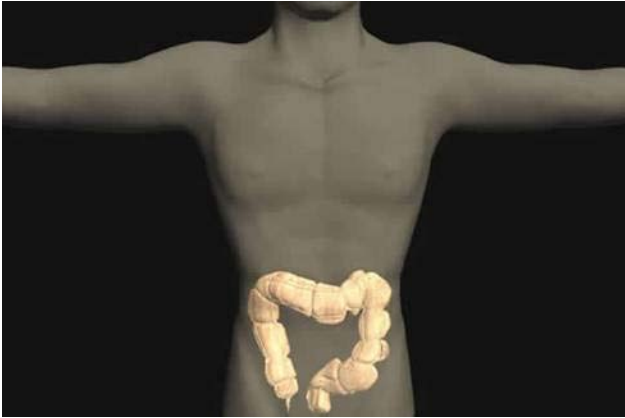


Prevenzione dei tumori del colon-retto



Il Carcinoma del Colon-Retto (CCR) rappresenta la seconda causa di mortalità neoplastica sia nei maschi, dopo quello del polmone, sia nelle donne dopo quello della mammella. Nei Paesi industrializzati l'incidenza di questa neoplasia è 4 volte superiore rispetto ai Paesi in via di sviluppo. Il tumore del colon ha un'incidenza simile tra i due sessi mentre il

tumore del retto risulta più frequente negli uomini rispetto alle donne con rapporto 1,5:1. Il rischio di ammalarsi di carcinoma del colon-retto si manifesta a partire dai 40 anni e aumenta esponenzialmente nelle decadi successive. Circa il 70% dei tumori del colon e due terzi dei tumori del retto si verifica in pazienti con più di 65 anni di età. Nonostante l'elevata incidenza della malattia, la mortalità è relativamente bassa con una sopravvivenza globale a 5 anni prossima al 60%. Negli ultimi decenni si è infatti osservato un aumento di sopravvivenza a 5 anni, legato alla diagnosi precoce e ai miglioramenti delle terapie. La caratteristica di lenta crescita di questa neoplasia e la verosimile sequenza attraverso il passaggio da adenoma a lesione tumorale rendono questo tipo di tumore un candidato ideale per un programma di screening.

Prevenzione Primaria

Obiettivo della prevenzione primaria è l'identificazione e modificazione degli agenti eziologici ambientali.

Dieta. Numerosi studi hanno confermato l'importanza degli stili di vita nell'insorgenza di questa neoplasia. In particolare esiste un rapporto tra introito calorico e carcinoma del colon-retto, così come un ruolo rilevante sembra essere determinato dalla sedentarietà e dall'obesità. La dieta sembra svolgere un ruolo fondamentale nella cancerogenesi del carcinoma del colon-retto. È stato stimato che



circa il 70% dei carcinomi colo-rettali potrebbe essere prevenuto da un intervento dietetico. Una dieta ricca di carni rosse e di grassi di origine animale è correlata con



un incremento del rischio di sviluppare un cancro del colon-retto: il consumo di grassi animali agirebbe nello stimolare la secrezione degli acidi biliari i quali, a loro volta, verrebbero convertiti in agenti cancerogeni o promotori del processo di cancerogenesi. Esistono evidenze scientifiche che una *dieta ad alto contenuto di fibre* sia associata ad una bassa incidenza di carcinoma colo-rettale e pertanto il *consumo di frutta e vegetali* è ritenuto avere un ruolo

protettivo contro l'insorgenza di questa neoplasia.

Farmaci. Alcune sostanze farmacologiche giocano un ruolo nel carcinoma del colon-retto. Per quel che riguarda il ruolo svolto dai *FANS*, molti studi hanno evidenziato una riduzione del rischio di cancro del colon con l'uso dell'*Aspirina*, ipotizzandone quindi un ruolo preventivo. Il meccanismo di prevenzione (chemioprevenzione) svolto dai FANS in generale si basa sull'inibizione della COX, enzima coinvolto nel metabolismo dell'acido arachidonico con formazione di eicosanoidi, tra i quali le prostaglandine, sostanze che sembrano invece favorire lo sviluppo del cancro. Programmi di prevenzione a base di FANS sono però ancora in fase di sviluppo, in



attesa di ulteriori dati che ne confermino la reale fattibilità. Esistono poi dati che sembrerebbero ipotizzare una riduzione del rischio nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, ma la letteratura in merito è ancora povera.

Condizioni predisponenti

- Le **malattie infiammatorie croniche**, in particolare la colite ulcerosa, sembrano favorire lo sviluppo dei tumori del colon-retto, con un rischio crescente con la durata e l'estensione della malattia. Ruolo meno sicuro sarebbe svolto dal morbo di Crohn.
- Pazienti che abbiano sviluppato un **precedente tumore al colon** sono maggiormente esposti al rischio di un secondo tumore.
- Evidenze recenti sembrano segnalare un ruolo dell'**iperinsulinismo** come fattore di rischio.
- Una **storia familiare** di carcinoma colo-rettale è correlata con un aumento del rischio di circa il doppio rispetto ai controlli.
- I **polipi adenomatosi del colon**, specie se associati ad alta componente villosa, displasia, dimensione, età avanzata del paziente ed associazione a quadri di adenomatosi familiare o giovanile, possono predisporre all'insorgenza di tumori del colon-retto



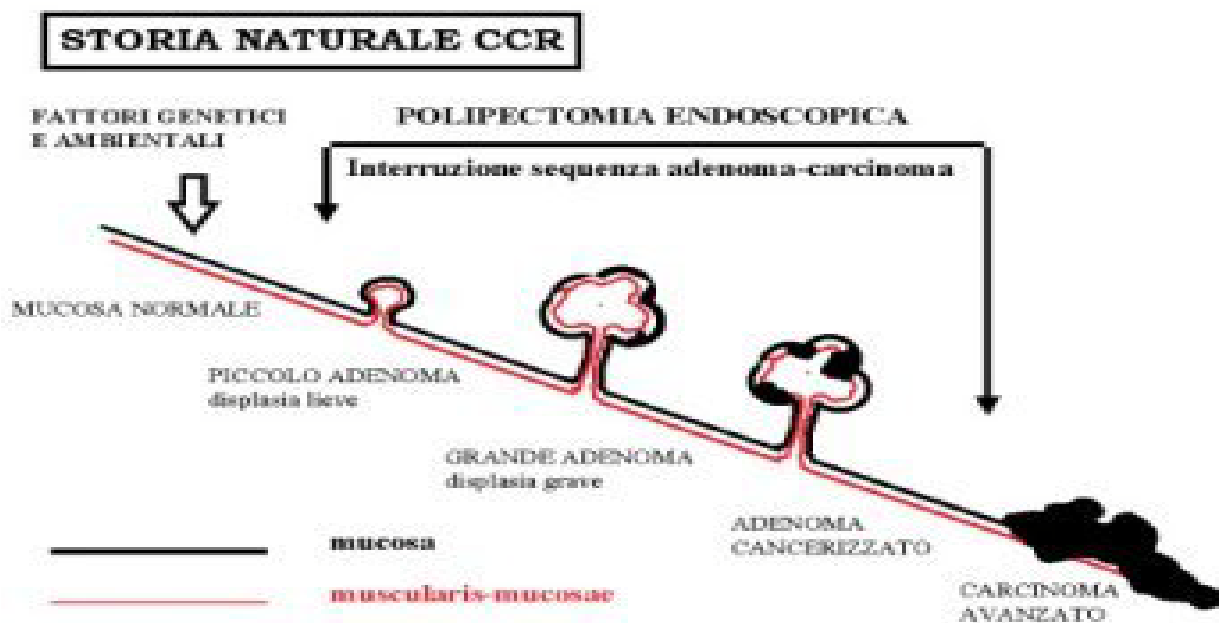
- I **fattori genetici** giocano un ruolo importante nella iniziazione, sviluppo e progressione degli adenomi e del carcinoma del colon-retto. Sono note due forme di cancro del colon-retto ereditario che possono essere associate o meno a poliposi: la **poliposi adenomatosa familiare** (FAP) e la **sindrome di Lynch** o sindrome del carcinoma colo-rettale non associato a poliposi (HNPCC).

Patogenesi

La cancerogenesi è un processo multifasico. La trasformazione neoplastica richiede un lungo periodo di tempo (*circa 15-20 anni*) ed è caratterizzato da modificazioni parallele sul versante molecolare e istologico. Il termine "sequenza adenoma→carcinoma", descrive la progressiva modificazione morfologica della mucosa colica caratterizzata da mutazioni genetiche successive che determinano il passaggio, lento e sequenziale da adenoma semplice (*iperplasia*, ovvero ispessimento della mucosa) a *displasia* (modificazioni atipiche della morfologia della mucosa) di grado sempre più elevato fino alla sua trasformazione (*metaplasia*) e quindi cancerizzazione (*neoplasia*).

Prevenzione Secondaria

La prevenzione secondaria ha lo scopo di identificare l'ammalato precocemente, cioè quando la malattia (o la sua progressione) può essere arrestata, ciò corrisponde dunque con la *diagnosi precoce* della malattia e con l'intervento su quei soggetti potenzialmente predisposti all'insorgenza del CCR. Il presupposto scientifico della prevenzione secondaria del CCR si basa sul principio che l'identificazione e l'asportazione endoscopica dei polipi adenomatosi interrompe la sequenza adenoma-carcinoma. Questa è la più efficace prevenzione del carcinoma del colon-retto. Studi multicentrici controllati permettono di affermare che l'asportazione di tutti gli adenomi riduce l'incidenza attesa di CCR dell'80-90%.



Programmi di screening

L'evidenza disponibile indica che programmi di screening per il carcinoma del colon-retto possono ridurre la mortalità. È stato stimato che con una corretta diagnosi precoce si potrebbe ridurre la mortalità cancro-correlata del 50% ogni anno. Le strategie devono considerare il rischio della popolazione da esaminare, il segmento di intestino a maggior rischio, il rapporto costo-efficacia, la *compliance* da parte del paziente e la disponibilità delle tecnologie. Ognuna delle strategie proposte presenta problemi che devono essere affrontati per poter avviare programmi di screening su larga scala, relativamente al livello di adesione, alla frequenza con cui proporre il test, all'età dei soggetti da sottoporre a esame. È fondamentale distinguere, nell'ambito della popolazione, i soggetti che hanno un rischio generico di sviluppare la neoplasia da quelli con rischio medio - alto.

Identificazione dei soggetti a rischio di CCR

- **Soggetti a rischio generico.** Appartengono al primo gruppo tutti i soggetti asintomatici di *età superiore a 50 anni*, senza storia familiare o personale di neoplasia gastrointestinale, ovarica o uterina, senza altri fattori di rischio noti per cancro del colon-retto. In questi soggetti l'unico elemento che costituisce il rischio di malattia è l'età.
- **Soggetti a rischio moderato.** Si definiscono soggetti a rischio moderato, soggetti asintomatici ma con un'anamnesi patologica remota positiva per adenomi, cancro del colon-retto, tumori ovarici o della cervice uterina. Si considerano appartenenti a tale categoria anche soggetti con un'*anamnesi familiare positiva per adenomi e cancro del colon-retto*, soprattutto se diagnosticati in un parente di primo grado a un'età inferiore a 60 anni o in due o più parenti di primo grado indipendentemente dalla loro età.
- **Soggetti ad alto rischio.** Vengono considerati ad alto rischio tutti i soggetti affetti da *malattie infiammatorie croniche* (rettocolite ulcerosa e morbo di Crohn) e quelli con una *storia familiare di FAP, HNPCC*.

I mezzi di screening

I mezzi di screening (che coincidono con quelli di diagnosi) oggi disponibili sono: **ricerca di sangue occulto nelle feci** (SOF o Hemoccult), **sigmoidoscopia** con strumento flessibile, **colonscopia** e clisma opaco. Per la limitatezza di tratto intestinale esaminato, l'esplorazione rettale è considerata un esame complementare a quelli strumentali. Grazie all'applicazione delle metodiche di screening in Europa si è assistito, negli anni 1988-1997, a una riduzione della mortalità per cancro del colon-retto superiore al 12% negli uomini e al 20% nelle donne.

- **Ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF/Hemoccult).** È stata la metodica più studiata e impiegata in studi randomizzati per il riconoscimento precoce delle lesioni coliche in soggetti asintomatici. Vi sono notevoli limiti legati all'affidabilità della SOF come unica metodica di screening da applicare alla popolazione generale o ai soggetti ad alto rischio. Anche se risulta un test di facile esecuzione, poco costoso e ben accettato dai soggetti, l'indagine non è scevra di falsi positivi e falsi negativi. Un soggetto risultato positivo al test dovrà essere comunque sottoposto a esame endoscopico e questo pone il dubbio se eseguire direttamente un'indagine endoscopica già come screening di primo livello, al di là del problema dei costi. In caso di falsa positività, da tener presente il disagio e la preoccupazione arrecata ai soggetti. Il problema dei falsi negativi al test Hemoccult si riferisce al mancato riconoscimento di lesioni neoplastiche o pre-neoplastiche perché non sanguinanti.
- **Sigmoidoscopia.** La sigmoidoscopia con strumento flessibile consente una maggiore capacità diagnostica rispetto allo strumento rigido e un minore disagio per i soggetti che si sottopongono all'esame. È stato stimato che mentre lo strumento rigido può evidenziare solo il 25% degli adenomi, lo strumento flessibile consente il riconoscimento di oltre il 65% dei polipi ed è noto che la rimozione di tali lesioni precancerose riduce il rischio di cancro. Il limite è sempre rappresentato dalla possibilità di esaminare solo il tratto di colon sinistro per cui per reperire un adenoma alla sigmoidoscopia si impone l'esecuzione della colonscopia per esaminare il tratto prossimale di colon.

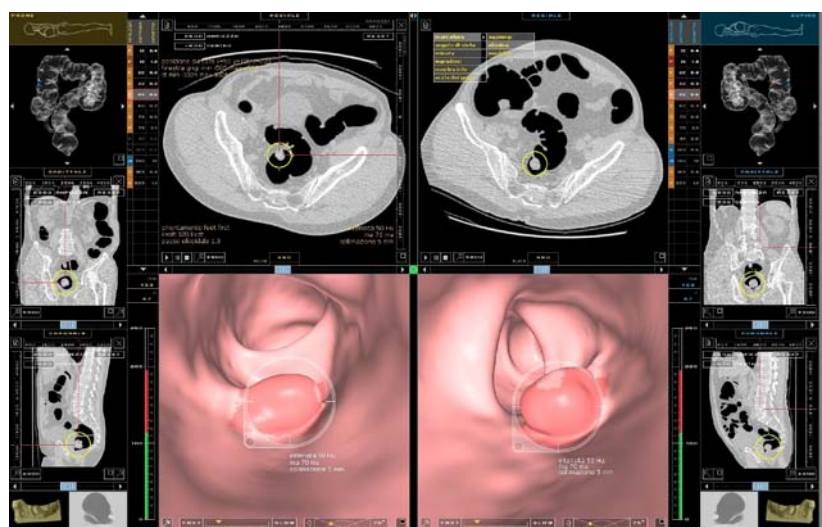


- **Colonscopia.** Consente l'esplorazione dell'intero colon e, direttamente, la visualizzazione della mucosa; nello stesso tempo è una procedura diagnostica e terapeutica in quanto permette di resecare eventuali adenomi sospetti. In linea teorica la colonscopia risulterebbe la **migliore tecnica diagnostica e terapeutica** e il metodo di screening più sensibile, ma è di difficile applicazione nella popolazione generale per il disagio arrecato. I rischi legati alla colonscopia sono molto bassi (perforazione, emorragia con percentuali stimate dallo 0,06% allo 0,3%) e sempre legati anche all'esperienza dell'operatore. Sono stati descritti anche casi di aritmie e depressione respiratoria, soprattutto



in soggetti anziani, verosimilmente legati all'insufflazione di aria in addome. Limite di uno screening con tale metodica è la scarsa *compliance*, la difficoltà organizzativa e il costo della metodica.

- **Altre metodiche in corso di valutazione.** Comprendono la **ricerca del DNA nelle feci** e la **colonscopia virtuale** che permette la ricostruzione tridimensionale dell'intestino.



Linee guida per la prevenzione secondaria del CCR

- **Tutti i soggetti a rischio elevato devono essere sottoposti a sorveglianza**
- **Dall'età di 50 anni è consigliabile lo screening.**
- **Lo screening deve essere effettuato con SOF ogni 12-24 mesi o sigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni. Se il SOF è positivo, è obbligatoria la colonscopia**
- **I tempi della sorveglianza post-polipectomia devono essere individualizzati e variano secondo il rischio e secondo la storia del paziente.**
- **Nei pazienti con storia familiare lo screening dovrebbe essere più aggressivo (con colonscopia) a secondo della fascia di rischio.**
- **In caso di Malattia Infiammatoria Intestinale (colite ulcerosa e malattia di Crohn con interessamento colico) la sorveglianza prevede la colonscopia ogni 2-3 anni dopo 8-10 anni di pancolite e dopo 15 anni di colite sinistra. I tempi della sorveglianza sono più ravvicinati in caso di colite di lunga durata (oltre i 20 anni)**
- **In pazienti con familiarità per HNPCC la sorveglianza deve essere effettuata con colonscopia, deve iniziare all'età di 25 anni e deve essere ripetuta ogni 1-2 anni fino all'età di 75. Questi soggetti sono a rischio anche per altre neoplasie e devono quindi effettuare altri accertamenti preventivi (es. stomaco, utero, vie urinarie). In pazienti con familiarità per FAP la sigmoidoscopia dovrebbe essere offerta ogni 1- 2 anni ai soggetti che non hanno la mutazione a partire dall'età di 13-15 anni fino all'età di 30 anni e poi ogni 5 anni.**