



Colorectal Eporediensis Centre

Iter formativo in coloproctologia

Tesina di fine corso

Poliposi coliche di origine genetica

Dr Carmine Cartanese

Vercelli 15-17 dicembre

Definizione

Sindromi ereditarie di cancro coloretale
(presenza o assenza di multipli polipi coloretali)

Sindromi poliposiche

Disordini ereditari non poliposici

Classificazione

Sindromi poliposiche

Poliposi adenomatose

FAP e le sue varianti

Poliposi amartomatose

Poliposi giovanile, Sdr Peutz-Jeghers, Sdr di Cowden, Sdr Ruvalcaba Myre Smith, Sdr Gorlin

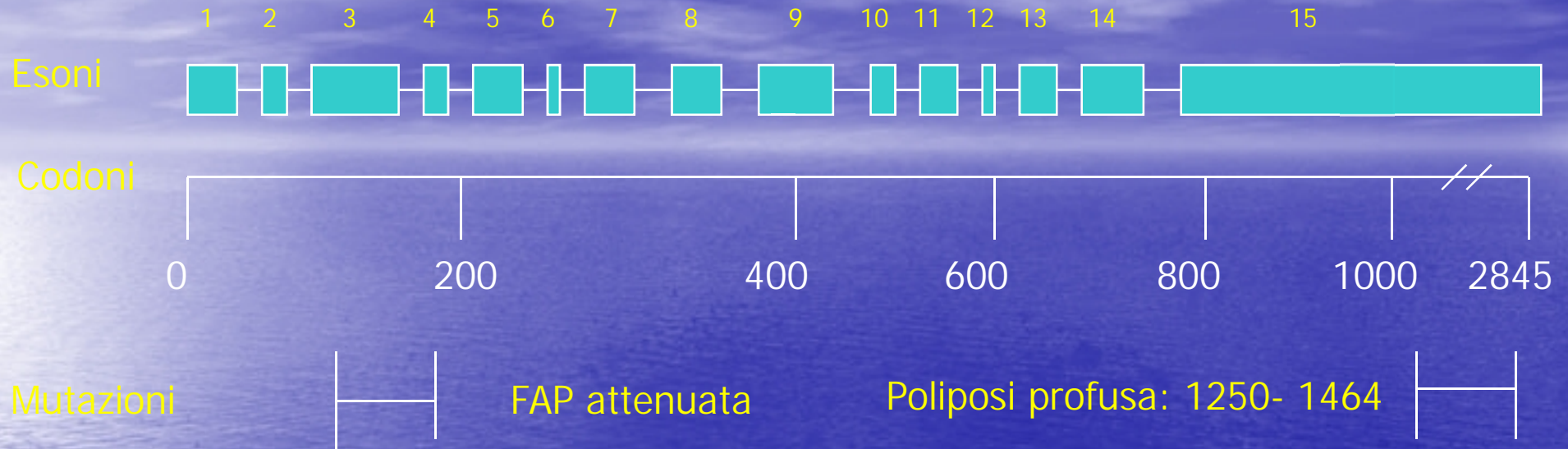
Poliposi adenomatosa familiare

- Rara malattia ereditaria, trasmessa per via autosomica dominante, con penetranza quasi completa, caratterizzata dallo sviluppo di numerosi polipi adenomatosi del colon retto (> 100)
- Circa l'8% delle famiglie con FAP : forma attenuata della FAP, caratterizzata dallo sviluppo di un minor numero di adenomi (< 100) e cancri coloretali ad un età più tardiva.

Epidemiologia e genetica

- 1 su 7000-10000 nuovi nati
- 1% dei cancri colo-rettali
- Mutazione del gene APC (5q21-22)
- 80% in famiglie con FAP
- 15-20% storia familiare assente :
mutazioni "de novo" dell'APC

Correlazioni genotipo-fenotipo



Due "hot spots": codone 1309 e al codone 1061 (13% e 11% rispettivamente)

Codoni 1-157 (primi 4 esoni) e oltre il 1587 (esone 15): AFAP (5-100 polipi)

Codoni 1250-1464 (esone 15): fenotipo severo di FAP, insorgenza precoce e polipi profusi (>1000)

I tumori desmoidi nella mutazione 3' del codone 1444 nell'esone 15 (... più distale è la mutazione > è il rischio)

La CHRPE è solitamente presente quando la mutazione è distale all'esone 9

Presentazione clinica

Polipi colo-rettali

FAP :

- > 100 polipi coloretali (da centinaia a migliaia)
- Peduncolato e/o sessile
- Tutto il colon e retto
- Pubertà
- Cr nella IV-V decade di vita (in assenza di colectomia profilattica);
Cr è raro età < 20 anni

AFAP:

- < 100 polipi colo-rettali
- Placche leggermente elevate ("flat adenoma")
- Prevalente localizzazione prossimale e minore o assente coinvolgimento rettale
- Cr ad un età più avanzata (intorno ai 50 anni)

Presentazione clinica

Polipi intestinali extracolici

Polipi gastrici

“Fundic Gland Polyps” (50-100%):

- ✓ piccoli (2-5mm) e sessili
- ✓ corpo gastrico
- ✓ Amartomatosi (?)
- ✓ nessuna potenzialità maligna (?)

Adenomi gastrici (6-14%):

- ✓ Antro gastrico
- ✓ Rischio di cr gastrico è controverso in FAP (fattori ambientali ?)

Adenomi duodenali

- ✓ 50- 90%
- ✓ piccoli, sessili e/o larghe placche
- ✓ II e III duodeno (tipicamente intorno alla papilla)
- ✓ stadiazione secondo Spiegelmann (stadio I - IV)
- ✓ il grado di poliposi aumenta con l'età

Presentazione clinica

Polipi intestinali extracolici

Stadiazione della poliposi duodenale sec. Spiegelman

	Punti 1	Punti 2	Punti 3
Polipi (n)	1-4	5-20	➤ 20
Dimensioni (mm)	1-4	5-10	➤ 10
Tipo istologico	Tubulare	Tubulo villosa	Villoso
Displasia	Lieve	Moderata	Severa

Stadio 0: 0 punti; stadio I: 1-4 punti; stadio II: 5-6 punti; stadio III: 7-8 punti; stadio IV: 9-12 punti.

Adenomi digiunali e ileali

- ✓ 40% (ad. digiunali) e 10 % (ad. Ileali)
- ✓ % ad. digiuno-ileali correlata alla severità della malattia duodenale
- ✓ anastomosi ileo-rettale, ileostomia o nella pouch ileale
- ✓ potenziale maligno basso

Presentazione clinica

Manifestazioni extraintestinali

NEOPLASTICHE

- Tumori desmoidi (10-15%)
 - ✓ Trauma chirurgico
 - ✓ Ormoni
 - ✓ Mutazioni specifiche APC
- Cr Tiroide (2-3%)
- Tumori bilio-pancreatici
- Epatoblastomi (1%)
- Tumori cerebrali (< 1%)
- Tumori surrenalici (7-13%)

NON NEOPLASTICHE

- CHPRE (70-80%)
- Osteomi (50-90%)
- Anomalie dentarie (11-27%)
- Cisti epidermoidi (50%)

DIAGNOSI

FAP

- ✓ Diagnosi clinica: > 100 polipi adenom. colo-rettali
 - ❖ Screening endoscopico
 - ❖ "De novo" (20%)
- ✓ Diagnosi genetica: positività al test per mutazione dell'APC

OLIGOPOLIPOSIS (< 100 polipi)

- ✓ AFAP
- ✓ MAP (MYH-associated polyposis)
 - Test genetico negativo per APC
 - Ereditarietà recessiva
- ✓ HNCP

Trattamento della poliposi colica

Church et al. : " Practice Parameters for the Treatment of Patients With Dominantly Inherited Colorectal Cancer..." Dis Colon Rectum 2003

- Terapia chirurgica (di scelta; liv. evid. III)
 - ✓ Proctocolectomia con ileostomia definitiva
 - ✓ Colectomia con ileorettoanastomosi (IRA)
 - ✓ Proctocolectomia restaurativa con anastomosi pouch- anale (IPAA)
- Terapia farmacologica (non terapia primaria; liv. evid. I-II)
 - ✓ Regressione di adenomi con NSAIDs
 - ❖ Sulindac (> 50% dei casi); incompleta regressione e corti follow-up
 - ❖ Non sembra influenzare nel tempo la progressione verso un pattern di malignità
 - ❖ Inibitori selettivi della Cox 2 : celecoxib, rofecoxib
 - ✓ Non efficace nel prevenire lo sviluppo di adenomi in pz genet. positivi (RCT)
 - ✓ Ruolo ?
 - ❖ Dopo iniziale chirurgia profilattica insieme alla sorveglianza endoscopica

Timing chirurgico

Vasen et al. "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)" ; GUT 2008

Non esistono linee guida

- ✓ Severità della poliposi colica
 - ❖ un gran numero di adenomi > 5 mm o adenomi con alto grado di displasia → (procto)colectomia

 - ❖ poliposi moderata → ritardare l'intervento
(contesto sociale, educativo e finanziario)

- ✓ 15-25 anni (FAP classica)

Terapia chirurgica

Proctocolectomia con ileostomia definitiva

Al-Sukhni et al. : Hereditary colorectal cancer syndromes...;
Surg Clin N Am 2008

Scarse indicazioni

- 1) Cr rettale avanzato e situato nel III inferiore del retto
- 2) Danno sfinterico
- 3) Necessità di una proctectomia, ma impossibilità di confezionare una pouch (ad es. desmoide)

Terapia chirurgica IRA vs IPAA

Aziz et al.: "Meta-analysis of observational studies of ileorectal vs pouch-anal anastomosis..."; Br J Surg 2006

12 studi comparativi (1991-2003)

- ✓ **Complicanze postoperatorie:** nessuna differenza tra IRA e IPAA
 - ❖ Un' aumentata incidenza di reinterventi entro i 30 gg per l' IPAA
- ✓ **Complicanze a lungo termine:** CR rettale 5,5% per IRA; CR pouch 0 % per IPAA
- ✓ **Risultati funzionali a favore dell' IRA:**
 - ❖ frequenza di evacuazioni nell' 24 h (2 - 6.1 vs 3.8 - 8)
 - ❖ necessità di evacuazioni notturne
 - ❖ incontinenza notturna
 - ❖ incontinenza nelle 24 h
 - ❖ richiesta di pannolini
- ✓ **Risultati funzionali a favore dell' IPAA:**
 - ❖ "urgency" fecale (39% dopo IRA e 14% dopo IPAA)
- ✓ **Qualità di vita :** nessuna differenza

Terapia chirurgica

Church et al. : " Risk of rectal cancer..." ; Dis Colon Rectum 2003

Rischio di cancro nel moncone rettale

Era pre-pouch:

- ❖ Opzioni terapeutiche a disposizione (proctectomia + ileostomia o IRA)
- ❖ > n. di pz con malattia severa veniva sottoposto ad IRA
- ❖ 13 % di Cr rettale ad un follow-up 15 anni

Era post-pouch:

- ❖ Nessun caso di Cr rettale ad un follow-up di 5 anni

✓ l' IRA può essere proposta nei casi di poliposi colica e rettale moderata

Terapia chirurgica

Church et al. : " Risk of rectal cancer..." ; Dis Colon Rectum 2003

Fattori che influenzano il rischio Cr rettale dopo IRA

1) Severità della malattia

- ❖ n. polipi nel retto (< o > 20) e nel colon (< o > 1000 adenomi colici)

2) Presenza di un CR del colon all'inizio

- ❖ la presenza di un cancro del colon al momento della chirurgia aumenta di 9 vv il rischio di cr rettale

3) L'età del paziente al momento della chirurgia e al follow-up

- ❖ Età più anziana è associata > rischio di cr
- ❖ Incidenza di cr rettale aumenta con gli anni dopo IRA, sino ad un 23% a 20 anni

4) Sito della mutazione dell'APC

- ❖ Mutazioni tra i codoni 1250-1464, specialmente quelli del codone 1309: fenotipo severo e pertanto a rischio di una proctectomia secondaria

Altri fattori:

- ❖ Lunghezza del retto
- ❖ Grado di regressione dei polipi rettali dopo IRA
- ❖ Adeguatezza della sorveglianza del retto

Terapia chirurgica

Church et al. : " Practice Parameters for the Treatment of Patients With Dominantly Inherited Colorectal Cancer..." Dis Colon Rectum 2003

IPAA (trattamento di scelta)

- ❖ n. adenomi rettali > 20
- ❖ un cr colo-rettale
- ❖ severa displasia nel retto
- ❖ grosso adenoma del retto ($> 3\text{cm}$)

IPAA o IRA

- ❖ retto libero da adenomi o in n. < 20
- ❖ AFAP

Terapia chirurgica

Vasen et al. "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)" ; GUT 2008

La decisione dipende da vari fattori:

- età del paziente
- il desiderio di gravidanza
 - ❖ IPAA evitata o posticipata
- il rischio di sviluppare desmoidi
 - ❖ IPAA in pz con storia familiare positiva o per quelli con mutazioni distali al codone 1444
- sito di mutazione dell' APC (?)
 - ❖ variazioni fenotipiche in famiglie con stessa mutazione

Follow-up endoscopico moncone rettale

Vasen et al. "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)" ; GUT 2008

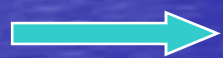
✓ Dipende dalla severità della malattia

❖ da 3 a 6 mesi

❖ trattamento endoscopico (polipi > 5mm)

❖ trattamento farmacologico con NSAIDs

❖ Multipli adenomi > 5 mm con alto grado displasia



proctectomia

Follow-up endoscopico dopo IPAA


Vasen et al. "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)" ; GUT 2008

- ✓ Possibilità di adenomi e cancro sia nella pouch ileale che nel canale anale
 - ❖ canale anale:
 - ✓ rischio di polipi > dopo "stapled IPAA" (28% vs 14 %)
 - ❖ pouch ileale :
 - ✓ prevalenza di adenomi tra 8 – 62%
 - ✓ il rischio aumenta con l'età

Controllo endoscopico ogni 6-12 mesi

Conclusioni

- Il rischio di sviluppare un cancro del retto è la prima considerazione da fare nel decidere la migliore strategia chirurgica per i pazienti con FAP.
- L'uso delle informazioni genetiche nel guidare la decisione chirurgica è controverso.
- La scelta di un intervento di IRA deve essere giustificata sulla base della morbidità postoperatoria e dei migliori risultati funzionali (eccetto l' "urgency" fecale).
- Il trattamento farmacologico con NSAID (sulindac) dopo IRA non sembra influenzare l'evoluzione dei polipi rettali verso un pattern di malignità
- Attualmente la prognosi dopo chirurgia profilattica sembra più legata alle manifestazioni extracoliche, in particolare cancro duodenale e i tumori desmoidi



Grazie per l'attenzione