

S.S. Prevenzione Secondaria e Screening

Identificazione di sottogruppi a rischio aumentato di adenoma e carcinoma coloretale in corso di screening

Linea di ricerca: 1 - Oncologia predittiva

Programma: e - Valutazione e gestione del rischio individuale di cancro e prevenzione secondaria

Responsabile: Luigina Bonelli

Partecipanti: Alessandra Guelfi, Ilaria Poiré

Durata: 2006-2008

Parole chiave: polipi e cancro coloretali; prevenzione e diagnosi precoce; mutazioni germinali; caratterizzazione biologica

Altre strutture IST: S.C. Endoscopia Interdisciplinare (E. Meroni); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (B. Gatteschi); S.S. Centro Tumori Ereditari (L. Varesco); S.S. Mutagenesi Molecolare e Riparazione del DNA (G. Fronza); S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Regione Liguria; Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; Compagnia San Paolo

Background

Lo screening di popolazione per il cancro coloretale (CCR) riduce significativamente sia la mortalità per la neoplasia sia la sua incidenza attraverso la rimozione dei polipi adenomatosi (AD).

Tra il marzo 2006 ed il giugno 2008, a Genova è stato realizzato un programma di screening per il CCR di tipo sperimentale che ha offerto all'utente, adeguatamente informato, l'opportunità di scegliere tra i tre test disponibili: test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF), rettosigmoidoscopia (RS) e colonscopia totale (CT), quello a lui più confacente. Ai soggetti con storia familiare per CCR è stata offerta la CT.

La popolazione bersaglio, attualmente, è identificata sulla base dell'età (50-69 anni); in realtà, solo il 20% di questi soggetti sviluppa AD o CCR e, al di fuori della storia familiare di CCR, non sono disponibili indicatori che consentano di individuare sottogruppi di soggetti a rischio significativamente aumentato. Un aumento di rischio di CCR è riportato in soggetti con mutazioni germinali bialleliche e monoalleliche nel gene MYH coinvolto nel pathway dell'excision repair ed è stata osservata un'associazione tra varianti polimorfiche di geni appartenenti al pathway di p53 ed il rischio di sviluppare CCR. Le indicazioni di follow up endoscopico per i soggetti ai quali sono stati rimossi polipi, in relazione al loro aumentato rischio di sviluppare nuovi adenomi e cancro, si basano sulle caratteristiche degli AD rimossi (numero, dimensioni, morfologia, presenza di componente villosa e/o di displasia di alto grado) che sono associate al rischio di cancerizzazione e alla storia familiare di cancro coloretale. Per i soggetti con polipi iperplastici (PI) al momento non è previsto follow up endoscopico; i PI rappresentano, in realtà, uno spettro di lesioni che comprendono PI veri e propri ed i polipi serrati che hanno comportamento biologico simile agli AD (potenziale evoluzione carcinomatosa, rischio di recidiva dopo rimozione e di metacroni). In base a dati della letteratura i polipi serrati rappresenterebbero circa il 5% dei polipi coloretali.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

A - Valutare la possibilità di identificare gruppi di soggetti a rischio aumentato di sviluppare AD e CCR. In particolare, verificare se varianti polimorfiche di geni appartenenti al pathway di p53 (Arg72Pro, e duplicazione di 16bp nell'introne 3, PIN3) sono importanti nella suscettibilità allo sviluppo di AD coloretali, se si associano a specifiche caratteristiche morfologiche ed istologiche dell'AD e se esiste associazione tra le varianti identificate e particolari pattern di storia familiare per AD e/o CCR.

B - Dal punto di vista clinico, definire l'entità dei polipi serrati in una casistica di screening per il CCR ed identificare markers immunostochimici e molecolari di rischio di cancerizzazione (hMLH1 e hMSH2, MUC2 e MUC5AC), che contribuiscano a meglio definire il follow up post polipectomia. Per questa valutazione è disponibile anche il materiale paraffinato relativo ai portatori di HP (casistica genovese, n=81 soggetti) identificati nel corso del trial multicentrico SCORE I (once only sigmoidoscopy) del quale è in corso il follow up.

Beneficiari

I soggetti sottoposti a polipectomia per adenoma coloretale, tuttavia, hanno un rischio significativamente aumentato, rispetto a chi non ha polipi di sviluppare nuovi adenomi e cancro e viene loro raccomandato di sottoporsi ad un follow up endoscopico periodico per la rimozione degli eventuali polipi metacroni. Tuttavia, almeno il 50% dei soggetti ai quali sono stati rimossi adenomi e che entrano in un programma di sorveglianza endoscopica non svilupperanno altri adenomi nel corso del follow up e quindi effettueranno esami non utili (e anche potenzialmente dannosi) che per il SSN rappresentano risorse che potrebbero essere impiegate per la prevenzione secondaria su popolazione generale.

Inoltre, le caratteristiche istopatologiche considerate sono variabili che risentono fortemente della soggettività del patologo che legge il vetrino: tale variabilità può inficiare in parte la predittività delle caratteristiche del polipo rimosso. La disponibilità di marker meno operatore-dipendenti in grado di predire il rischio di adenomi metacroni potrebbe consentire di personalizzare maggiormente il follow up endoscopico.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

- Rivalutazione istologica e caratterizzazione dei polipi rimossi nel corso di due trial:

I. studio randomizzato multicentrico di chemoprevenzione per testare l'efficacia di un composto di selenio e antiossidanti (Vitamina A, C, E) nel ridurre l'incidenza di adenomi metacroni. E' stata effettuata la rivalutazione istologica da nuovi preparati degli adenomi recuperati (143) per disporre di sezioni in bianco contigue per le analisi IHC e molecolari. La categoria di rischio iniziale è stata confermata per 104/143 pazienti (72.7%) (k statistics=0.31; P<0.001).

II. Trial multicentrico randomizzato e controllato SCORE I – sigmoidoscopia una volta nella vita.

Il recupero dei preparati avviene per gruppi istologici. In prima battuta, sono stati rivalutati i pazienti per i quali la rettoscopia di screening e l'eventuale colonscopia di II livello aveva diagnosticato solo polipi iperplastici: dall'archivio anatomopatologico sono stati recuperati i blocchetti paraffinati relativi ai polipi diagnosticati in 63 di 71 pazienti. In totale sono stati rivalutati 102 polipi inizialmente classificati come iperplastici. La revisione istologica ha determinato una riclassificazione dei pazienti: presenza di soli polipi iperplastici è stata confermata in 41 pazienti (65.1%); in 15 casi la revisione dei preparati ha portato alla diagnosi di adenoma serrato (SSA) in base alla classificazione di Torlakovic; in due pazienti il polipo è stato riclassificato come adenoma tubulare con displasia di basso grado e in un caso come adenoma misto ma, in relazione alle dimensioni dei polipi (<10 mm), non si è modificata l'indicazione per il follow up dei pazienti. Per tutti i polipi riclassificati sono state preparate le sezioni per l'allestimento dei preparati per l'analisi immunohistochimica.

Della stessa casistica sono anche stati recuperati i vetrini ed i campioni paraffinati relativi ai casi classificati come portatori di adenomi e sottoposti a rettoscopia di screening negli anni 1996-97: in totale 134 adenomi rimossi in 97 pazienti per i quali è stata effettuata la revisione istologica (i dati sono disponibili al momento solo su cartaceo e non utilizzabili per una preliminare analisi statistica).

Per quanto riguarda l'analisi IHC e molecolare, ad ora è stata messa a punto la metodica per gli anticorpi monoclonali MLH1 (G168-728 Ventana), Beta catenina (Ventana) e APC (Adenomatous Polyposis Coli gene product Diapath) su sezioni in paraffina di un campione rappresentativo, su 60 casi di AD, di adenoma di grosso intestino comprendente mucosa normale. Su sezioni in bianco dei PI e AD rivalutati è in corso l'analisi molecolare per valutare la presenza di specifiche mutazioni nei geni K-ras (esone 12 and 13), BRAF (V600E) e APC (MCR region) mediante analisi di sequenza automatizzata del DNA (310ABI).

Il follow up anagrafico mediante link con le SDO regionali ha identificato 3 pazienti con cancro metacrono (prossimale) e 15 soggetti con polipi metacroni la cui istologia deve ancora essere verificata.

- Risultati del Progetto SCCR (Screening ColoRettale)

Si è concluso il reclutamento dei pazienti al 30/06/2008. In totale sono stati reclutati 1.136 soggetti eleggibili per effettuare un test di screening. Nell'ambito del progetto 658 soggetti si sono sottoposti a colonscopia totale: 631 soggetti per screening e 27 come esame di II livello. In totale sono state rimosse (e disponibili per le analisi IHC e molecolari) 1019 lesioni rimosse in 419 soggetti: 169 TMN, 328 PI, 481 adenomi, 34 polipi serrati, 7 polipi misti e 9 ADK (di cui 5 in AD).

La coorte, per la quale è iniziato il follow up endoscopico e anagrafico, sarà utilizzata come validation set per il panel di marcatori che sarà identificato utilizzando le coorti di pazienti degli studi 1 e 2.

Infine, uno studio condotto in IST su parte della casistica ha dimostrato un'associazione tra 2 polimorfismi di p53 (Arg72Pro e duplicazione di 16bp nell'introne 3, PIN3) ed il rischio di sviluppare AD. Nessuna associazione è stata riscontrata tra i due polimorfismi ed il loro aplotipo e le caratteristiche istologiche degli adenomi (basso vs alto rischio) e la presenza di storia familiare di primo grado per CCR.