



# **CARCINOMA DEL COLON-RETTO**

- I tumori del colon-retto rappresentano, nel mondo, la seconda causa di morte, dopo i tumori del polmone.
- In Italia ogni anno si ammalano 34 000 persone.
- L'incidenza è uguale nel sesso maschile e femminile.
- Età mediana di insorgenza 60 anni.
- I tumori del retto costituiscono il 38% dei tumori del colon-retto

## • CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

### PATOGENESI: INSTABILITA' GENETICA, CATENA EVENTI NELLA CANCEROGENESI

#### 1. Perdita allelica

- \* **Delezione gene APC**: (Adenomatous Polyposis Coli: Controllo “segnali” / Adesione intercellulare)
- \* **Delezione crom. 18: Perdita DCC** (“Deleted in Colon Cancer”), proteina transmembrana - controllo crescita per “contatto intercellulare”  
*[25-50% casi ca coloretta]*

## CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

\*Delezione crom. 17: P53 mutata su allele residuo  
(perdita blocco G1 cell.mutate)  
*[70-80% casi ca. coloretta]*

2. Attivazione oncogeni (K-ras) (trasmette il segnale proliferativo attivato dalla tirosina chinasi, determina effetto su citoscheletro, su adesione cellulare, progressione in ciclo: incontrollata se “attivato”)
3. Danno “mismatch repair system” del DNA (mappato nel cromosoma 2, consegue “ipermutabilità” genoma) presente nella s. di Lynch (I, II), < 10% dei ca. colo - rettali

# CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

## CONDIZIONI “PRECANCEROSE” EREDITARIE

1. Poliposi familiare (APC); a cancro nel 100% dei casi; incidenza 1/7000 - 1/9000; rischio “per singolo polipo” contenuto; sindromi correlate (Turcot, ass. Tumori SNC; Gardner, con desmoidi; Oldfield, con cisti sebacee; Zanca, con esostosi cartilaginee);
2. S. Lynch I,II (Hereditary Non-polyposis Colon Cancer, **HNPPC**, con (II) o senza (I) aumento rischio altri tumori (ovaio, endometrio...);
3. S. Peutz Jeghers, poliposi giovanile; minore frequenza trasformazione neoplastica

# CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

## CONDIZIONI "PRECANCEROSE"

4. Colite ulcerosa: RR 5-30 : 1
5. M. di Crohn
6. Displasia- Polipi

## FATTORI POTENZIALMENTE FAVORENTI CA

1. Dieta
2. Ureterosigmoidostomia ?
3. RT pelvica ?

# EPIDEMIOLOGIA

- Dieta ricca in grassi animali e povera di fibre
- I grassi assunti con la dieta stimolano la produzione di acidi biliari che influenzano la proliferazione dell'epitelio intestinale
- Le fibre aumentano il volume fecale, riducono il tempo di transito nell'intestino e il pH delle feci

<i>Storia familiare</i>	<i>Stima del rischio (%)</i>
Assenza di familiarità per cancro del colon-retto	2
Familiarità di I grado (1 familiare)	6
Un parente di I grado e due di II grado affetti da cancro al colon-retto	8
Un familiare di I grado affetto con età < 45 anni	10
Due familiari di I grado	17
HNPCC	70
FAP	100

HNPCC = tumori colo-rettali ereditari a carattere non polipoide;  
FAP = poliposi adenomatosa familiare



# SCREENING

Se la malattia è diagnosticata in fase iniziale, la sopravvivenza a 5 anni è 90%, ma scende al 15%-20% se la diagnosi è tardiva

# CANCRO DEL COLON E DEL RETTO

## SCREENING

1. **Categorie a rischio** (es., *colite ulcerosa con storia > 10 aa, anamnesi polipo, storia familiare poliposi, HNPCC*):  
ricerca sangue occulto annuale (RSO), colonscopia o rettosigmoidoscopia + Rx clisma doppio mdc ogni 1-3 aa

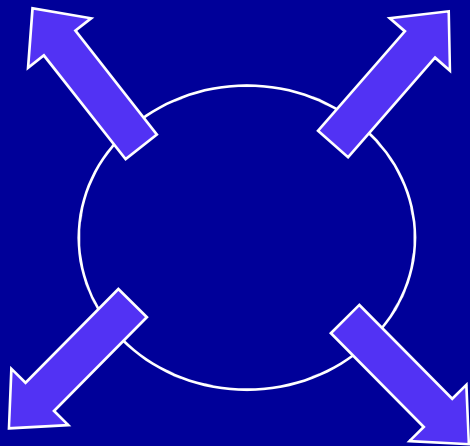
2. **Popolazione generale**: RSO ogni anno > 50 aa + rettosigmoidoscopia ogni 3-5 aa; costo esami aggiuntivi se RSO +, con predittività 10-20 %; ER (ruolo per altre neoplasie, bassa predittività)

## ANATOMIA PATOLOGICA

- \* Forme vegetanti (1/3, prevalenti colon dx);
- \* Forme stenosanti, ulcerate (2/3, prevalenti colon sn)
  
- \* **Istologia: Adenocarcinoma > 95% dei casi**
- \* **Grading: Broders (IV gruppi, basato soprattutto su % cellule differenziate)**  
**Dukes (III gruppi, basato soprattutto su architettura ghiandolare)**
- \* **Sottotipi: Colloide (“Signet ring”) nel 17 % dei casi, prognosi sfavorevole**

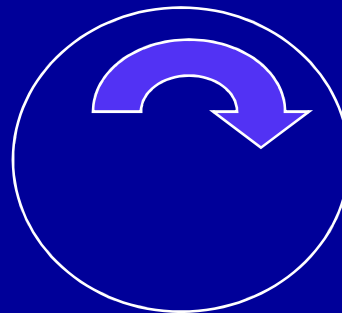
**VIE DI DIFFUSIONE: 1. INVASIONE LOCALE**

**Radiale**



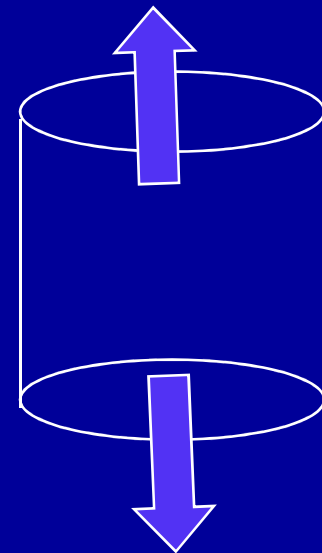
***Correla con prognosi***

**Circonfrenziale**



***Occlusione***

**Longitudinale**



***Margini  
sezione chirurgia***

## Sedi intra ed extraperitoneali

### 1. Intraperitoneali

-Trasverso

-Cieco

-Sigma

-III superiore retto

(Invasione, superamento sierosa, impianto peritoneale)

### 2. Extraperitoneali

-Ascendente

-Discendente

-2/3 inf. Retto

(Invasione organi e tessuti extraperitoneali: es., rene, milza, mesoretto)

## 2. DIFFUSIONE LINFATICA

*Linfatici sottomucosa*

*Plesso sottosieroso*

*L.Epicolici (sottosierosi)*

*L.Pericolici (arcate vasc. Periferiche)*

*L. Intermedi (Grosse diramaz. Arteriose)*

*L. Centrali o Principali (Mesenterica inf.)*

### 3. DIFFUSIONE EMATOGENA

1. *Colon+retto prossimale: vasi emorroidari sup. - medi, mesenterica inf., **circolo portale***
2. *Retto medio-distale (5-7 cm): vasi emorroidari medi - inf., vasi iliaci int. e comuni, **circolo cavale**; si associa a drenaggio linfatico pelvico (otturatori, iliaci interni, presacrali)*

*Bassa pressione (Cava, porta - Met. Epatiche e polmonari)*

*Circolo venoso*

*Alta pressione (p. Batson perivertebrale, “aperto” con Valsalva, Met. Ossee)*

## FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI

- 1. Stadio avanzato (T3,T4, N+)*
- 2. Et   $\leq$  40 aa (associazione grading elevato)*
- 3. Sesso maschile*
- 4. Breve durata sintomi*
- 5. Ostruzione / Perforazione*
- 6. Assenza proctorragia*
- 7. Retto distale*
- 8. Forme infiltranti/stenosanti*
- 9. Grading elevato*
- 10. Crescita radiale (correla con T)*
- 11. Invasione venosa/linfatica all'istologia (?)*
- 12. CEA elevato (?)*



# • La clinica...

	<b>Colon dx (%)</b>	<b>Trasverso (%)</b>	<b>Colon sn (%)</b>	<b>Sigma-retto (%)</b>
<b>Calo ponderale</b>	60	45	65	50
<b>Alterazioni dell'alvo</b>	20	35	45	60
<b>Rettorragia</b>	5	5	40	60
<b>Anemia</b>	40	5	5	4
<b>Tenesmo</b>	-	-	-	20

- Indipendentemente dalla sede nel 10% dei casi il CCR esordisce con **un'occlusione intestinale**, mentre nel 5% la **perforazione** costituisce la prima manifestazione

## • Classificazione clinica - Colon Retto

- **T Tumore primitivo**
  - ~~TX Tumore primitivo non definibile~~
  - T0 Non segni del tumore primitivo
  - Tis Carcinoma in situ: intraepiteliare o invasione della lamina propria<sup>1</sup>
  - T1 Tumore che invade la sottomucosa
  - T2 Tumore che invade la muscolare propria
  - T3 Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo
  - T4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture<sup>2,3</sup> e/o perfora il peritoneo viscerale
- 
- **N Linfonodi regionali**
  - NX Linfonodi regionali non definibili
  - N0 Non metastasi nei linfonodi regionali
  - N1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
  - N2 Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
- 
- **M Metastasi a distanza**
  - MX Metastasi a distanza non accertabili
  - M0 Non metastasi a distanza
  - M1 Metastasi a distanza presenti

- (1) Tis comprende le cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliare) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono, attraverso la muscolaris mucosae, la sottomucosa.
- (2) L'invasione diretta in T4 comprende l'invasione di altri segmenti del colon-retto attraverso la sierosa: per esempio, invasione del colon sigmoideo da un carcinoma del ceco.
- (3) Un tumore adeso macroscopicamente ad altri organi o strutture si classifica T4; tuttavia, se non si evidenzia istologicamente nessuna infiltrazione la classificazione corretta è pT3.

- Il retto inizia a livello del corpo di S3, dove il crasso perde il suo mesentero.
- Il peritoneo lo riveste nella porzione superiore, lateralmente e anteriormente, vicino alla giunzione con il sigma.
- La porzione inferiore è priva di peritoneo.

# DIAGNOSI

- Anamnesi
- Visita clinica con esplorazione rettale
- Esami ematobiochimici
- Markers

- Clisma DMC
- Endoscopia
- Ecografia endorettale / RM
- TC addome pelvi /Ecografia
- Rx torace

## • STAGING

### • **TRUS (Retto!)**

• L'**ecografia endorettale** mostra un'accuratezza del 69-97% per il T-stage e del 62-83% per l'N-stage. Tuttavia tale indagine non può essere effettuata nei casi di neoplasia stenotante



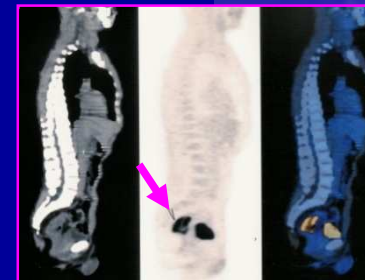
### • **RM**

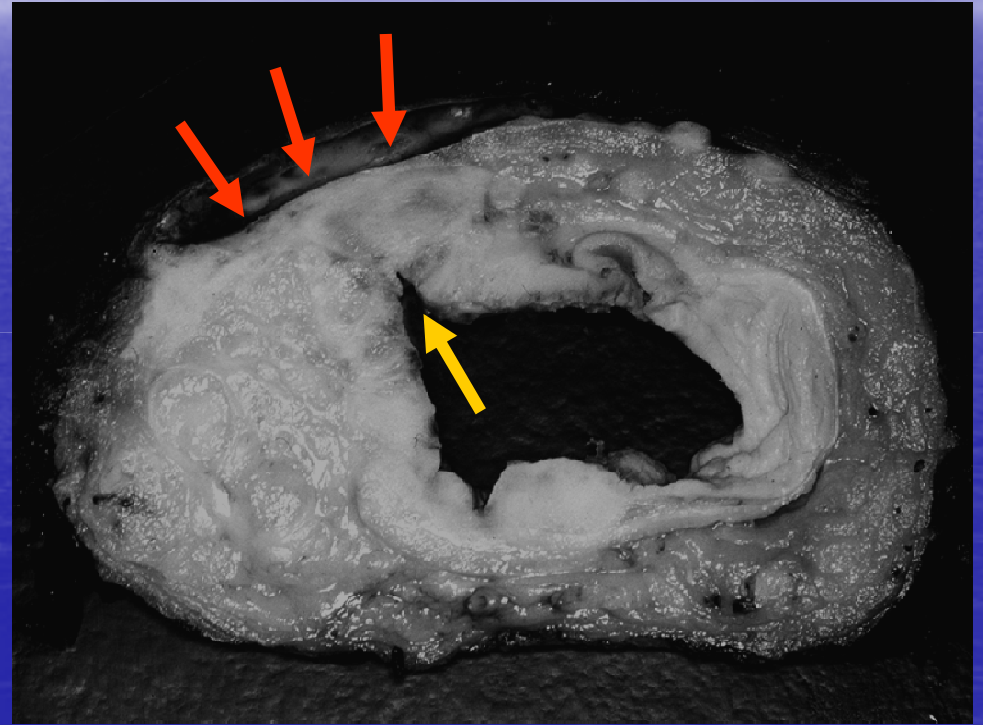
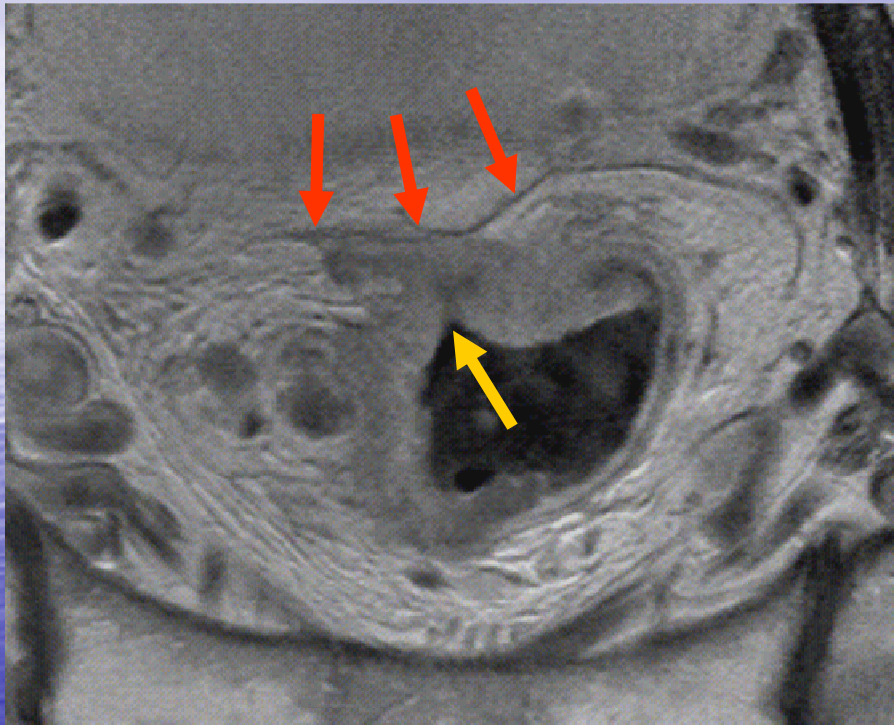
• La **RM della pelvi** ha un'accuratezza dell'59-88% per il T-stage e del 39-95% per l'N stage. Consente una buona valutazione della fascia del mesoretto



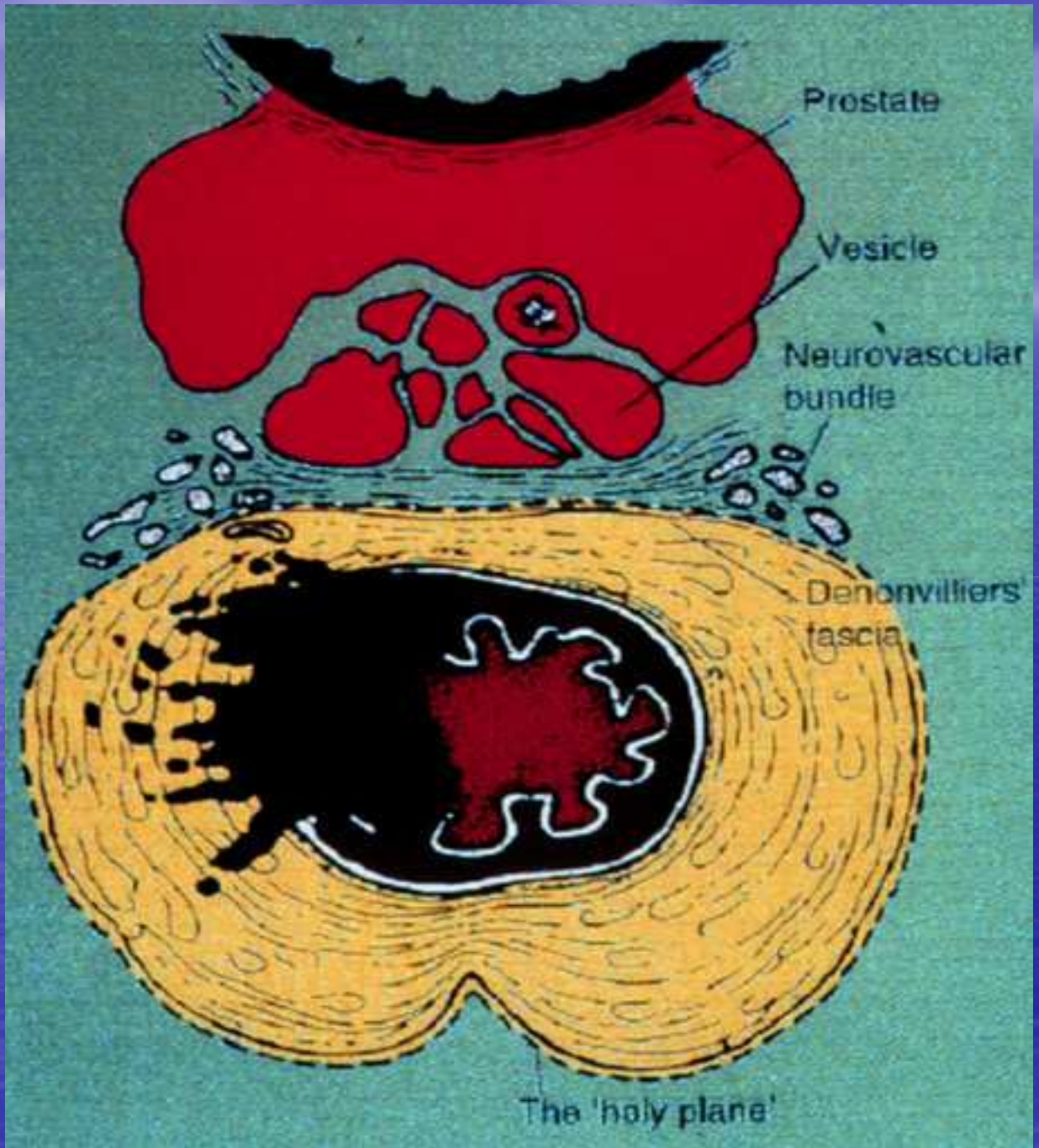
### • **TC-PET**

• La **TC-PET** è accurata nella individuazione delle recidive ma non fornisce informazioni aggiuntive sulla stadiazione del tumore primitivo rispetto alle indagini precedenti.



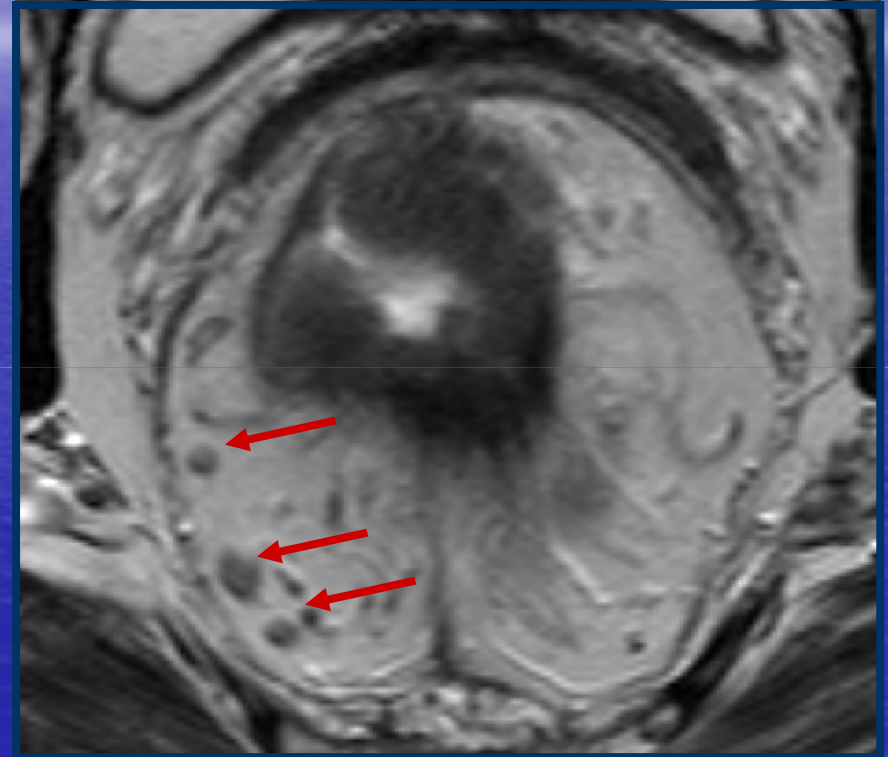
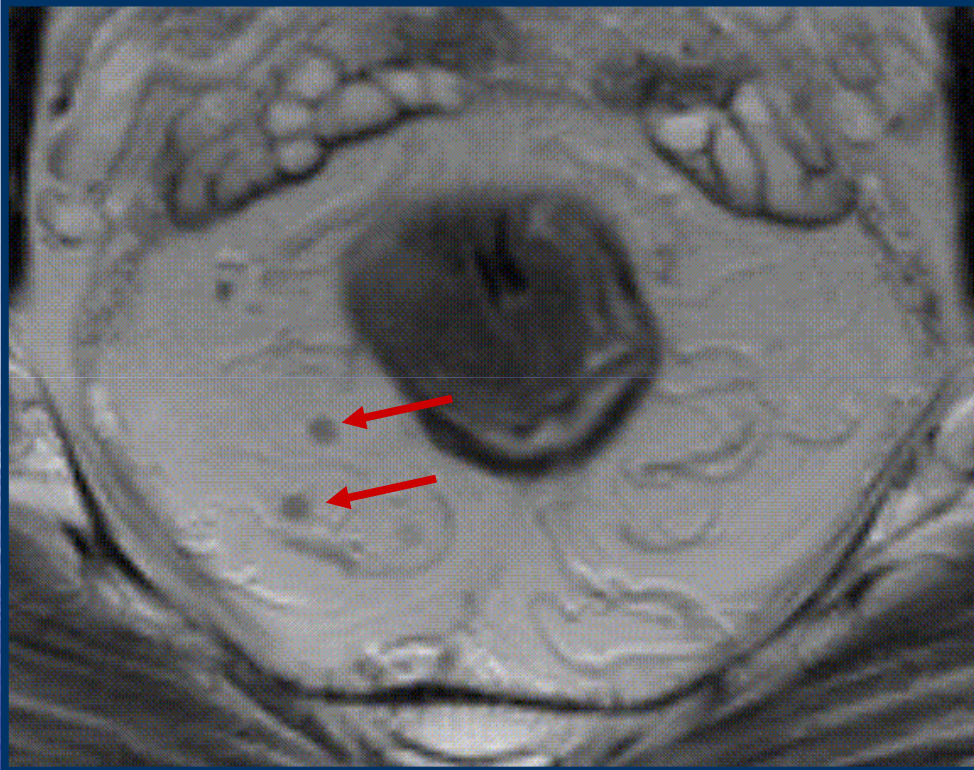


Beets-Tan et al. Lancet 2001 357 (9255) 497 - 504





metastatic nodes: less than  $\emptyset$   
5mm in  $> 50\%$



Dworak *et al. Surg Endos* 1989;3:96-9  
Brown *et al. Radiology* 2003;227:371-7

# DIFFUSIONE DELLA MALATTIA

- Linfonodi regionali
  - Profondità d'invasione
  - Grado di differenziazione
- Matastasi ematogene
  - Fegato
  - Polmone

# TERAPIA

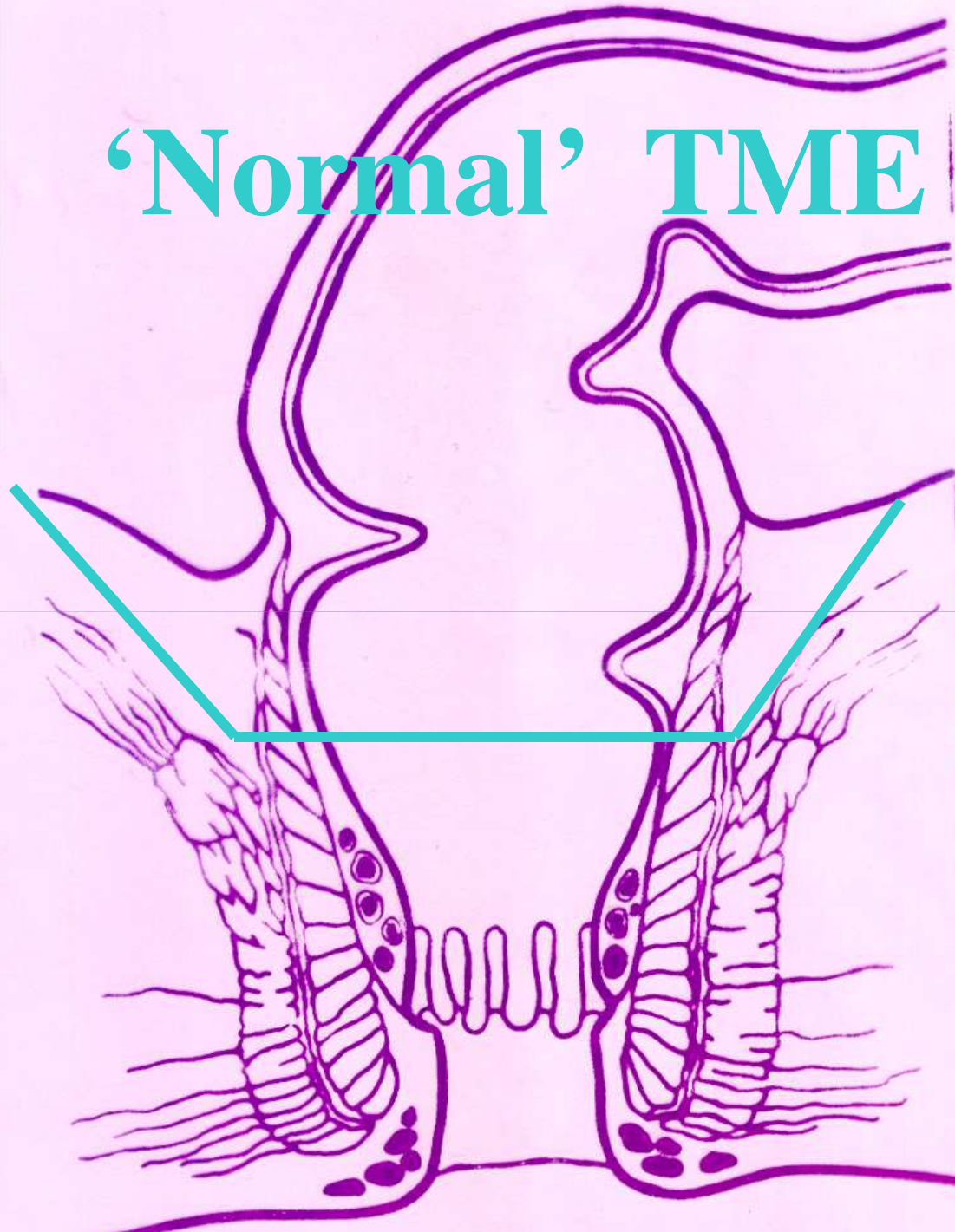
- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia
  - Preoperatoria
  - Postoperatoria

# CHIRURGIA

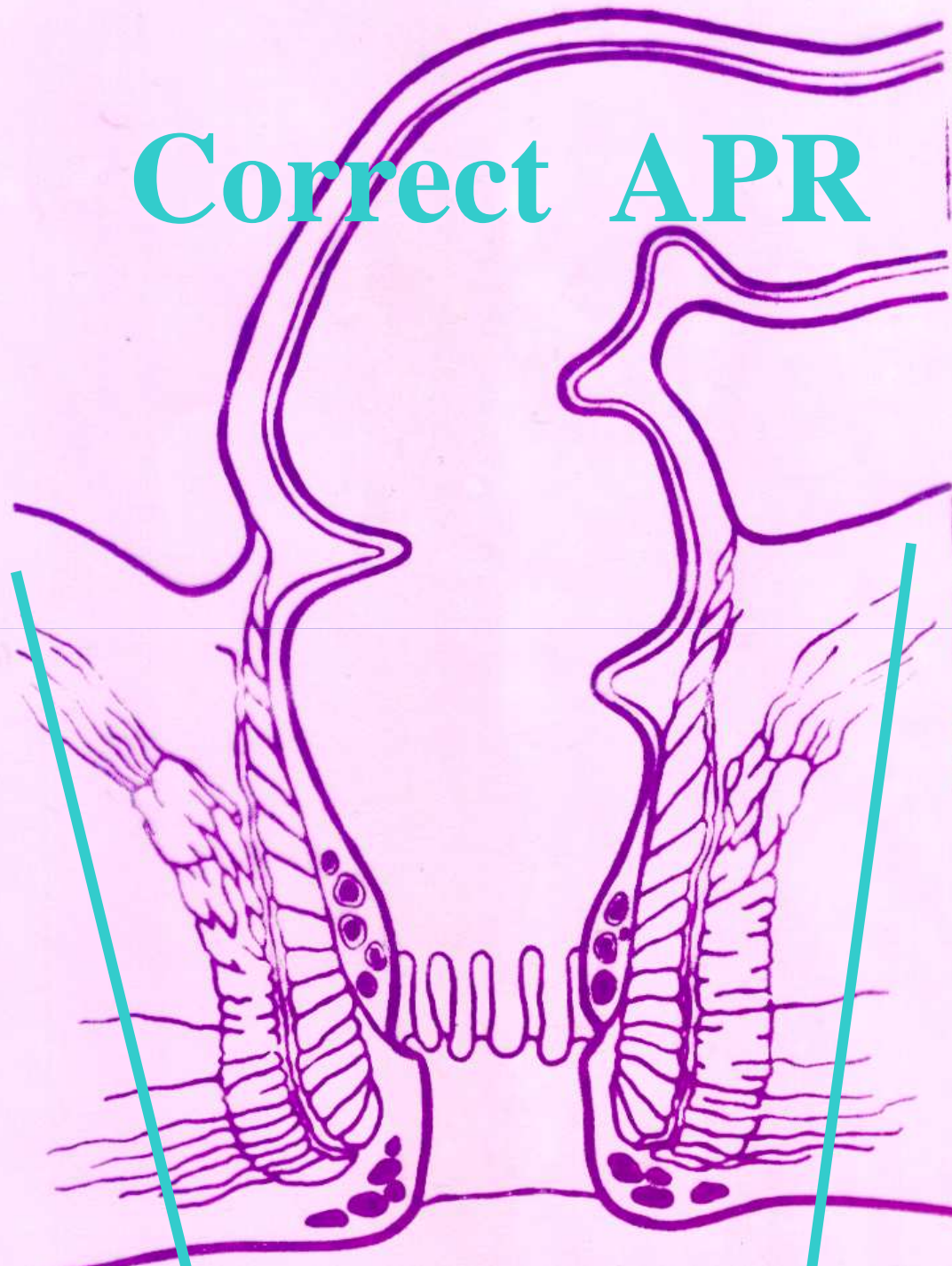
Il trattamento chirurgico rappresenta la terapia di scelta per la maggior parte dei pazienti

- \* Resezione anteriore del retto
- \* Resezione addomino-perineale

# 'Normal' TME



# Correct APR



- Con la sola chirurgia il rischio di recidiva locale è compreso tra il 20% e il 70%
- Fattori di rischio per recidiva locale sono sia la presenza di metastasi linfonodali che il grado di infiltrazione e lo stato dei margini
- Metastasi a distanza si osservano nel 30% dei casi

## • CANCRO DEL RETTO

### • TERAPIA

#### • Risultati Chirurgia

• N -: 75% sopravv. a 5 aa

• N+: 30% “ “ “

#### • Fallimenti locali

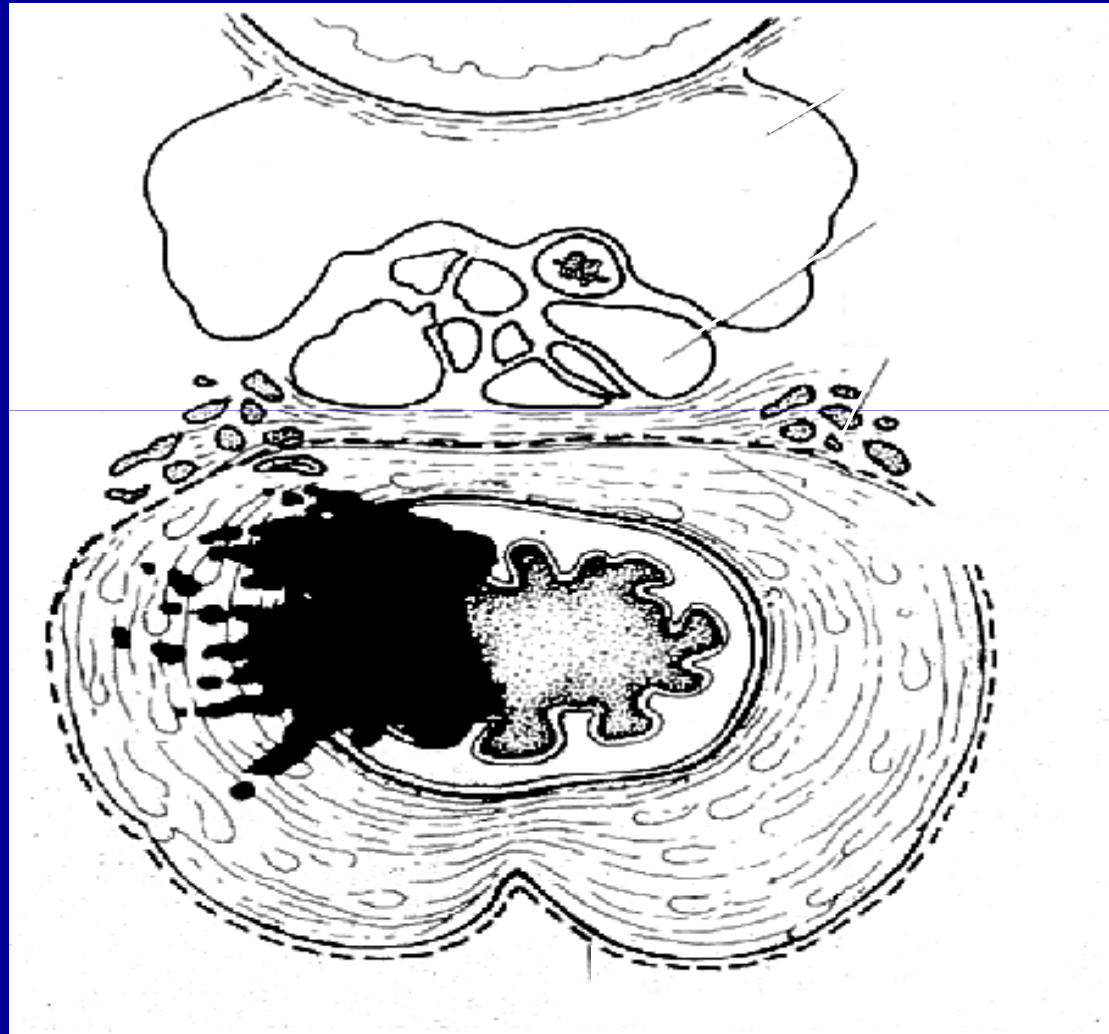
• T1-2 N0 M0: < 15%

• T3 N0 M0: 15 - 35%

• T3-4 o N1-2 M0: 45 - 65%



# Total Mesorectal Excision - TME



"holy plane" (Fascia rectalis)

# TME-Trial: RT+TME vs. TME

---



**Local Failure  
at 5 years:**

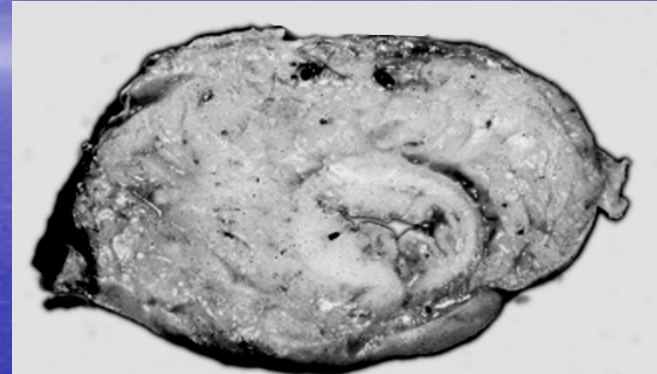
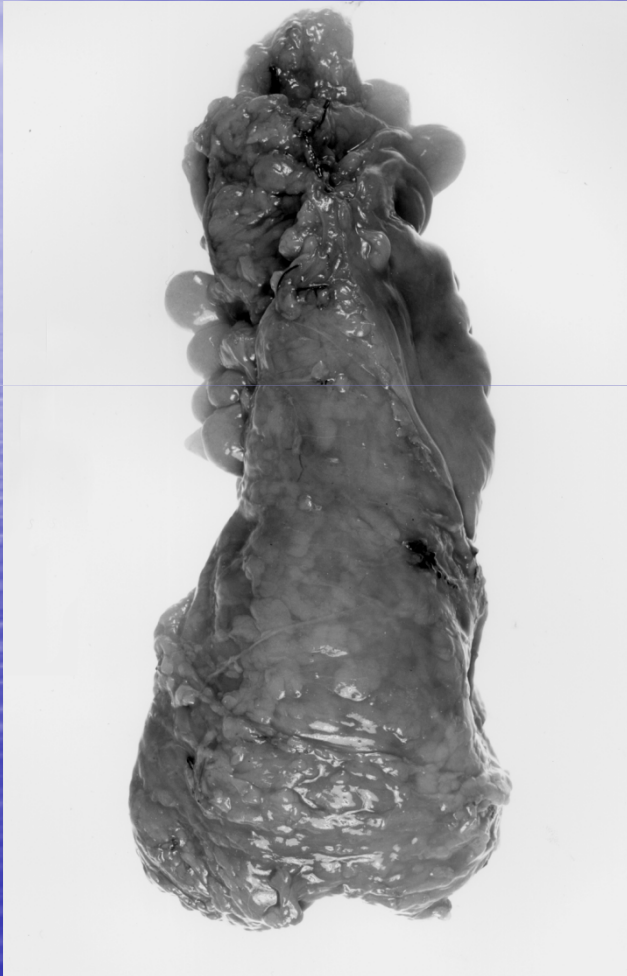
**RT+TME: 5.6%**

**TME: 10.9%**

**$p < 0.001$**

*Kapiteijn E et al., N Engl J Med 2001;345: 638-46  
Peeters K et al., Ann Surg 2007;246:693-701*

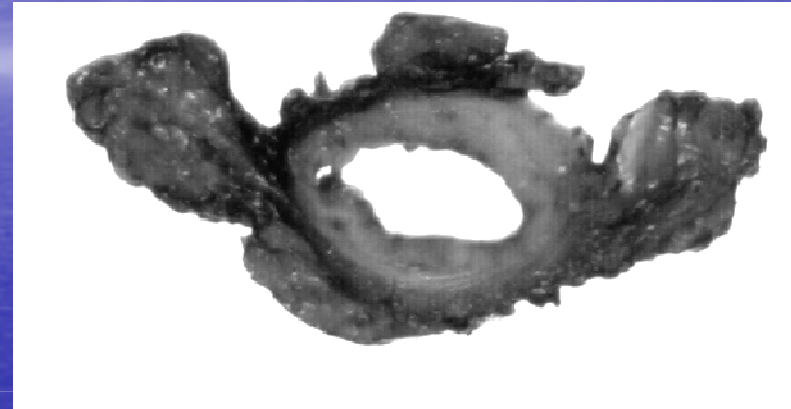
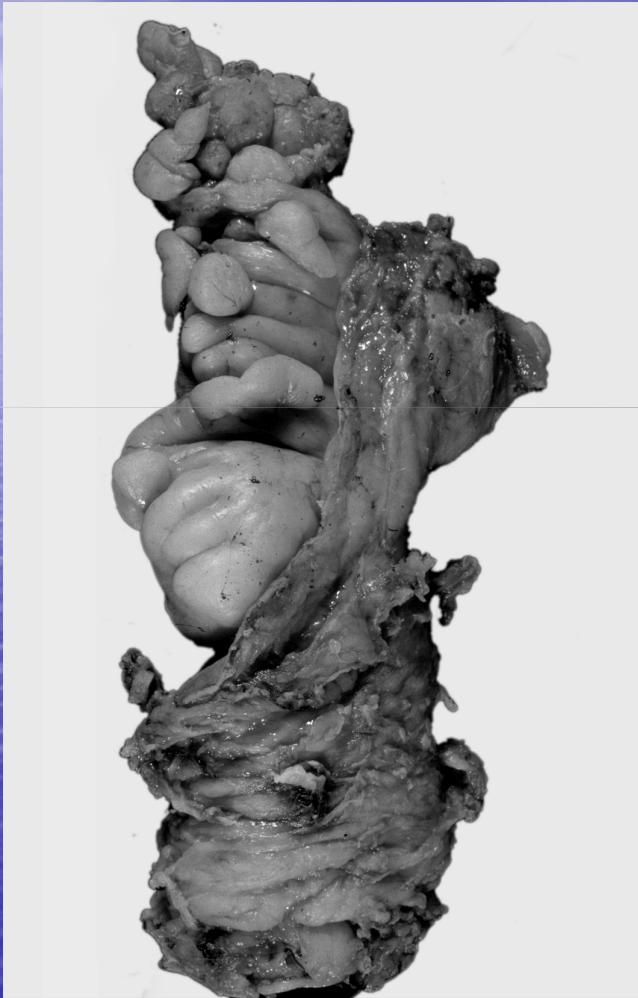
# Quality of surgery: definitions



**Complete mesorectum**

No defect deeper than 5mm  
Smooth circumferential  
margin

# Quality of surgery: definitions



**Incomplete mesorectum**

Defects down onto  
muscularis Irregular  
circumferential margin

# RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA

L'impiego della RT postoperatoria ha ridotto il rischio di recidiva locale, ma non quello di metastasi a distanza



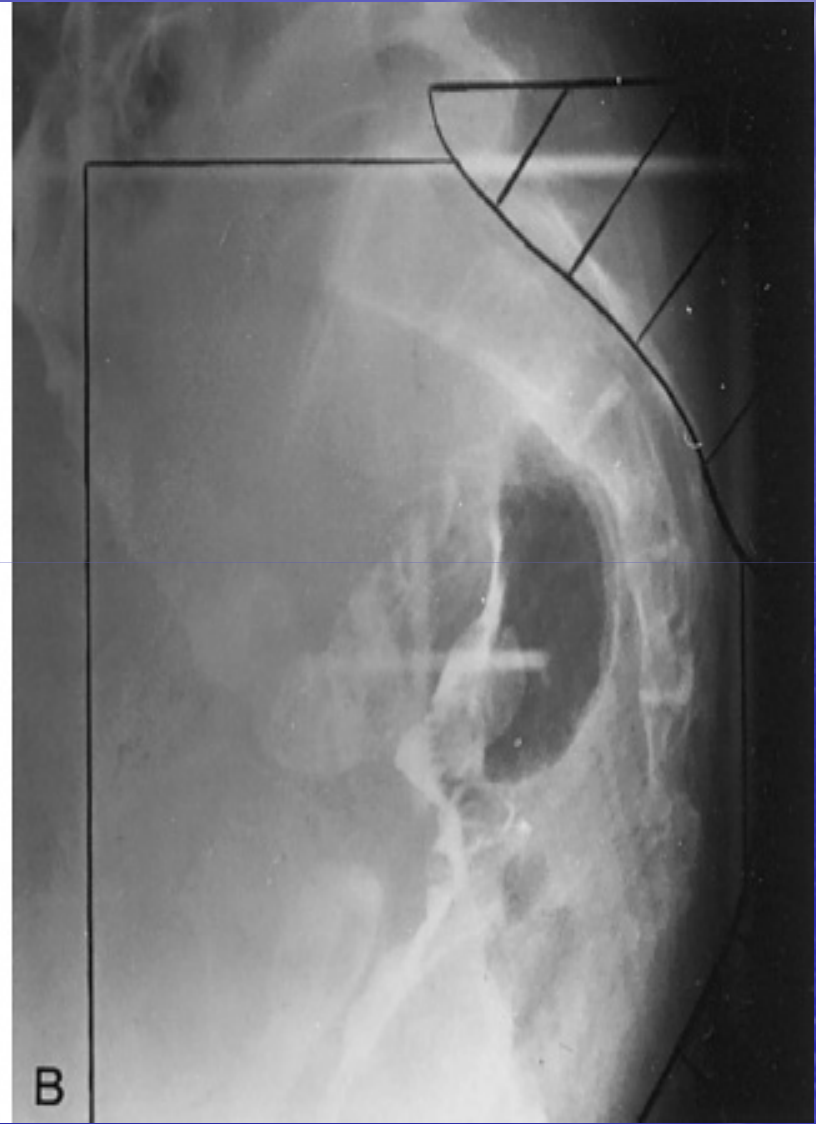
Associazione di RT e CT

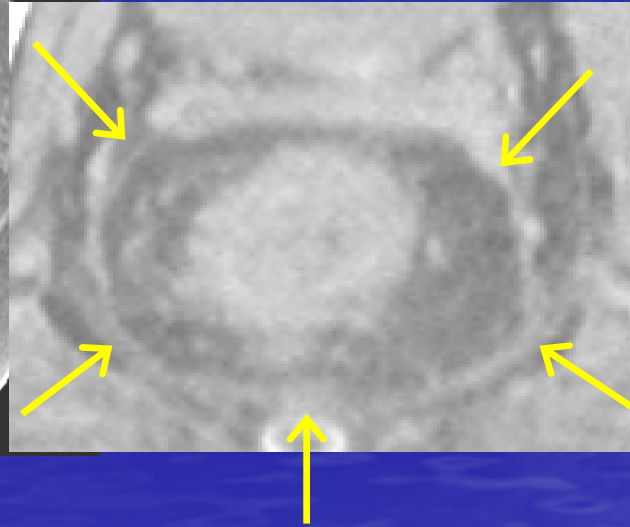
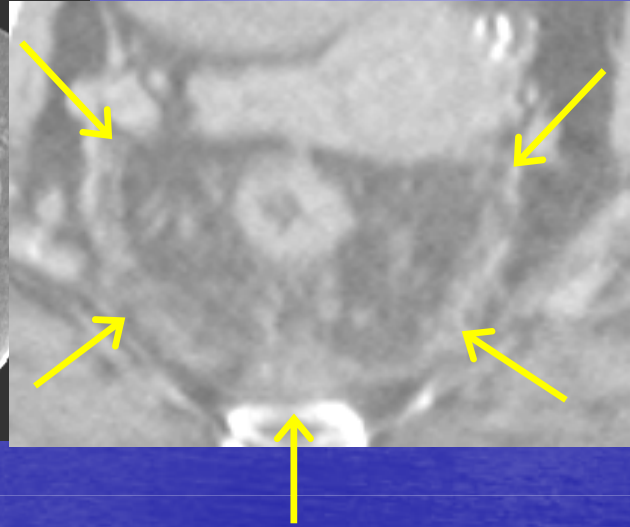
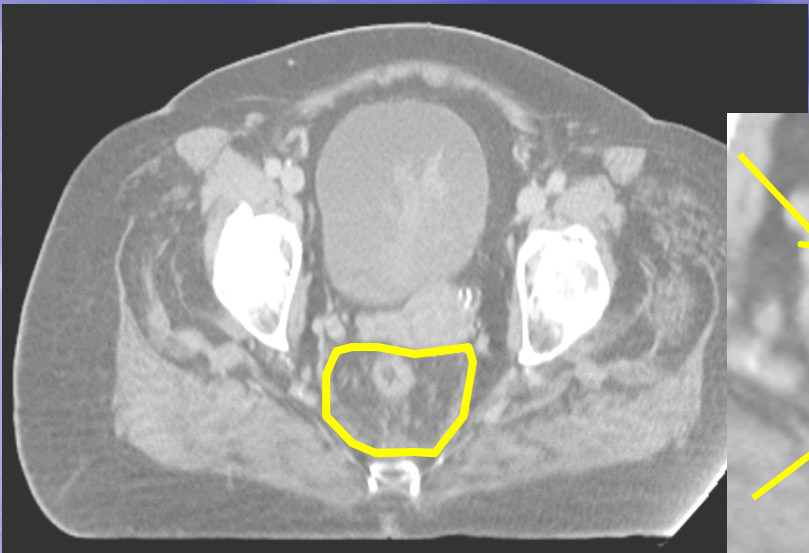


Trattamento Standard

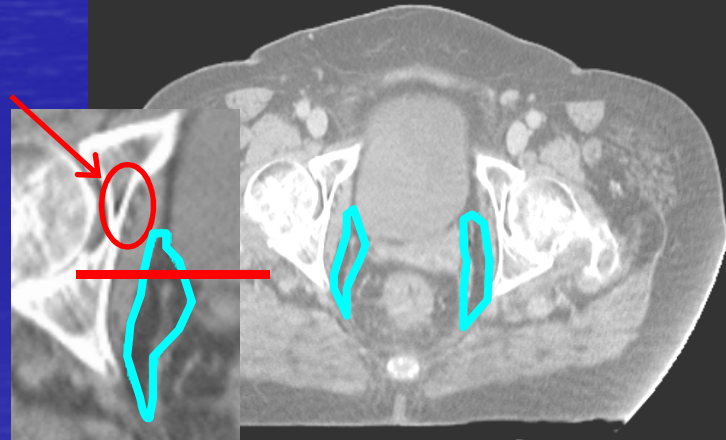
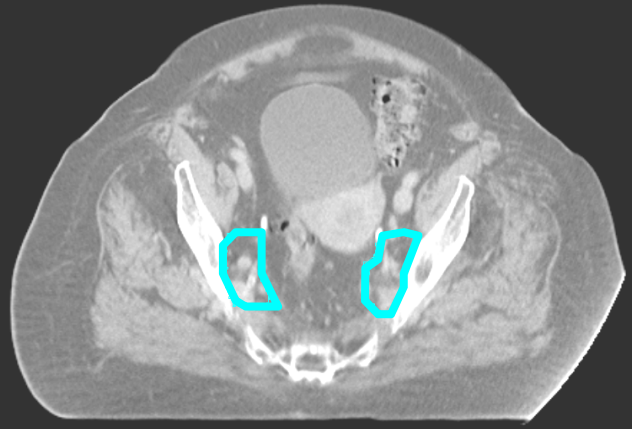
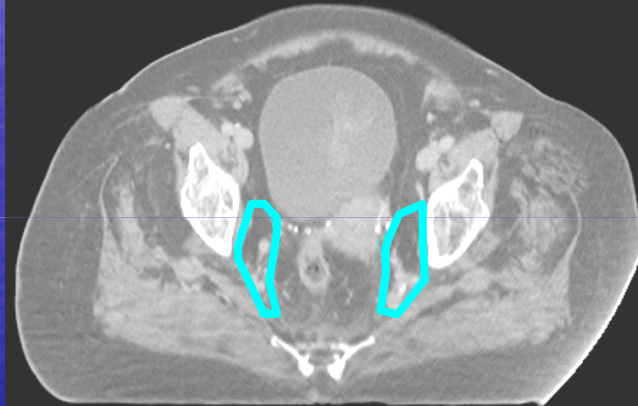
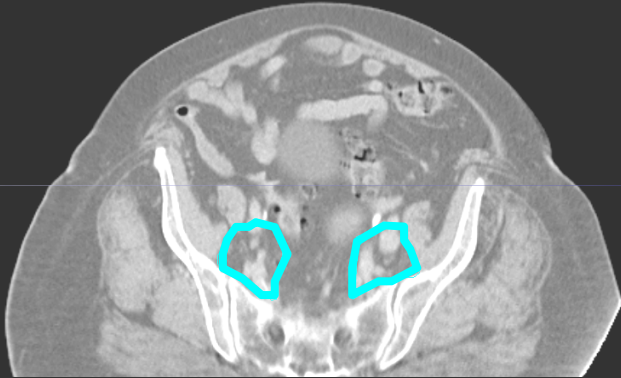
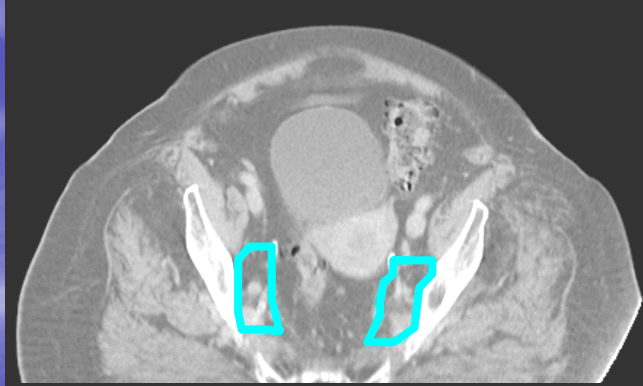
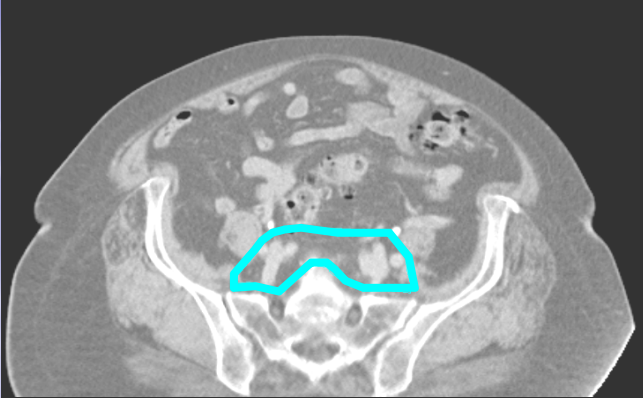
# CT-RT PRE VS POSTOPERATORIA

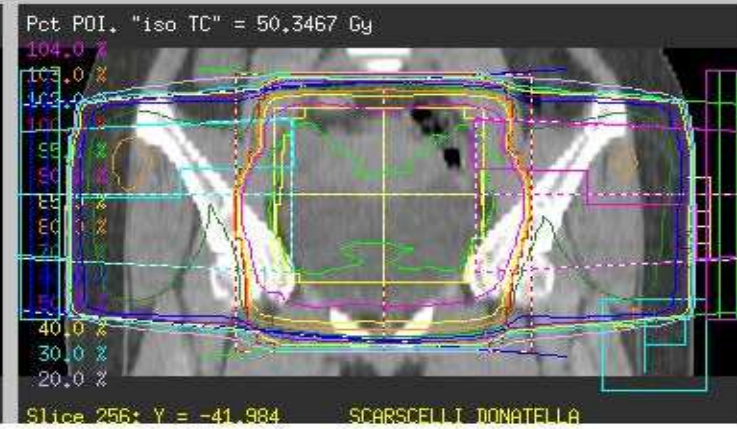
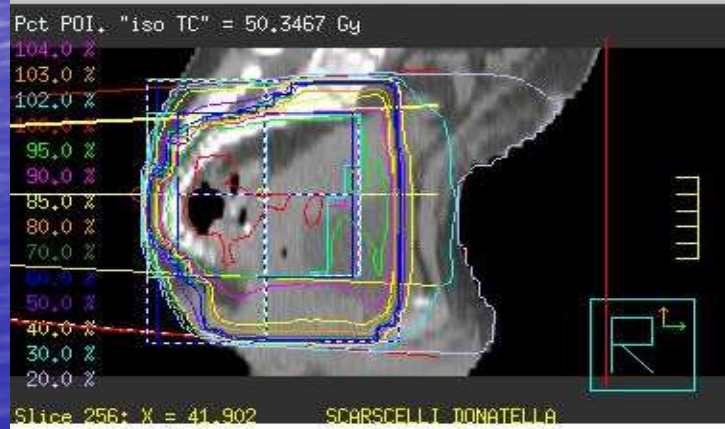
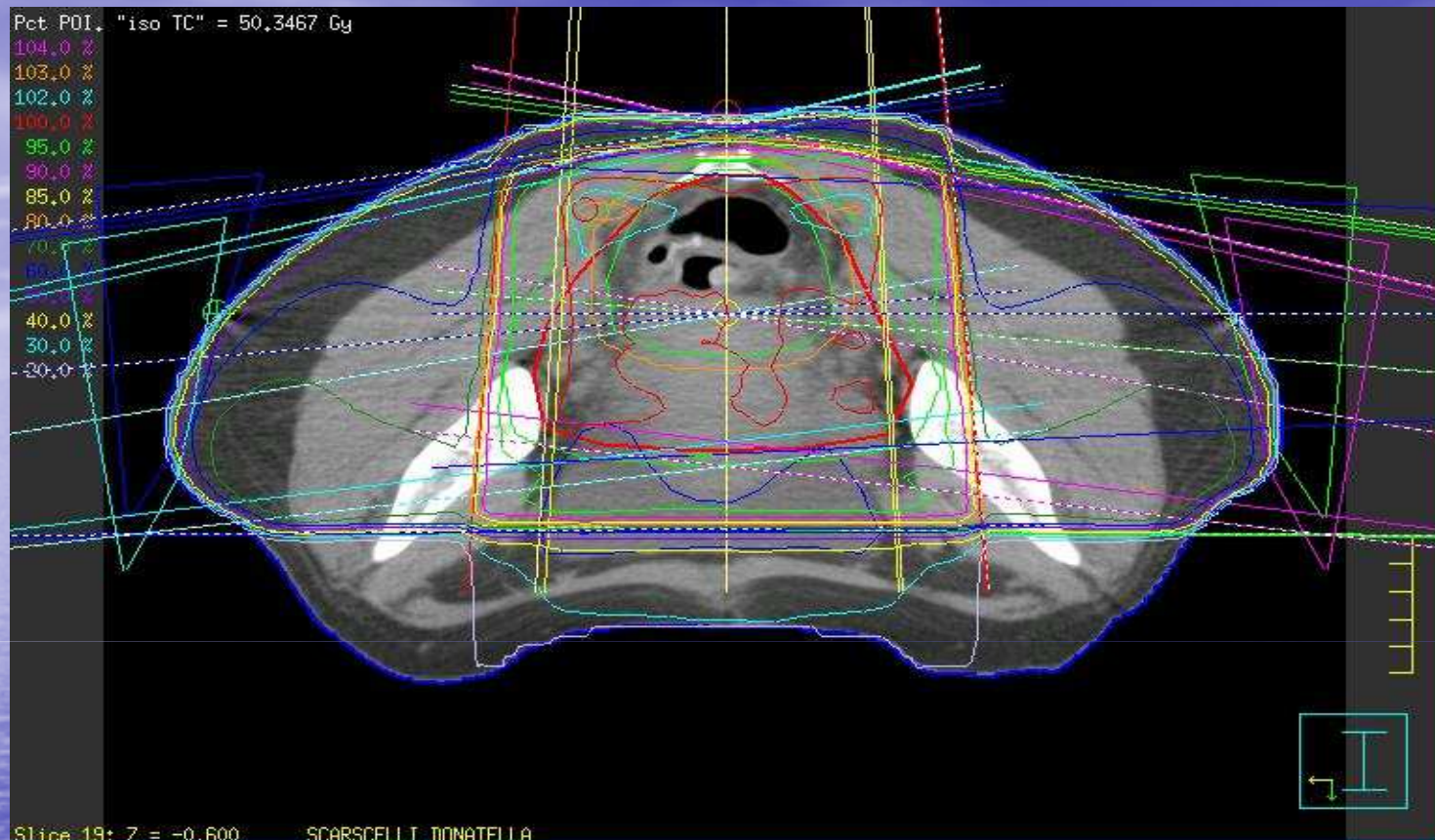
- Riduce il rischio di diffusione perioperatoria di malattia
- Riduce la tossicità del trattamento
- Consente la preservazione dello sfintere
- Il vantaggio di un trattamento postoperatorio è che viene effettuato solo in pazienti a rischio di recidiva

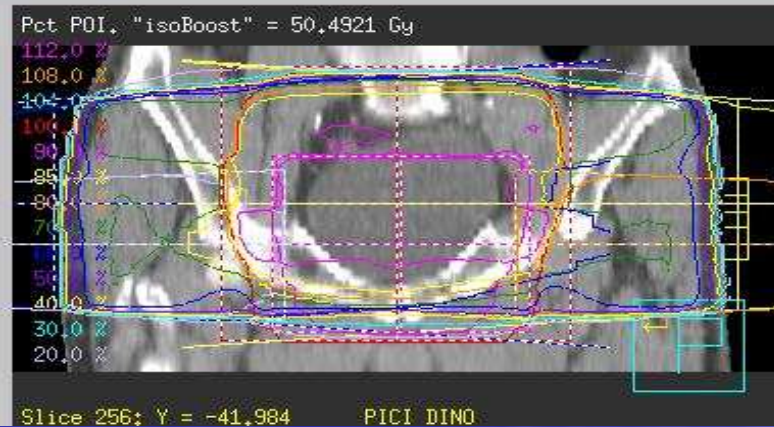
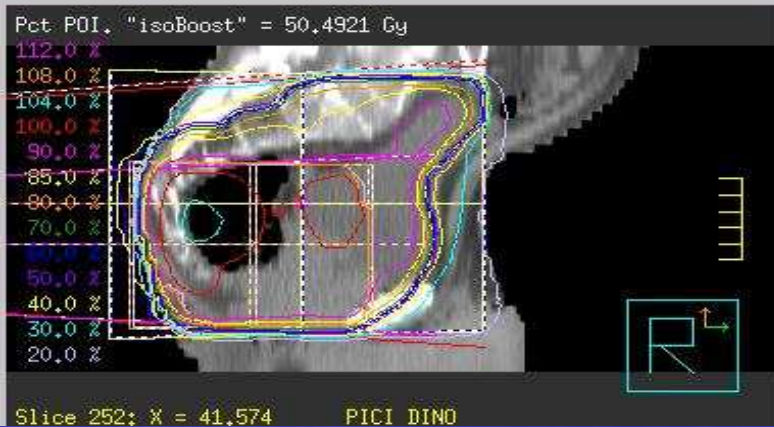
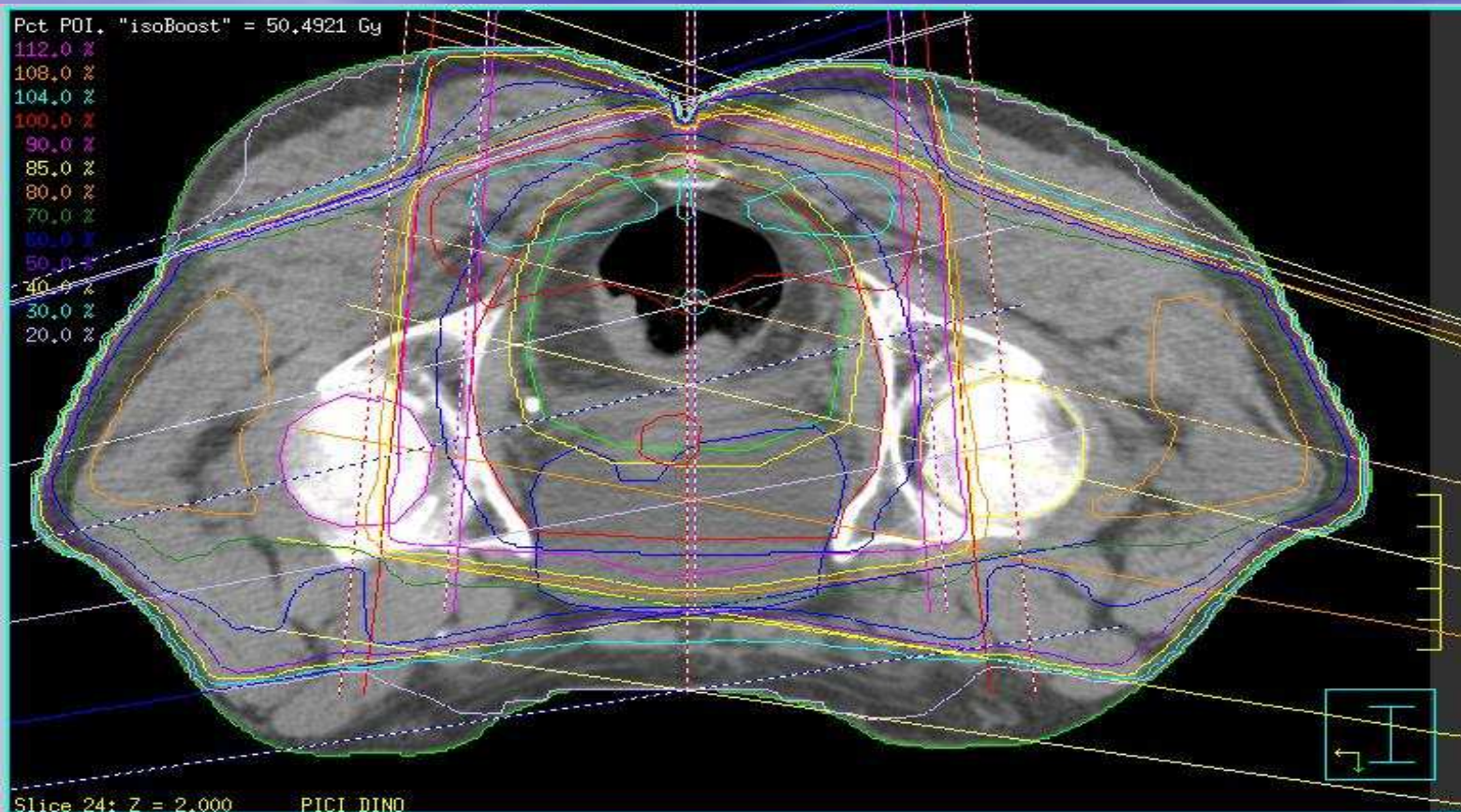






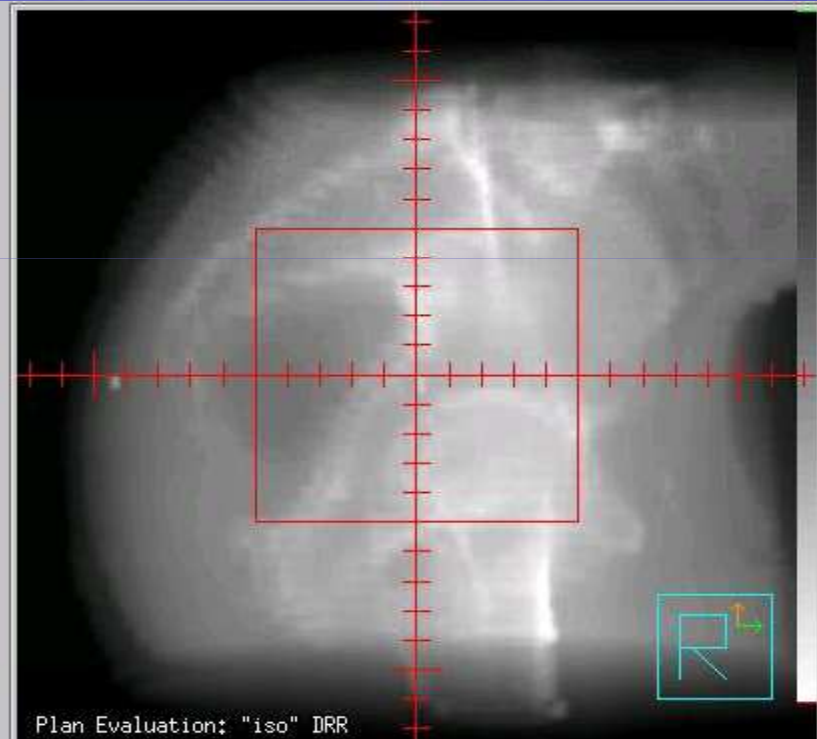
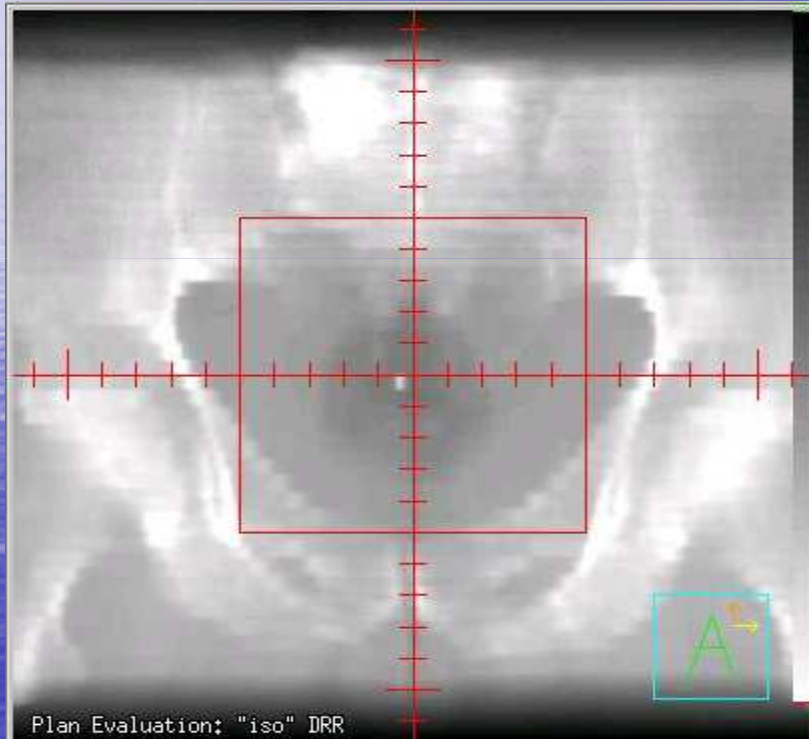


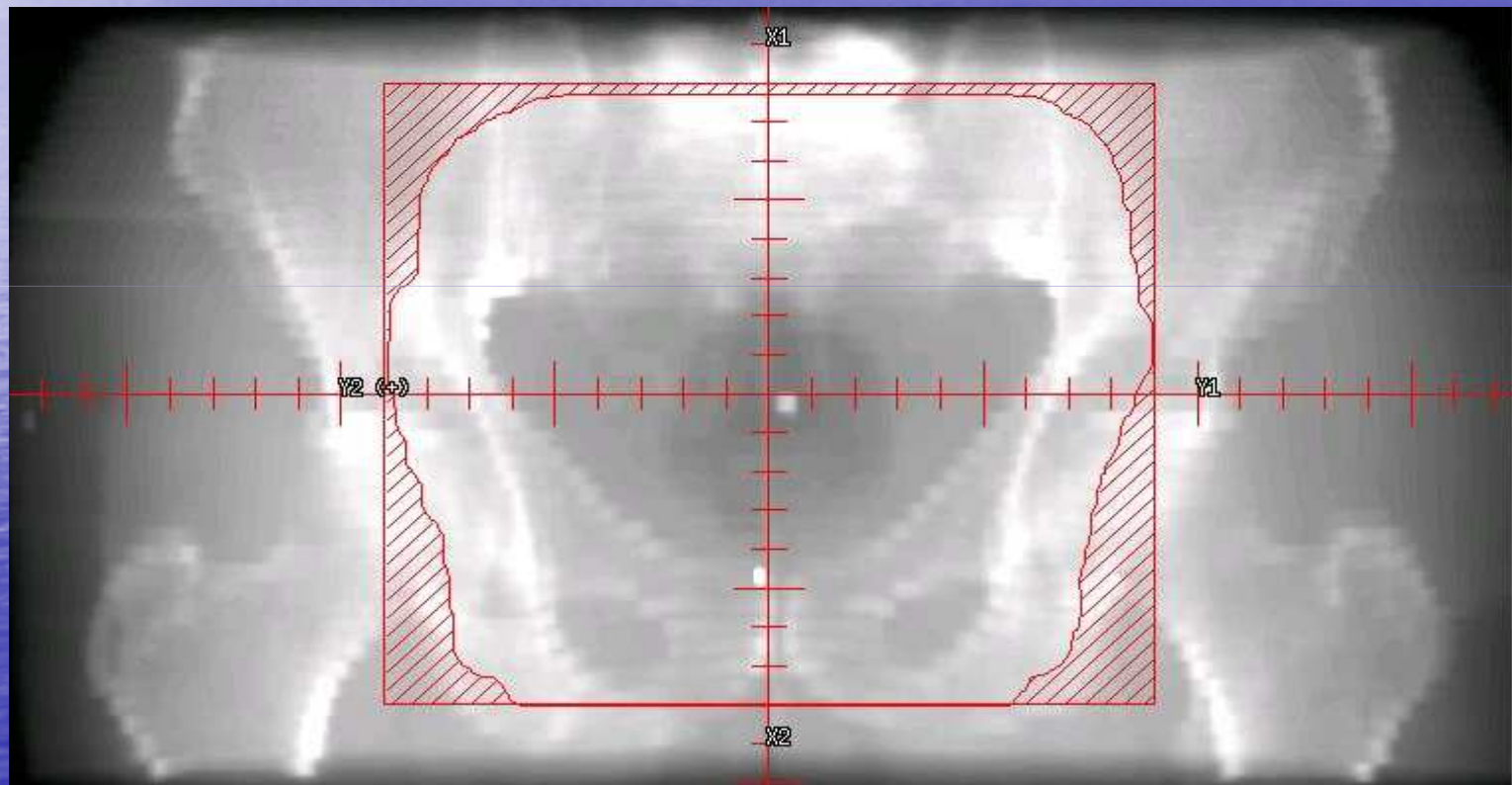


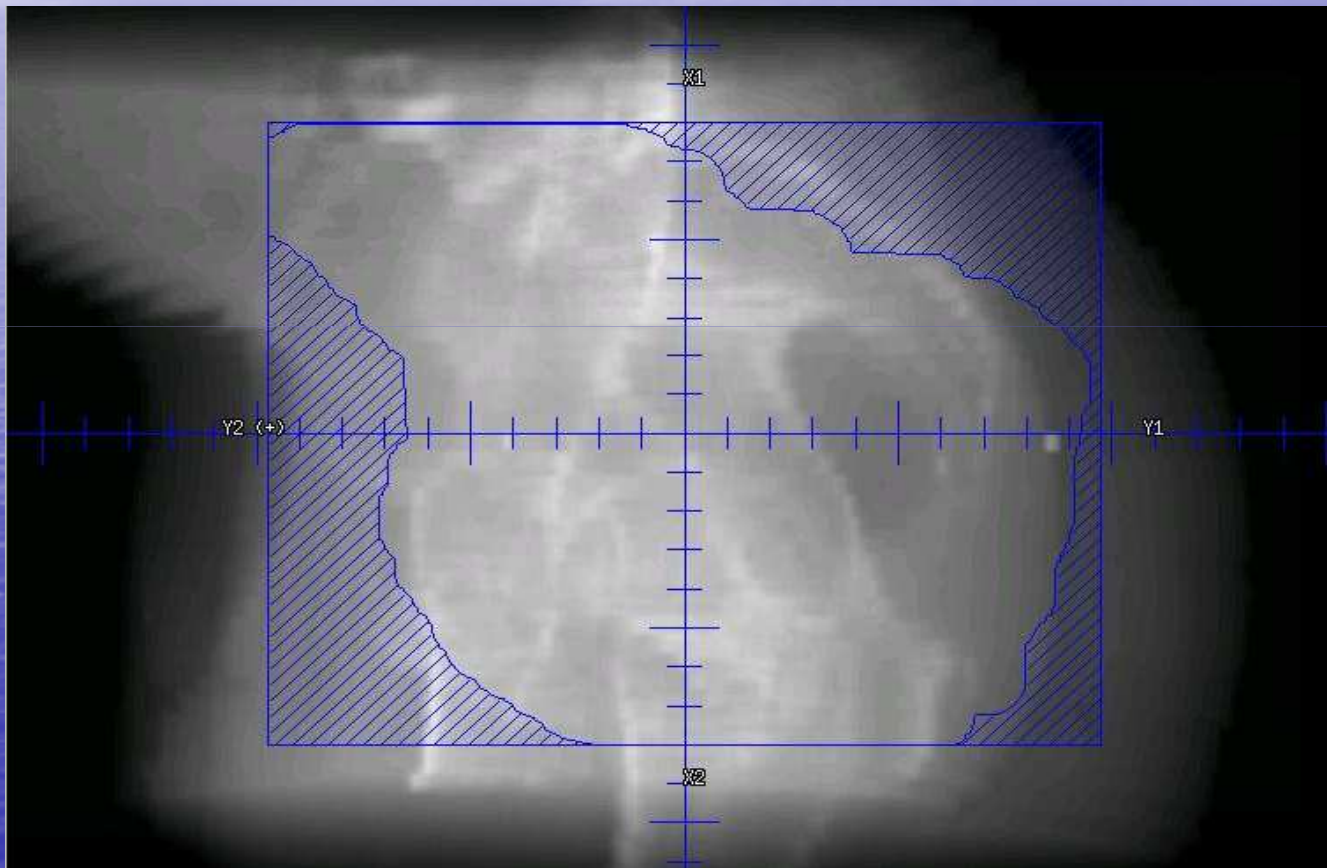


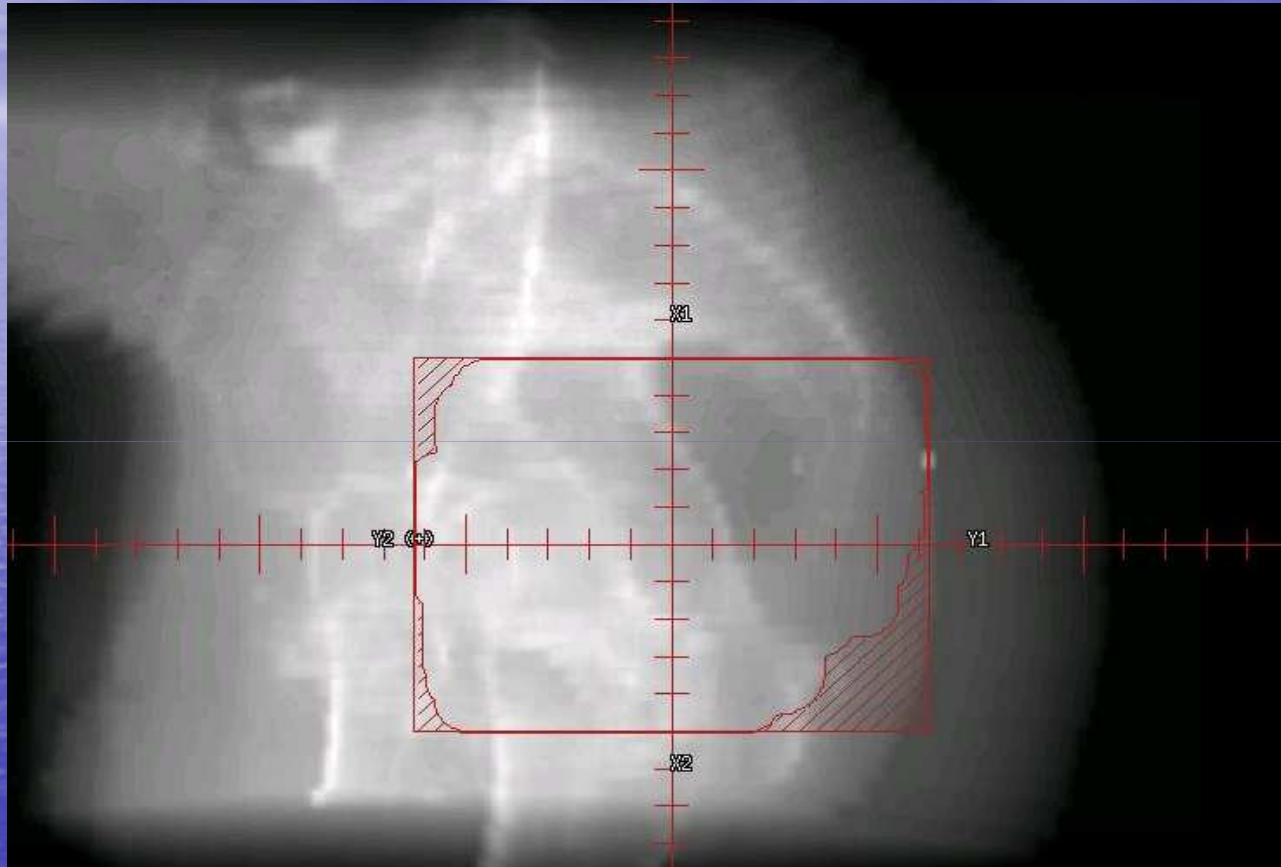


Current	Region of Interest	Trial	Beam	Color	Dash Color	% Outside Grid	% > Max	NTCP/TCP
<input checked="" type="checkbox"/>	ptv1	Trial_1	All Beams/Sources	blue	No Dash	0.00 %	0.00 %	--
<input type="checkbox"/>	ptv2	Trial_1	All Beams/Sources	yellow	No Dash	0.00 %	0.00 %	--
<input type="checkbox"/>	vescica	Trial_1	All Beams/Sources	blue	No Dash	0.00 %	0.00 %	NTCP = 0%
<input type="checkbox"/>	femore dx	Trial_1	All Beams/Sources	yellow	brown	0.00 %	0.00 %	NTCP = 0%
<input type="checkbox"/>	femore sn	Trial_1	All Beams/Sources	purple	No Dash	0.00 %	0.00 %	NTCP = 0%
<input type="checkbox"/>	ctv 1	Trial_1	All Beams/Sources	red	No Dash	0.00 %	0.00 %	--
<input type="checkbox"/>	ctv 2	Trial_1	All Beams/Sources	green	No Dash	0.00 %	0.00 %	--











# TOSSICITA'

- Acuta
- Tardiva

## COMPLICAZIONI DELLA RADIOTERAPIA

### Acute

*Diarrea*

*Dolore addominale crampiforme*

*Proctite-tenesmo*

*Disuria*

### Tardive (>6 m. post-RT)

*- Diarrea*

*-Proctite*

*-Sintomatologia ostruttiva tenue*

*-Incontinenza (?)*