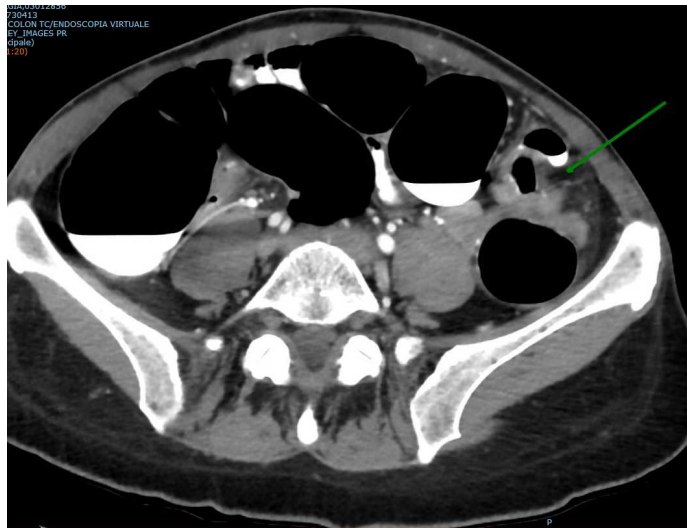


**El: Adenocarcinoma infiltrante.**

# Caso clinico

Preso in carico del PDTA delle patologie gastroenteriche:

Caso discusso in sede multidisciplinare: indicazione a intervento chirurgico, previa stadiazione pre-intervento.

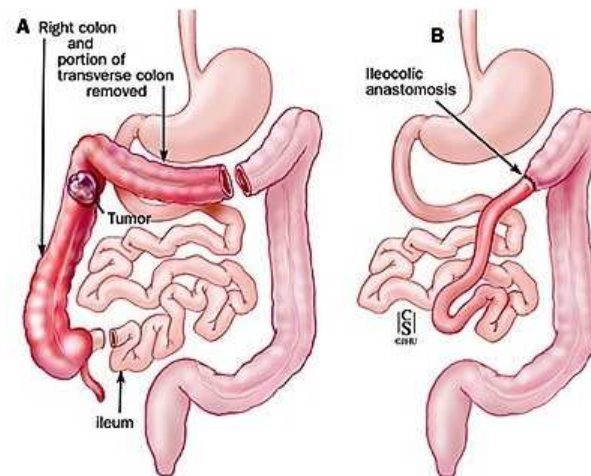


07 Novembre 2017: **TC T/A mdc + Colon TC/Endoscopia virtuale:** "A livello del terzo medio del colon trasverso (marcatamente ptosico) si evidenzia il noto ispessimento tissutale ipervascolarizzato con aspetto a "manicotto" (con estensione di circa 2,9 cm ), si associa aspetto lievemente disomogeneo del tessuto lasso locoregionale in presenza di piccolo linfonodo del diametro massimo in asse corto di 4 mm. Presenti alcune micronodularità polmonari bilaterali, la maggiore subpleurica con alone di ground-glass periferico, del diametro massimo di circa 3 mm al segmento superiore del lobo inferiore destro. Tali reperti di significato TC attualmente aspecifico risultano meritevoli di follow-up in relazione alla patologia di base." Assenti secondarismi a distanza.

# Caso clinico

13- 21 Novembre 2017: Ricovero c/o UO Chirurgia 1 per **intervento laparoscopico di “Emicolectomia destra allargata al trasverso, anastomosi ileo-colica L-L meccanica videoassistita”** (14.11.2017).  
Decorso post operatorio regolare.

13.11.2017: CEA: 6 ng/ml



**Esame istologico** (10.01.2017): **Adenocarcinoma colico moderatamente differenziato, infiltrante** la tonaca muscolare propria a tutto spessore e la sottosierosa, con carcinosi angio-linfatica; metastasi in quindici dei venticinque linfonodi repertati. Margini di resezione esenti da infiltrazione neoplastica. Assenza di metastasi nel linfonodo marginale inviato.

**pT3-pN2b(15/26)M0**. Stadio IIIC. GRADO DI DUKES: C.

# Caso clinico

11 Gennaio 2018: CEA: 2 ng/ml

18 Gennaio 2018 Paziente candidata a **trattamento chemioterapico adiuvante secondo schema XELOX** (Oxaliplatino + Capecitabina).

DPYD:



## RISULTATI TIPIZZAZIONE GENETICA

GENE DPYD (DPYD-2A / DPYD-13 / DPYD)\*: 6/6

Assetto omozigote wild-type; attività enzimatica normale; livello di tossicità moderata;

GENE UGT1A1\*: 7/7

Assetto omozigote mutato; attività enzimatica inibita; livello di tossicità forte;

Alla TC intermedia del 30.04.2018: Non evidenza di malattia. Comparsa di falda di versamento nello scavo pelvico dello spessore max di circa 25 mm (reattivo?). Utero di aspetto globoso. Invariate le bilaterali micronodularità polmonari di aspetto TC attualmente aspecifico.

- Maggio 2018 Visita ginecologica: nella norma.

- 23.05.18 Mammografia negativa.

- 06.06.2018 CEA: 2.2 ng/ml

- 05.07.18 Eco addome: negativa, formazione angiomatosa di circa 2 cm al VI segmento epatico.

# Caso clinico

24 Luglio 2018: **Termina il trattamento adiuvante.** Somministrati 8 cicli, ultimi 3 cicli con la sola Capecitabina per tossicità.

→ **Tossicità** sviluppate nel corso del trattamento: Piastrinopenia G3, Neutropenia G2, Neurotossicità (Acroparestesie G1), Gastroenterica (Nausea G2, responsiva al Plasil per os ).

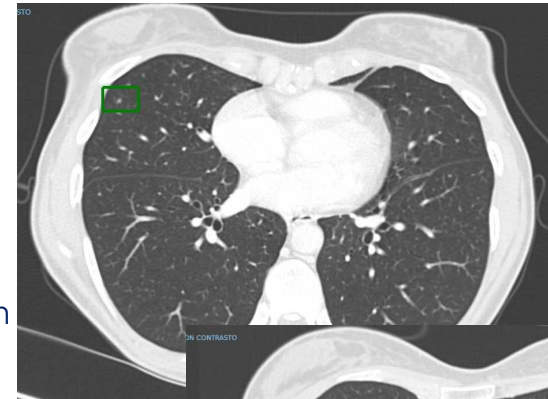
17 Agosto 2018: TC Torace/Addome mdc di rivalutazione al termine del trattamento adiuvante: Non evidenza di malattia.

**La Paziente inizia il programma di Follow- Up.**



30 Novembre 2018: Visita ambulatoriale. La Paziente porta in visione:

- Esami ematochimici e CEA, nella norma.
- Colonscopia: Negativa
- TC Torace/Addome mdc: A livello polmonare si apprezza comparsa di aspetto micronodulare di 3 millimetri nel lobo medio. Morfodimensionalmente immoificate le restanti, note bilaterali sparse micronodularità alcune a carattere semisolido. Invariati i multipli linfonodi nel ventaglio mesenteriale, con asse corto di 4 mm e la linfogranulia retroperitoneale. Invariata anche la quota fluida nel Douglas. Restante obiettività invariata e nella norma.

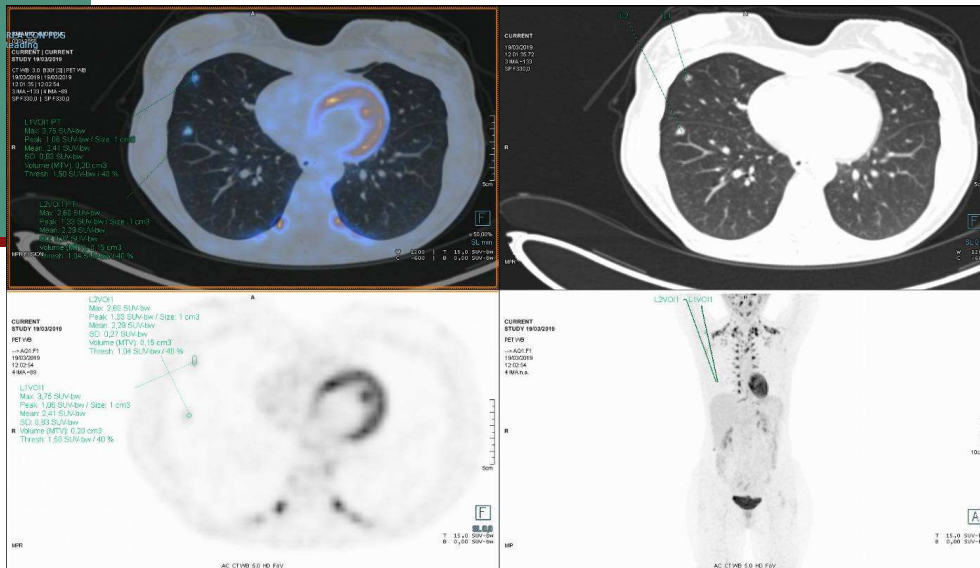


**INDICAZIONE A RIPETERE TC PER FINE FEBBRAIO-INIZIO MARZO 2019**

# Caso clinico

01 Marzo 2019: **TC Torace/Addome mdc:** In ambito toracico comparsa di multiple nodularità sia d'aspetto solido che subsolido a carico dei entrambi i campi polmonari, le maggiori delle quali si trovano a carico del segmento mediale del LM ( 7 mm), segmento anteriore del LID (8mm), del segmento posteriore del LID di circa 9mm. Pressoché invariati i multipli linfonodi nel ventaglio mesenteriale, con asse corto di 4 mm. Incremento dimensionale di alcuni linfonodi in sede retroperitoneale. Permangono tracce fluide in piccolo bacino. Non recidive locoregionale di malattia in esiti di emicolectomia destra.

08 Marzo 2019: **Caso discusso in sede multidisciplinare c/o PDTA delle patologie gastroenteriche:** indicazione ad approfondimento diagnostico con **PET FDG**, poi Paziente da candidare a I linea di chemioterapia. Richieste analisi mutazionali.



19 Marzo 2019: **PET FDG:** Tre aree di focale captazione in corrispondenza, rispettivamente, dei segmenti anteriore (SUVmax 3.8) e posteriore (SUVmax 1.8) del lobo inferiore di destra nonché del lobo medio (SUVmax 2.6). Tali reperti appaiono compatibili con localizzazioni secondarie. Dubbia captazione a livello del segmento anteriore del lobo inferiore di sinistra (SUV max 1.8).



# Caso clinico

## DIAGNOSI BIOMOLECOLARE

ESPRESSIONE PROTEINA MLH1  
RISULTATO ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA: presente  
(CLONE M1)  
ESPRESSIONE PROTEINA MSH2  
RISULTATO ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA: presente  
(CLONE G219-1129)  
ESPRESSIONE PROTEINA MSH6  
RISULTATO ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA: presente  
(CLONE 44)  
ESPRESSIONE PROTEINA PMS2  
RISULTATO ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA: presente  
(CLONE EPR3947)

INSTABILITA' DEI MICROSATELLITI  
RISULTATO ANALISI PCR: assente (MSS)  
(BAT25, BAT26, NR21, NR22, NR24)

## DIAGNOSI BIOMOLECOLARE

ANALISI MOLECOLARE PER LA RICERCA DI MUTAZIONE DEL GENE KRAS E DEL GENE BRAF

Indagine eseguita mediante:

- Estrazione di DNA da tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina, dopo microdissezione (cellularità neoplastica dell'area selezionata 70%)
- Amplificazione con reazione di PCR e sequenziamento diretto dell'esone 2 del gene KRAS
- Amplificazione con reazione di PCR e sequenziamento diretto dell'esone 15 del gene BRAF

## RISULTATO

MUTAZIONE ESONE 2 DEL GENE KRAS: presente  
Riscontrata mutazione Gly13Asp (G13D)

MUTAZIONE ESONE 15 DEL GENE BRAF: assente

04 Aprile 2019: Visita oncologica: Alla luce delle biotecnologie (KRAS mutato, BRAF WT, MSS), dello stadio di malattia (stadio IV) e dei precedenti trattamenti, si candida la paziente a trattamento chemioterapico di **I linea secondo schema FOLFIRI + Bevacizumab**, previo posizionamento di catetere venoso centrale tunnellizzato tipo port- a- cath (11.04.19).

10.04.2019 CEA: 2.3 ng/ml

15 Aprile 2019: I ciclo di chemioterapia, con Irinotecano somministrato al 50% della dose (per UGT1 omozigote mutato).

Dalla seconda somministrazione prescritto FOLFIRI al 75% della dose.

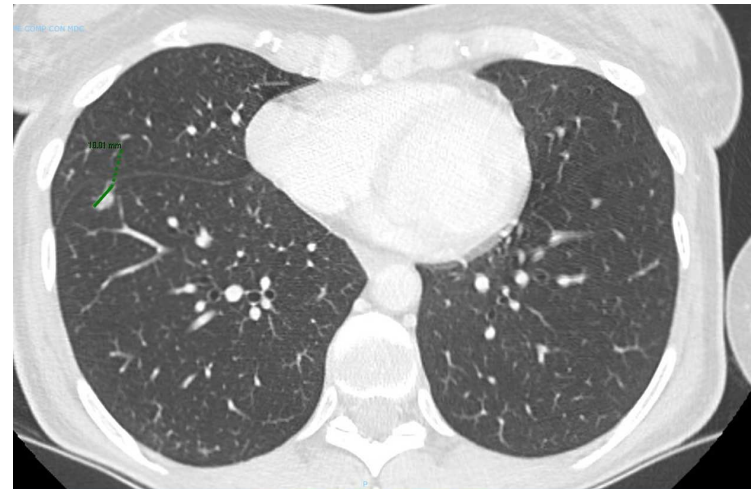
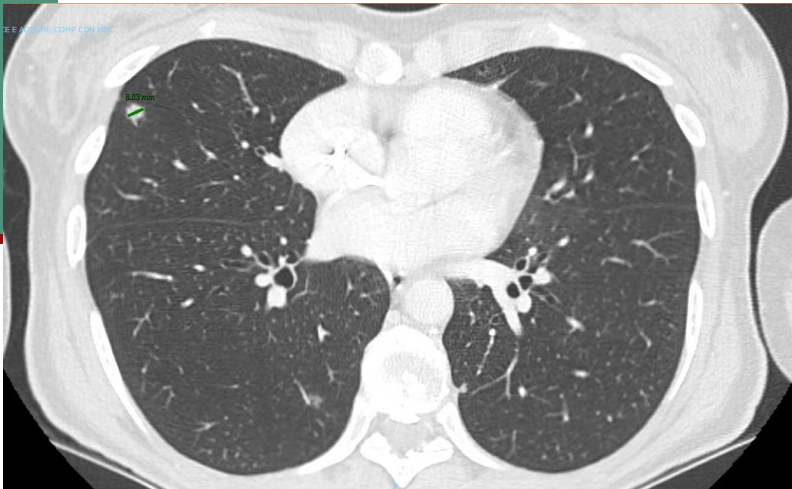
Tossicità riportate in corso di trattamento chemioterapico: Neutropenia G3, Alopecia G2, Nausea G2, Stomatite G1, Acroparestesie G1

# Caso clinico

30 Agosto 2019: Dopo 4 cicli di FOLFIRI/ Bevacizumab, Paziente sottoposta a:

**TC Encefalo/Collo/Torace/Addome mdc di ristadiazione:** Sostanzialmente invariati per numero e dimensioni i noduli solidi polmonari da riferire a secondarismi che tuttavia attualmente presentano una riduzione della densità con margini irregolari, i maggiori rispettivamente nel segmento laterale del lobo medio (circa 6 mm) che attualmente presenta piccola escavazione centrale, e nel segmento basale-anteriore del lobo inferiore destro (circa 10 mm); tale reperto potrebbe essere da correlare a risposta alla terapia. Noti esiti di emicolectomia destra con anastomosi ileo-colica, in assenza di ispessimenti tissutali da riferire a recidiva locoregionale della malattia di base.

Invariata la restante obiettività toraco-addominale e scheletrica.



La Paziente continua pertanto con il trattamento in atto, TC da programmare dopo ulteriori 4 cicli di chemioterapia.

# Cancro del Colon

## Epidemiologia

COLON E RETTO	
<b>Incidenza</b>	Sono stimate circa 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.
<b>Mortalità</b>	Nel 2015 sono stati osservati 18.935 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 53% negli uomini.
<b>Sopravvivenza a 5 anni</b>	La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord.
<b>Sopravvivenza a 10 anni</b>	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.
<b>Fattori di rischio</b>	Si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da: consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati da: consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch.

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia  
pinto.carmine@ausl.re.it

## Frequenza

---

- **Forme sporadiche (65-85%)** → la maggior parte dei tumori del colon-retto. In genetica oncologica quando si parla di "sporadico" ci si riferisce a un'origine genetica non individuabile in quanto a bassa penetranza.
- **Forme familiari (10-30%)** → è presente un'aggregazione di casi all'interno della famiglia non correlata ad una lesione genetica identificabile della linea germinale. Questo incrementa il rischio in maniera moderata ed implica un atteggiamento di sorveglianza più attivo. La familiarità può essere dovuta a fattori genetici o anche a fattori ambientali.
- **Forme ereditarie poliposiche (poliposi adenomatosa familiare) (1%)** →  
il polipo va incontro a degenerazione neoplastica
- **Forme ereditarie non poliposiche (5%)**

## Storia naturale della neoplasia:

**Bert Vogelstein** (premio Nobel) circa 20 anni fa sviluppa un modello che ricostruisce la storia naturale del tumore del colon-retto, nella quale è possibile individuare delle lesioni che precedono la neoplasia vera e propria:

**Polipo** → **polipo adenomatoso** → **polipo adenomatoso con displasia** → **Neoplasia**.

Tale evoluzione patologica è sostenuta da alterazioni genetiche.

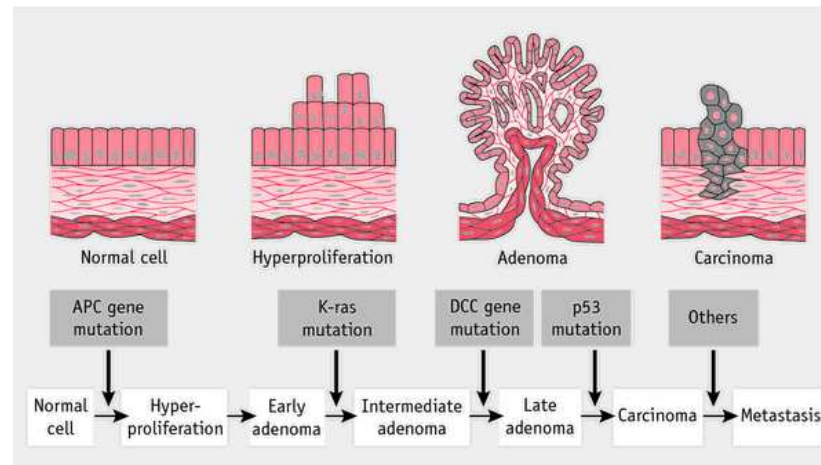
Per esempio, nella mucosa apparentemente normale (fase più precoce del processo cancerogenetico) è possibile ritrovare lesioni in  $\beta$ -catenina o APC, particolare gene correlato all'insorgenza della poliposi adenomatosa familiare (FAP).

Nell'early adenoma (lesione ancora precoce) sono state documentate alterazioni in KRAS e BRAF.

Nel late adenoma sono presenti alterazioni di SMAD4 o di TGF- $\beta$ RII.

Nella fase di carcinoma conclamato la mutazione più frequente è quella di Tp53.

Quindi ad un'alterazione morfologica corrisponde grossolanamente una lesione genetica.



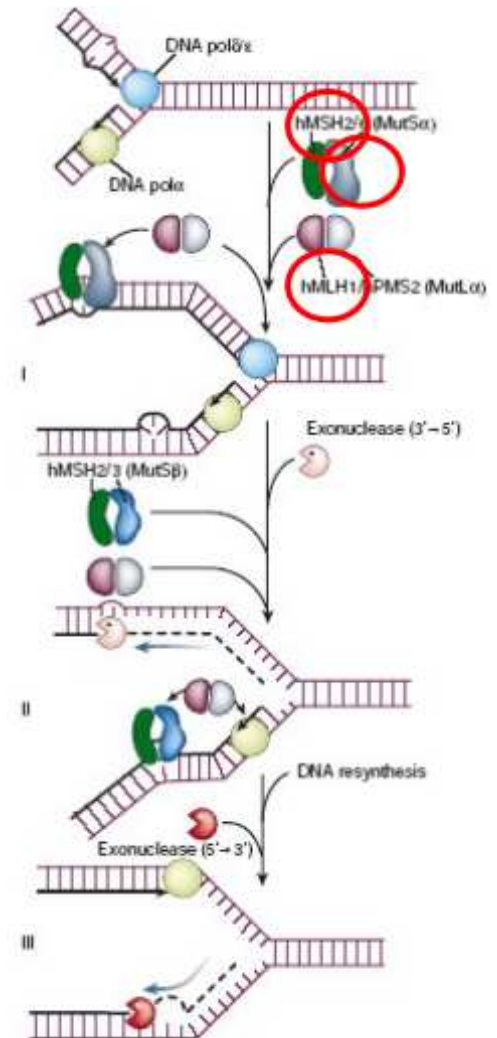
Il modello di Vogelstein è di estremo interesse perché è il primo modello dimostrato in clinica della cosiddetta multistep carcinogenesis.

## Storia naturale della neoplasia:

Il secondo percorso patogenetico più frequente nell'insorgenza del cancro del colon è **un'alterazione nella funzionalità dei geni del Mismatch Repair (MMR)**, importante sistema di riparazione degli appaiamenti errati del DNA. Quando questi geni non funzionano (ad esempio a causa di una mutazione inattivante) gli errori generati spontaneamente durante la replicazione del DNA non vengono corretti e questo espone le cellule all'accumulo di mutazioni somatiche che facilitano lo sviluppo di tumori in vari organi.

Una conseguenza dell'**inattivazione del MMR** è l'**instabilità dei microsatelliti (MSI)**, corte sequenze di DNA ripetute da 15 a 30 volte e disperse nel genoma umano, che, proprio per la loro natura, sono maggiormente esposti a variazioni della loro lunghezza durante la replicazione; il mancato funzionamento del sistema di riparazione MMR impedisce la correzione di questi errori favorendo l'instabilità delle sequenze microsatellite.

Pertanto, l'instabilità dei microsatelliti può essere considerata come un "marcatore" del mancato funzionamento del sistema di riparazione MMR.



## Sindromi di predisposizioni ereditaria

Presente in 1 paziente su 20.

La prevalenza di SPE- CCR associate a mutazioni è di circa il 5 -6 %

La **S. di Lynch (HNPCC**, cancro non poliposico familiare del colon) è la forma più frequente (3%) tra le SPE-CCR. E' una sindrome ereditaria autosomica dominante, che predispone all'insorgenza del CRC in età più precoce rispetto alla popolazione generale, legata ad un'**alterazione dei geni del mismatch repair (hMSH2, hMLH1, hPMS1 e hPMS2)**. Si caratterizza per pochi adenomi in genere villosi, situati nel 70% dei casi a livello della flessura splenica, che cancerizzano precocemente. La forma Lynch 2 si presenta con interessamento di altri organi, dei quali l'endometrio rappresenta la neoplasia più frequente. I soggetti con una penetranza importante a livello familiare, anche senza essere inseribili in una delle malattie geneticamente determinate, e apparentemente sani, necessitano di un approccio di screening individualizzato.

Tabella 1. Spettro di neoplasie associate alla Sindrome di Lynch (2-5)

Organo	Rischio nell'arco della vita (%)	Età mediana di insorgenza (aa)
Colon	30-70	27-66
Endometrio	14-71	48-54
Ovaio	3-22	42-54
Pelvi renale-uretere	1-25	52-57
Pancreas	2-18	51-56
Stomaco	1-13	49-55
Prostata	6-30	59-60
Encefalo	1-4	50-55
Cute (neoplasie sebacee)	9	51-54
Piccolo intestino	1-12	46-51

## Sindromi di predisposizioni ereditaria

**Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CCR**

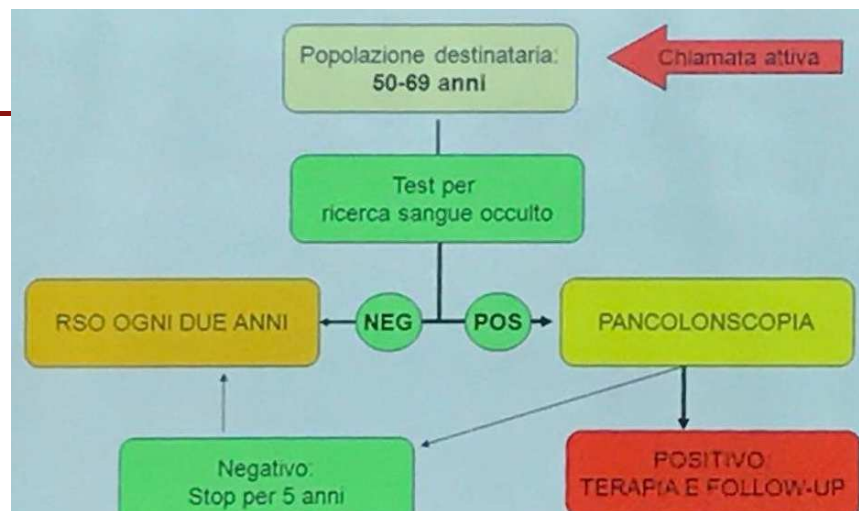
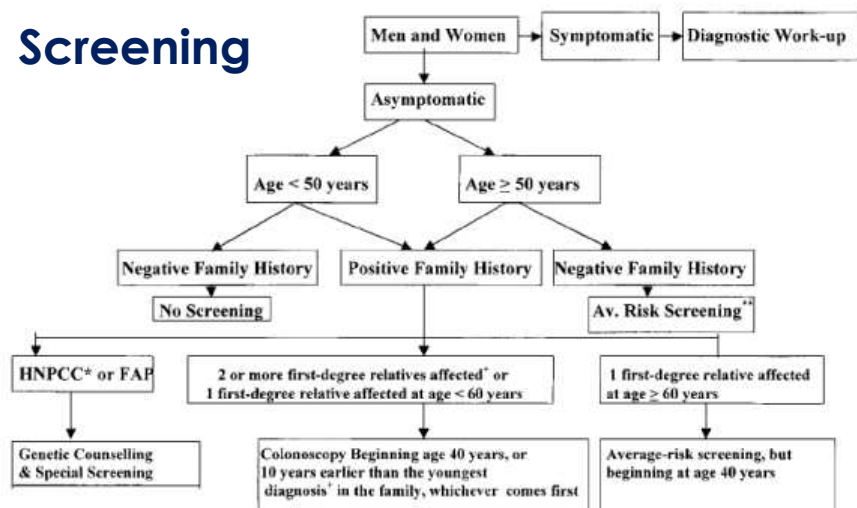
Tumore	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, , adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn</li><li>- Cancro del colon destro</li><li>- MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l'oncologo lo chieda come test predittivo di risposta a terapia. In caso di mutazione di BRAF V600 la s.di Lynch è esclusa- vedi test interpretabili).</li></ul>
Paziente	<ul style="list-style-type: none"><li>- Età giovane (&lt; 50 anni)</li><li>- Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente</li><li>- Polipi associati al CCR</li></ul>
Famiglia	<ul style="list-style-type: none"><li>- Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado</li><li>- Almeno un caso giovane (&lt; 50 anni)</li><li>- Sindrome già nota in famiglia</li></ul>



# Sindromi di predisposizioni ereditaria

- **Poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sua forma attenuata (A-FAP)** → malattia autosomica dominante con penetranza al 90%, che porta allo sviluppo di centinaia o migliaia di polipi adenomatosi nel colon-retto. I polipi cominciano a svilupparsi alla pubertà. Causata dalla **mutazione del gene APC**. La proteina prodotta dal gene APC è responsabile della migrazione e adesione cellulare; inoltre si lega alla beta catenina a formare con la E caderina un complesso implicato nella adesione cellulare. Se la beta catenina non si lega alla E caderina si comporta da oncogene legando un complesso denominato Tcf-Lef e attivando una serie di oncogeni che stimolano la proliferazione cellulare e inibiscono l'apoptosi. Il legame Beta Catenina –APC indirizza la beta catenina verso la degradazione e ne impedisce il legame con Tcf-Lef.  
La probabilità di evoluzione in carcinoma è vicina al 100%, è consigliata la chirurgia profilattica (prima che vi sia evidenza clinica di tumore maligno) con asportazione chirurgica di tutto il colon. La colectomia totale si programma in genere dopo i 20 anni.
- **Poliposi associata a mutazioni del gene MUTYH (MAP)** → malattia autosomica recessiva, causata da una **mutazione** su entrambi gli alleli del **gene MutYH**. La MAP determina una forma di poliposi attenuata (10-90 polipi) rispetto alla FAP; il rischio di carcinoma del colon retto non è ben quantificabile, ma è molto elevato anche se la trasformazione maligna non è sicura come nel caso della FAP. La chirurgia profilattica non è lo standard per tutti i pazienti con MAP e deve essere considerata caso per caso.
- **S. Di Peutz Jeghers** → malattia ereditaria autosomica dominante, dovuta a una **mutazione del gene STK1/LKB1**, caratterizzata da pigmentazione mucocutanea, da poliposi gastrointestinale (i polipi sono amartomi, non adenomi); si correla a un aumentato rischio di neoplasie maligne.
- **Juvenile Polyposis Syndrome** → malattia ereditaria autosomica dominante, dovuta a una **mutazione del gene SMAD4 o BMPR1A**, caratterizzata dallo sviluppo di polipi di tipo amartomi.
- **S. di Gardner** → malattia a trasmissione autosomica dominante; **gene responsabile cromosoma 5q21**  
Rischio di degenerazione neoplastica pari al 100%. Manifestazioni associate; osteomi multipli, cisti dermoidi, tumori desmoidi, anomalie della dentizione, ipertrofia epitelio pigmentato della retina.
- **S. di Turcot** → malattia a trasmissione autosomica recessiva; Rischio di degenerazione neoplastica molto alta. Manifestazioni associate: tumori del SNC (soprattutto glioblastomi).

## Screening

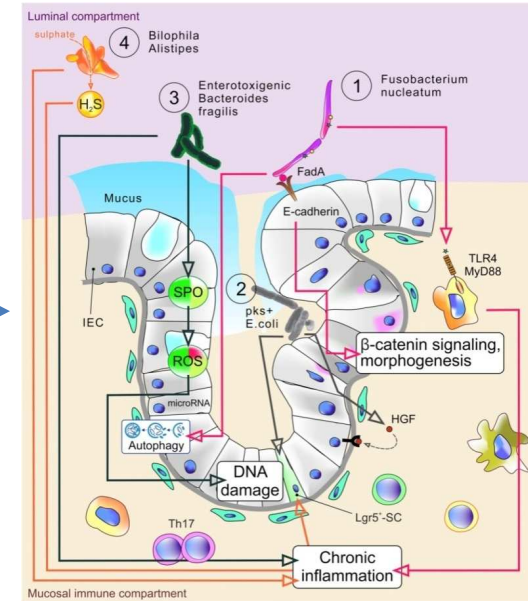
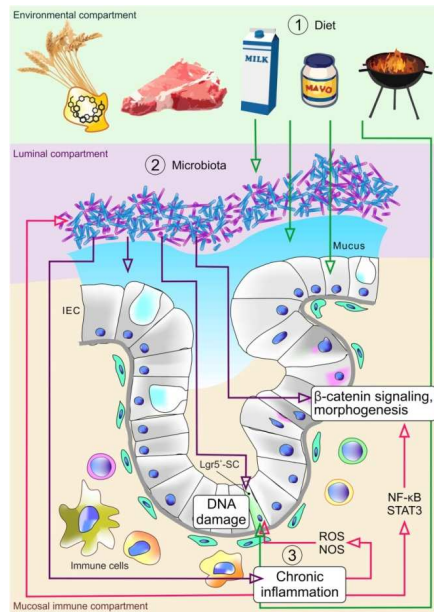
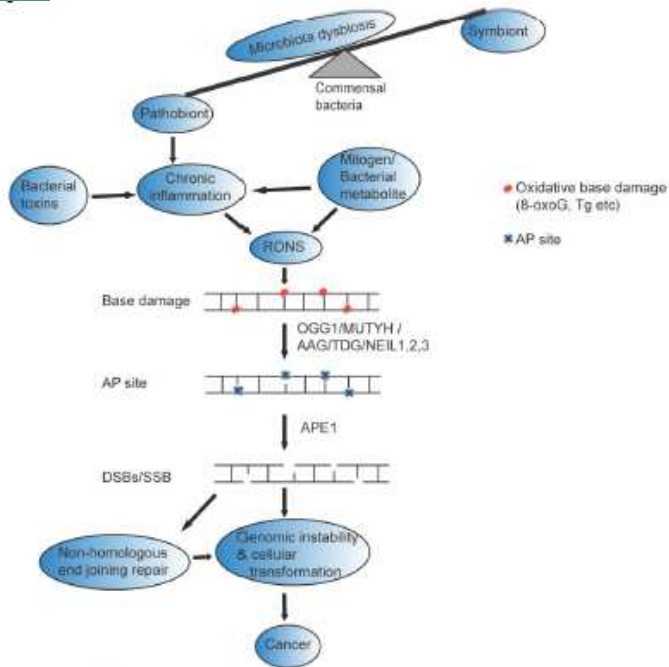


L'Associazione Americana di Gastroenterologia raccomanda di iniziare lo screening all'età di 50 anni per la popolazione senza fattori di rischio familiare (cioè, per coloro senza una familiarità di neoplasia del colon-retto).

### Quando presenti fattori di rischio:

- 1 parente di I grado con CCR in età <60 anni, oppure almeno 2 parenti di I grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dall'età di diagnosi) → dai 40 anni oppure 10 anni prima dell'età del parente più giovane affetto dal CCR e la strategia di screening preferita è la **colonscopia, ripetuta ogni 5 anni**.
- 1 parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età maggiore o uguale a 60 anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR → dai 45 anni : **colonscopia ogni 10 anni, SOF ogni 1-2 anni, rettosigmoidoscopia ogni 5 anni**.
- 1 parente di secondo grado o 1 parente di terzo grado con CCR (familiarità debole) → il rischio è equiparato a quello della popolazione generale e pertanto le strategie di screening sono uguali: a partire dai 50 anni **SOF ogni 1-2 anni, rettosigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni**.
- NB: Anche quando sono presenti dei polipi è necessario personalizzare lo screening post-polipectomia, per esempio :
  - BASSO RISCHIO: 1-2 polipi adenomatosi <1cm → **colonscopia ogni 5-10 anni**,
  - RISCHIO INTERMEDIO: da 3 a 10 piccoli adenomi o almeno un adenoma >1cm → **colonscopia ogni 5 anni**
  - ALTO RISCHIO: più di 10 piccoli polipi adenomatosi o almeno 3 adenomi superiori ad 1 cm → **colonscopia ogni 3 anni**.

# Cancro del Colon & Microbiota



**Figure 1. Possible mechanism of gut microbial impact on genomic instability and Cancer :** Many factors including antibiotic use, psychological and physical stress, radiation, and dietary changes can change beneficial members of the gastrointestinal flora (symbiont) and cause disequilibrium of the normal function of (microbiota dysbiosis). The altered bacterial community (pathobiont) in gastrointestinal tract likely release bacterial toxin and /mitogen /bacterial metabolite directly to induce reactive oxygen and nitrogen species (RONS) or indirectly induce chronic inflammation that could result in base damage (represented as red circle). The base damage could be removed by OGG1/MUTYH/TDG/AAG/NEIL1, 2,3, resulting in the formation of AP sites (represented by blue cross mark). AP sites are clustered in close proximity on the opposite strands of the DNA, and processed with AP lyase activity that cleaves the 3' side of AP sites [22] or with APE1 that cleaves the phosphate backbone and generate DSBs that eventually leads to genomic instability and cancer. Furthermore, if DSBs repaired by non-homologous and joining likely trigger genomic instability, cellular transformation and cancer.

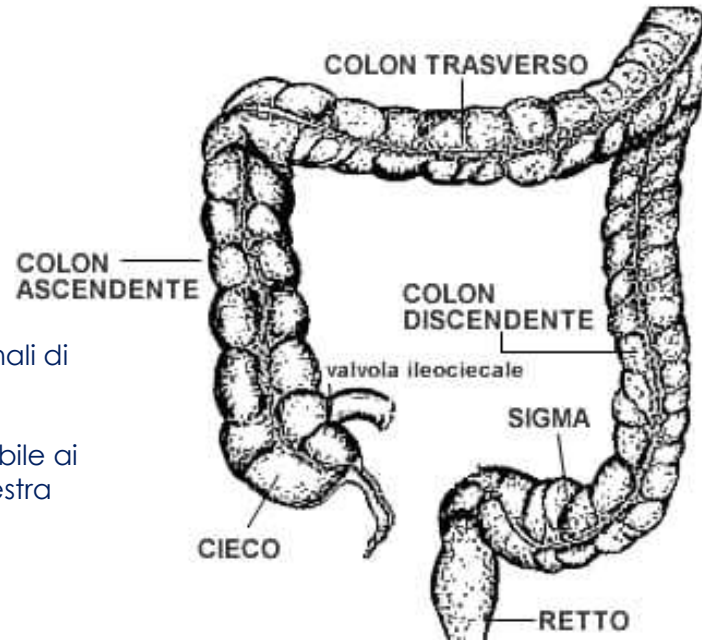
Debolina et. Al, 2016; 7(11): 1421-1430. doi: 10.7150/jca.15480

Cancer Cell 2018 33, 954-964DOI: (10.1016/j.ccell.2018.03.004

# Clinica

## COLON ASCENDENTE:

- Stillicidio ematico
- Anemia
- Astenia
- Dispnea
- Calo ponderale
- Algia ai quadranti addominali di destra
- Apprezzabile massa palpabile ai quadranti addominali di destra
- Alterazioni dell'alvo
- Meteorismo



### Interessamento peritoneale:

- Carcinosi peritoneale

### Interessamento ovarico:

- S. di Krukenberg

### COMPLICANZE:

- Occlusione
- Emorragia
- Perforazione

## COLON DISCENDENTE/SIGMA/RETTO:

- Sanguinamento massivo
- Anemia
- Calo ponderale
- Astenia
- Dispnea
- Algia ai quadranti addominali di sinistra
- Apprezzabile massa palpabile ai quadranti addominali di sinistra
- Alvo alterno
- Feci nastriformi
- Senso di corpo estraneo a livello rettale.
- Tenesmo rettale

## Diagnosi differenziale:

- MICI (M. di Crohn, rettocolite ulcerosa)
- Diverticolosi/ Diverticolite
- Emorroidi
- Ischemia intestinale
- Appendicite
- Endometriosi
- Peritonite
- Tubercolosi intestinale
- Sindrome dell'intestino irritabile

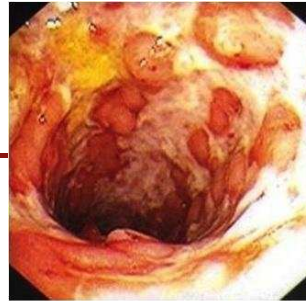
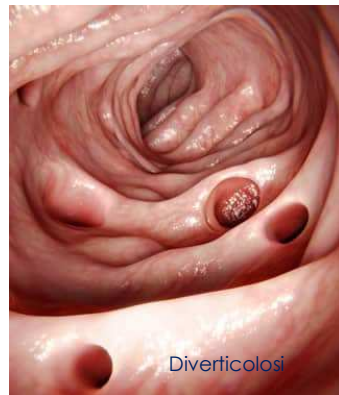
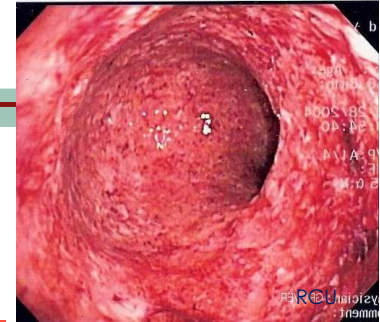


Immagine endoscopica di Crohn



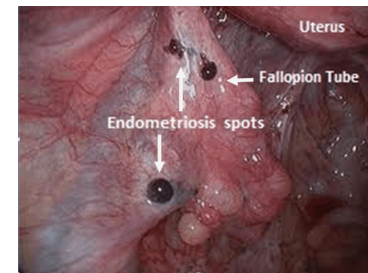
Diverticolosi



Adenocarcinoma colico



Colite ischemica



## Diagnosi:

- Esame obiettivo
- Esplorazione rettale

### ➤ Pancolonscopia

In alternativa alla pancolonscopia si può impiegare la rettosigmoidoscopia (sensibilità e specificità simili alla pancolonscopia nei primi 60 cm, ma minore rischio di perforazione), associata alla colonscopia virtuale o al clisma con doppio contrasto.

#### Per il parametro M:

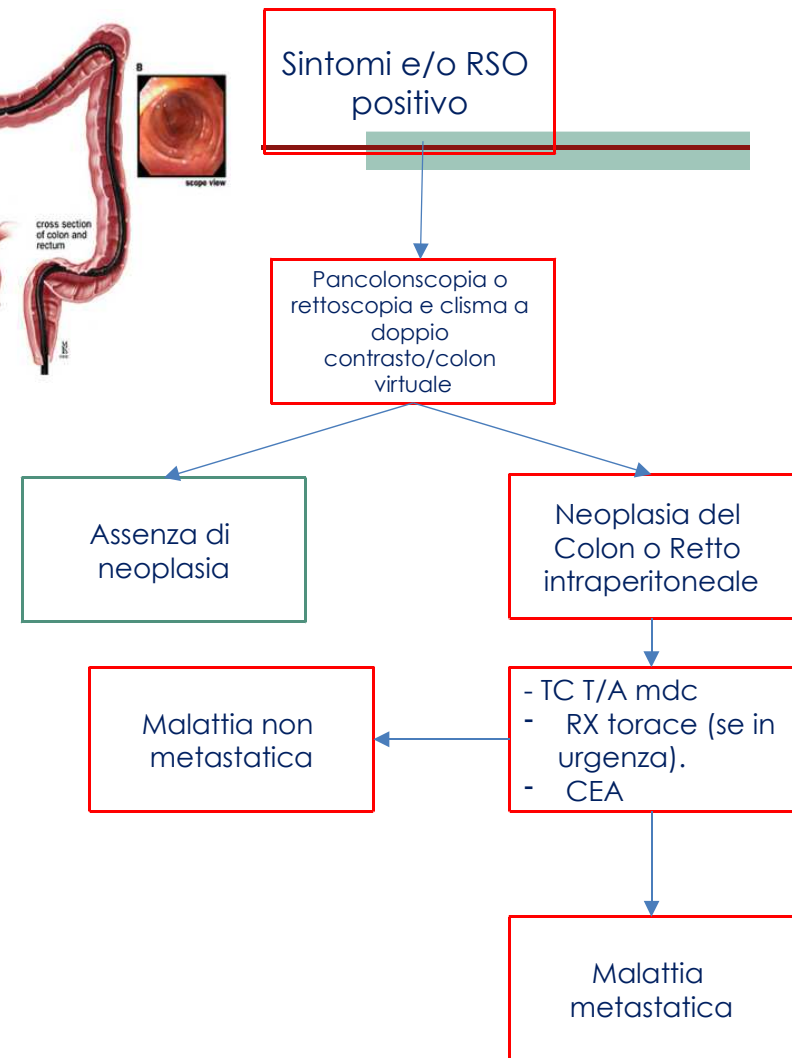
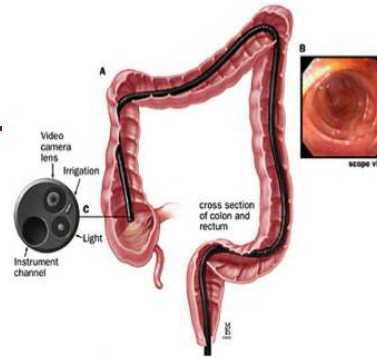
##### ➤ TC Torace/Addome con mezzo di contrasto.

Se controindicazioni ad esecuzione di TC RX torace per esclusione secondarismi polmonari, CEUS o RM addome per esclusione metastasi epatiche.

NB: Non vi è indicazione all'uso routinario di scintigrafia ossea e PET FDG.

La **PET FDG** può essere considerata in caso di metastasi valutabili per resezione chirurgica.

- Determinazione del **CEA** (ruolo prognostico + monitoraggio in FU)



# Anatomia patologica

## Macroscopica:

---

### **Forma vegetante:** \*più frequente nel colon dx

Neoformazione che protrude nel lume intestinale a superficie irregolare

### **Forma ulcerata:**

Ulcerazione maligna con fondo sanioso e margini sollevati, irregolari, eversi; circolare od ovoidale

### **Forma anulare o stenosante:**

Estesa a tutta o a parte della circonferenza intestinale; determina un restringimento del lume; superficie irregolare e con tendenza ulcerativa

### **Forma infiltrante:** \*più frequente nel colon sin

Ulcerazione centrale e diffuso ispessimento della parete; evoluzione di una forma ulcerata o vegetante

# Anatomia patologica

## Microscopica:

---

### **Tumori epiteliali:**

Adenocarcinoma, Adenocarcinoma mucinoso, Adenocarcinoma con cellule ad anello con castone, Carcinoma squamoso, Carcinoma adenosquamoso, Carcinoma indifferenziato

### **Tumori non epiteliali:**

Leiomiosarcoma, altri

### **Carcinoidi**

Cellule argentaffine, non argentaffine, composito

### **Neoplasie del sistema ematopoietico**

### **Neoplasie non classificabili**



### **CLASSIFICAZIONE DI DUKES (1932):**

**STADIO A:**

Tumore limitato alla parete colica

**STADIO B:**

Tumore che invade i tessuti perirettali, ma non i linfonodi regionali

**STADIO C:**

Metastasi ai linfonodi regionali

**STADIO D:**

Metastasi a distanza

## Stadiazione

---

### **CLASSIFICAZIONE DI DUKES modificata ASTLER- COLLER**

**A:** Tumore limitato alla mucosa

**B1:** limitato alla muscolaris mucosae

**B2:** oltrepassa la muscolaris mucosae e coinvolge la sottomucosa

**C1:** come B1 con metastasi ai linfonodi regionali

**C2:** come B2 con metastasi ai linfonodi regionali

**D:** Metastasi a distanza (per contiguità e/o via ematogena)

# Stadiazione

## Classificazione TNM-UICC 2009

CLASSE	DESCRIZIONE
<b>TX</b>	Tumore primitivo non definibile
<b>T0</b>	Tumore primitivo non evidenziabile
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
<b>T1</b>	Tumore che invade la sottomucosa
<b>T2</b>	Tumore che invade la muscolare propria
<b>T3</b>	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
<b>T4</b>	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
<b>T4a</b>	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
<b>T4b</b>	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture
<b>NX</b>	Linfonodi regionali non valutabili
<b>N0</b>	Non metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
<b>N1a</b>	Metastasi in 1 linfonodo
<b>N1b</b>	Metastasi in 2-3 linfonodi
<b>N1c</b>	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
<b>N2</b>	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
<b>N2a</b>	Metastasi in 4-6 linfonodi

CLASSE	DESCRIZIONE
<b>N2b</b>	Metastasi in 7 o più linfonodi
<b>MX</b>	Metastasi a distanza non accertabili
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Metastasi a distanza
<b>M1a</b>	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
<b>M1b</b>	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

## Suddivisione in stadi

STADIO	DESCRIZIONE
<b>Stadio 0</b>	Tis N0M0
<b>Stadio I</b>	T1N0M0
	T2N0M0
<b>Stadio IIa</b>	T3N0M0
<b>Stadio IIb</b>	T4aN0M0
<b>Stadio IIc</b>	T4bN0M0
<b>Stadio IIIa</b>	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
	T3, T4a, N1a-c, M0
<b>Stadio IIIb</b>	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
<b>Stadio IIIc</b>	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
<b>Stadio IVa</b>	Ogni T, ogni N, M1a

# Chirurgia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>Alta*</b>	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	<b>Positiva debole</b>
<b>Bassa</b>	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia colorettales. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia.	<b>Positiva debole</b>
<b>Moderata</b>	In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP.	<b>Positiva debole</b>
<b>Alta</b>	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione, attiva anche su germi anaerobi o di associazione di amminoglicosidico e metronidazolo, somministrati in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione intraoperatoria.	<b>Positiva debole</b>
<b>Alta*</b>	Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia.	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta</b>	E' raccomandato che le neoplasie colorettales siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta</b>	Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine.	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta</b>	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale fino all'origine del peduncolo vascolare primario.	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta*</b>	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dalla assenza di residui evidenti macroscopicamente sia dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).	<b>Positiva forte</b>

## Chirurgia:

---

- **Stadio 0** : escissione locale o semplice polipectomia con margini indenni o resezione del colon per lesioni più ampie
- **Stadio I** : resezione chirurgica ampia, anastomosi e buon campionamento linfonodale.
- **Stadio II:** resezione chirurgica ampia e anastomosi  
→ Se presenti fattori prognostici sfavorevoli, quali ad esempio l'interessamento del peritoneo o un grading elevato, si può prendere in considerazione una terapia adiuvante praticata dopo l'intervento chirurgico
- **Stadio III:** resezione chirurgia e anastomosi  
→ A seguire chemioterapia adiuvante.
- **Stadio IV:**
  - resezione chirurgica/anastomosi o bypass della lesione ostruttiva in casi selezionati
  - resezione chirurgica di metastasi isolate
  - chemioterapia
  - sperimentazione clinica di nuovi farmaci

# Biologia Molecolare & Pratica Clinica

---

Nella **malattia limitata** (Stadio II e III):

- La caratterizzazione molecolare non viene effettuata in forma routinaria, sebbene essa potrebbe fornire alcune informazioni utile sulla prognosi.
- La presenza di MSI è associata ad una prognosi migliore della malattia. La sua determinazione potrebbe essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi favorevole di questi pazienti.
- La presenza della mutazione BRAF V600E è associata ad una prognosi peggiore della malattia.

Tuttavia il significato prognostico negativo di tale mutazione sembra essere particolarmente rilevante nei tumori MSS: I tumori con MSI e mutazioni di BRAF hanno comunque un prognosi favorevole, sebbene alcuni studi suggeriscano che la presenza della mutazione V600E individui nel contesto delle neoplasie con MSI un sottogruppo a prognosi relativamente peggiore.

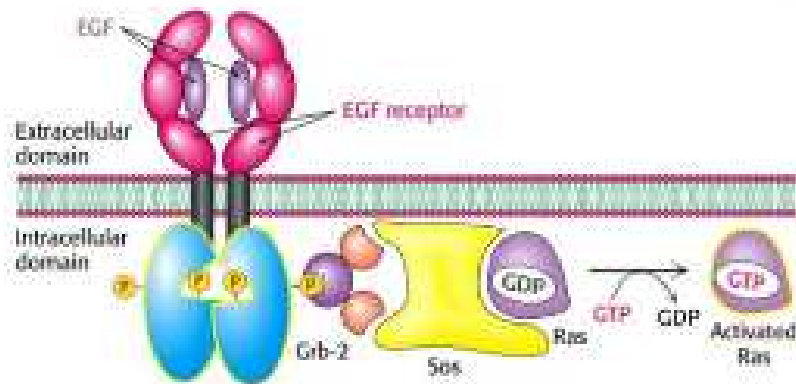
# Biologia Molecolare & Pratica Clinica

Nella **malattia metastatica** (Stadio IV):

Nella malattia metastatica deve essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di KRAS e NRAS.

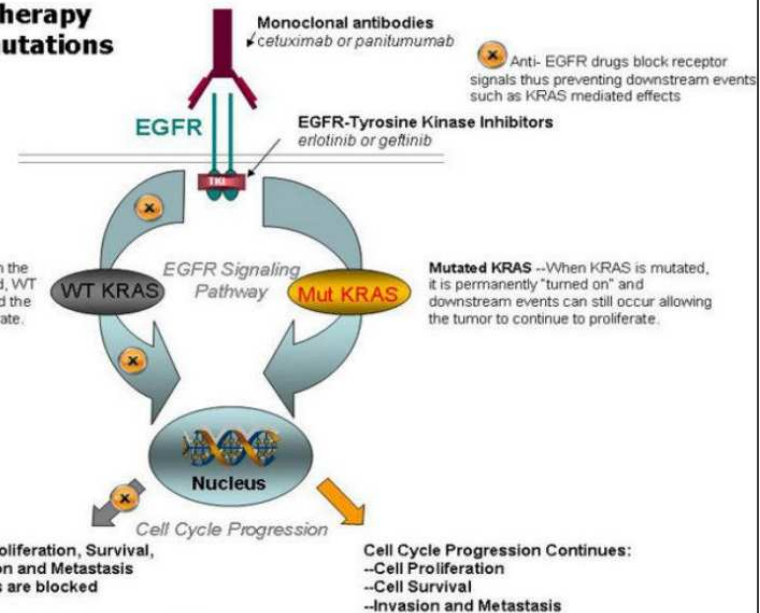
La presenza di mutazioni somatiche nei geni KRAS ed NRAS è infatti un meccanismo di resistenza agli anticorpi monoclonali antiEGFR.

Anche nella malattia metastatica la presenza della mutazione BRAF V600E è associata ad una prognosi peggiore.



**KRAS:** proteina normalmente attivata transitoriamente in risposta all'attivazione dipendente dal ligando dell'EGFR. L'attivazione di KRAS, attraverso la cascata del segnale comprendente la pathway RAF-1/MEK/MAPK, stimola la crescita cellulare e la proliferazione. Mutazioni nel gene KRAS inducono la proteina KRAS in uno stato attivato, che conduce alla proliferazione cellulare incontrollata, alla differenziazione e alla perdita dell'apoptosi, portando alla crescita, invasione e metastatizzazione tumorale.

## Anti-EGFR Therapy and KRAS mutations



# Trattamento

I farmaci attivi nel trattamento del cancro del colon-retto sono:

## • Chemioterapici :

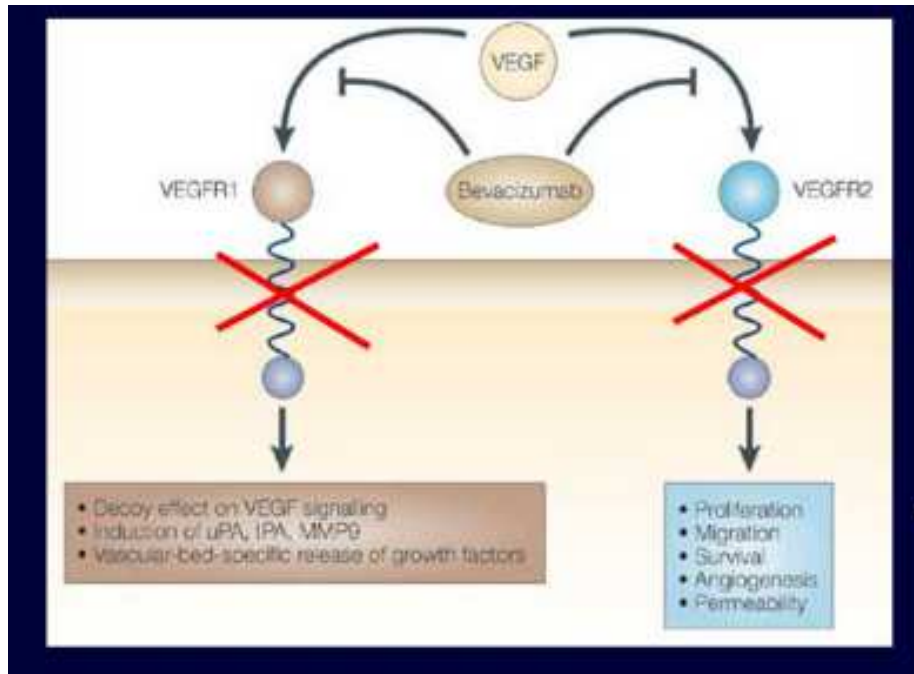
- FOLFOX** {
- ❖ 5-fluorouracile (inibitore della timidilato sintetasi),
  - ❖ Capecitabina (profarmaco orale del 5FU),
  - ❖ Irinotecano (inibitore della topoisomerasi I),
  - ❖ Oxaliplatino (agente alchilante del DNA),
- } **FOLFIRI**
- ❖ Lonsurf.

## • Farmaci biologici:

- ❖ Inibitori dell'EGFR (Cetuximab e Panitumumab)
- ❖ Inibitori di VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, Regorafenib)



## Meccanismo di azione del Bevacizumab

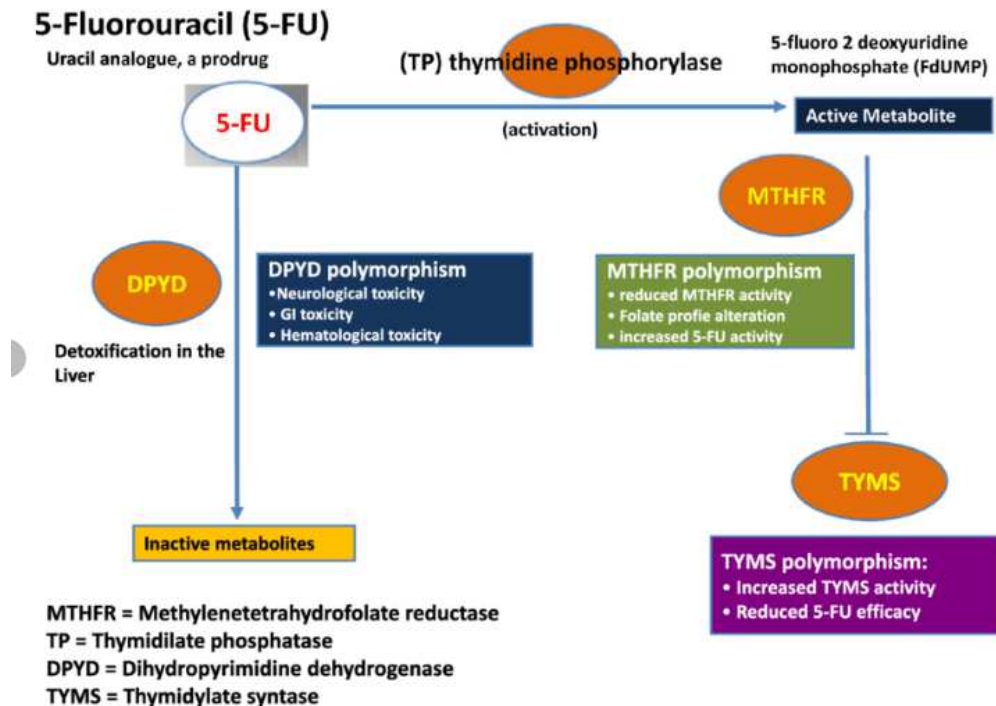


L'interazione del VEGF con i recettori FLT-1 e Flk stimola la proliferazione delle cellule endoteliali e la formazione di nuovi vasi (**neovangiogenesi**).

Bevacizumab lega il VEGF e ne impedisce il legame con i suoi recettori.

# Farmacogenomica

Alterazioni degli enzimi deputati al metabolismo dei chemioterapici che ne riducano la funzionalità determinano un accumulo del farmaco o di suoi metaboliti attivi che comportano un aumento della tossicità. Varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo delle fluoropirimidine e dell'irinotecano sono associati a un più elevato rischio di tossicità



# Farmacogenomica

## Inactive Metabolites

*CYP3A4/5*

*Carboxylesterases*

**Irinotecan**

**SN-38**

Active Metabolite

*UGT1A1*

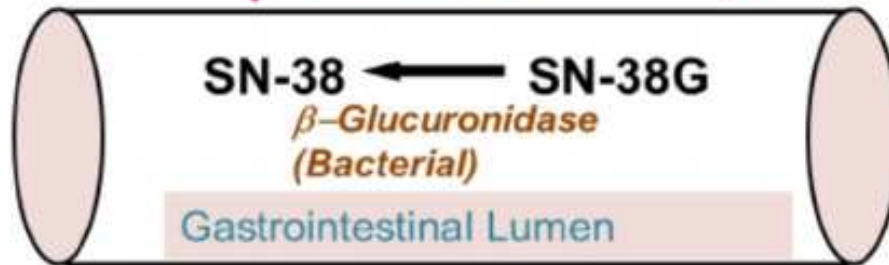
**SN-38G**

Inactive Metabolite

*BCRP*

Gastrointestinal Absorption

Biliary Excretion



Irinotecan Metabolism

## Terapia adiuvante

- Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente.
- Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia, nell'80% dei casi entro i primi 3 anni dall'intervento chirurgico e solitamente entro i primi 5 anni
- Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa*</b>	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	<b>Negativa forte</b>
<b>Moderata</b>	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (4-8)	<b>Positiva debole</b>
<b>Alta</b>	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, pT4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- Oxaliplatino). (7)	<b>Positiva debole</b>
<b>Alta</b>	Tutti i pazienti in stadio III (ogni pT, pN1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante (11-20).	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta</b>	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX , e lo schema XELOX . In pazienti con migliore prognosi e/o con ridotto performance status e/o anziani (>70aa) sono valide alternative: Capecitabina oppure 5Fluorouracile + acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi. (11-20)	<b>Positiva forte</b>
<b>Alta</b>	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (26-28) .	<b>Negativa forte</b>
<b>Alta</b>	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (28) .	<b>Positiva forte</b>

# Trattamento della terapia metastatica

---

Circa il 20 % dei pazienti con carcinoma colo-rettale presenta una malattia avanzata alla diagnosi.

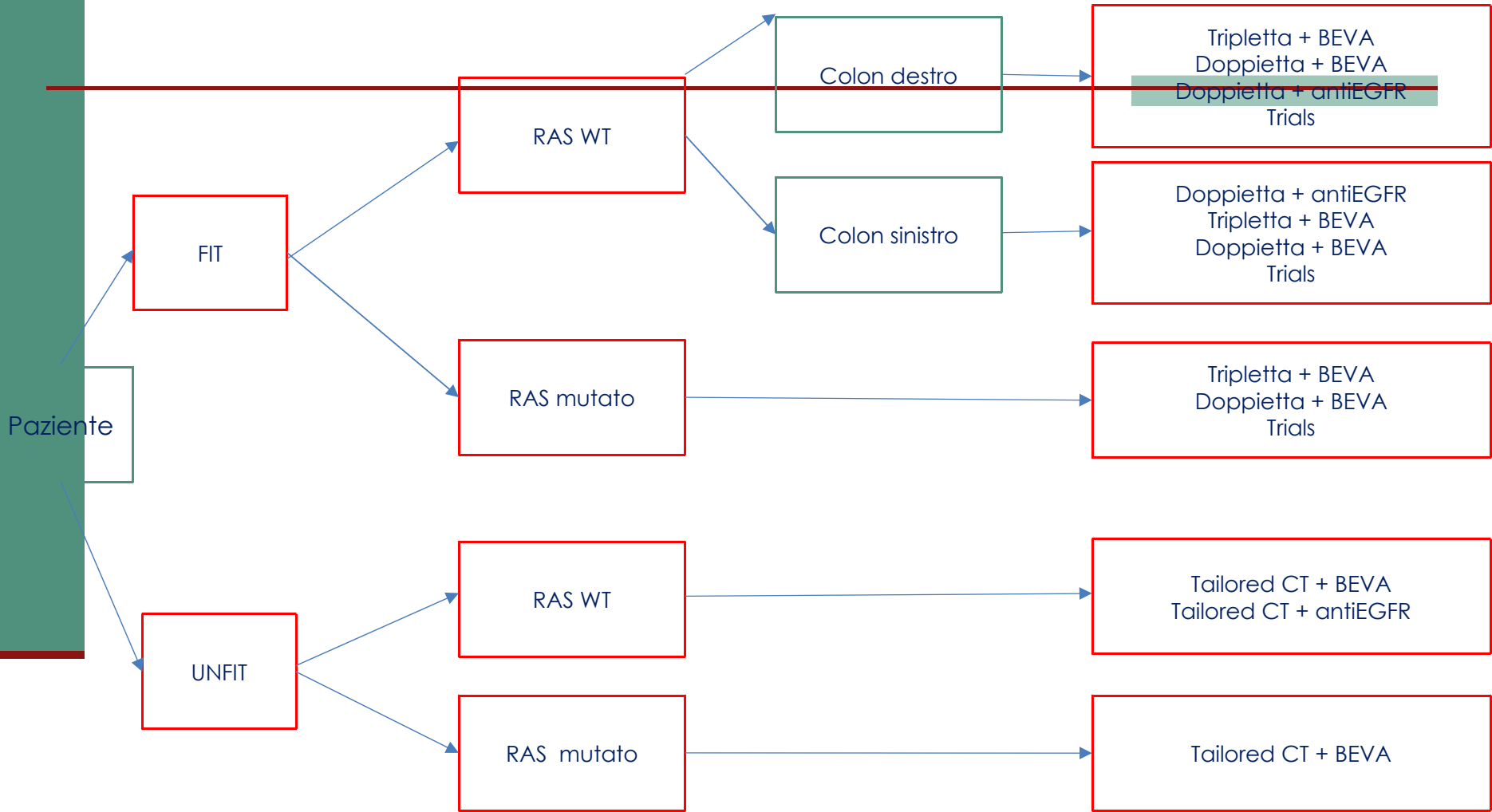
**Scopi** del trattamento della malattia metastatica:

- Prolungamento della sopravvivenza
- Palliazione dei sintomi
- Ritardo della progressione di malattia
- Riduzione della dimensione della malattia.
- Guarigione (in un numero molto limitato di casi)

Nella scelta terapeutica è fondamentale considerare:

- La presentazione delle metastasi (sincrone vs metacrone)
- Il carico tumorale
- Lo stato mutazionale all RAS (KRAS, NRAS) e BRAF
- Valutazione del paziente: PS, comorbidità, età, pretrattamenti, motivazione

# Trattamento della terapia metastatica



## Follow- Up

---

La durata del Follow Up è di **5 anni**, periodo entro il quale si manifestano circa il **95% delle recidive**.

Un adeguato programma di FU prevede :

- ❖ Esame clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi
  - ❖ CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi
  - ❖ Colonscopia: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzi "colon indenne" la ripetizione dell'esame è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino.
  - ❖ TC T/A mdc ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni
- Eco addome e RX torace possono rappresentare una opzione alternativa alla TC, ma minore sensibilità