



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DONNE MEDICO

M.W.I.A. Medical Women's International Association

A.I.D.M. Associazione Italiana Donne Medico

XXXV CONGRESSO NAZIONALE

**LA SALUTE SU MISURA,
FOCUS ON GENDER**

20-21-22 Marzo 2015



**Aula Magna Accademia Militare (Palazzo Ducale)
Piazza Roma 15 Modena**

A.I.D.M.
SEZIONE DI FERRARA

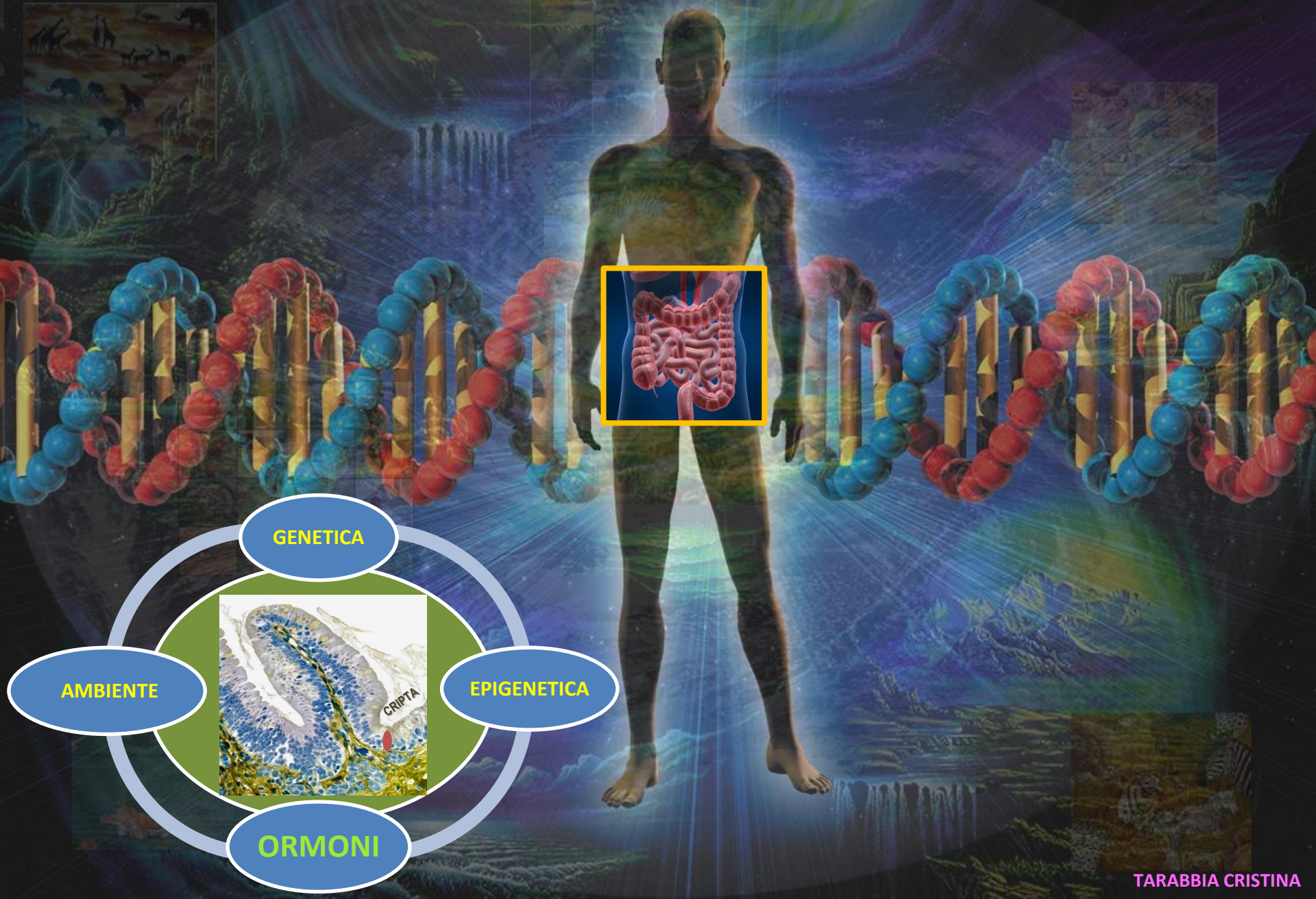


**GENETICA, EPIGENETICA
ED ORMONI SESSUALI
NEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO:
proposte per un approccio clinico di genere**

Dott.ssa TARABBIA CRISTINA

Specialista in Ginecologia Ostetricia
Docente Incaricato in Medicina di Genere -Università di Ferrara
Vicepresidente e Responsabile Scientifico AIDM Ferrara

CARCINOMA DEL COLON-RETTO: PATOLOGIA MULTIFATTORIALE

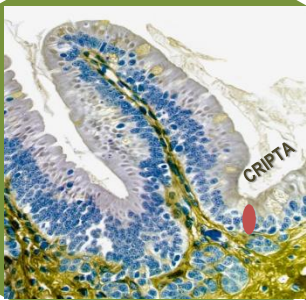


GENETICA

AMBIENTE

EPIGENETICA

ORMONI

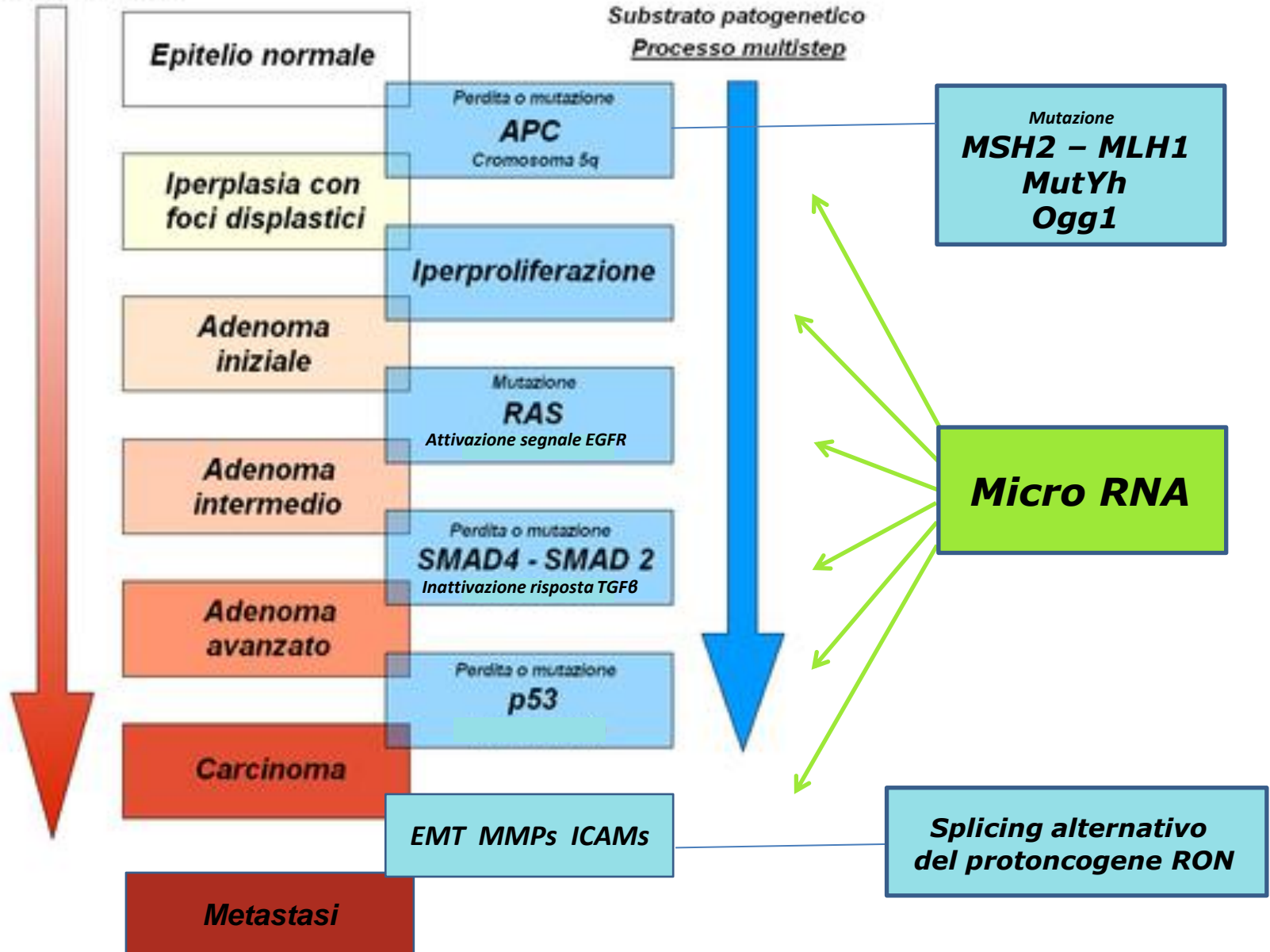



PROCESSO ONCOGENETICO MULTISTEP

modello di Vogelstein-Fearon 1990 (modificato)

Evoluzione
anatomo-patologica

Substrato patogenetico
Processo multistep



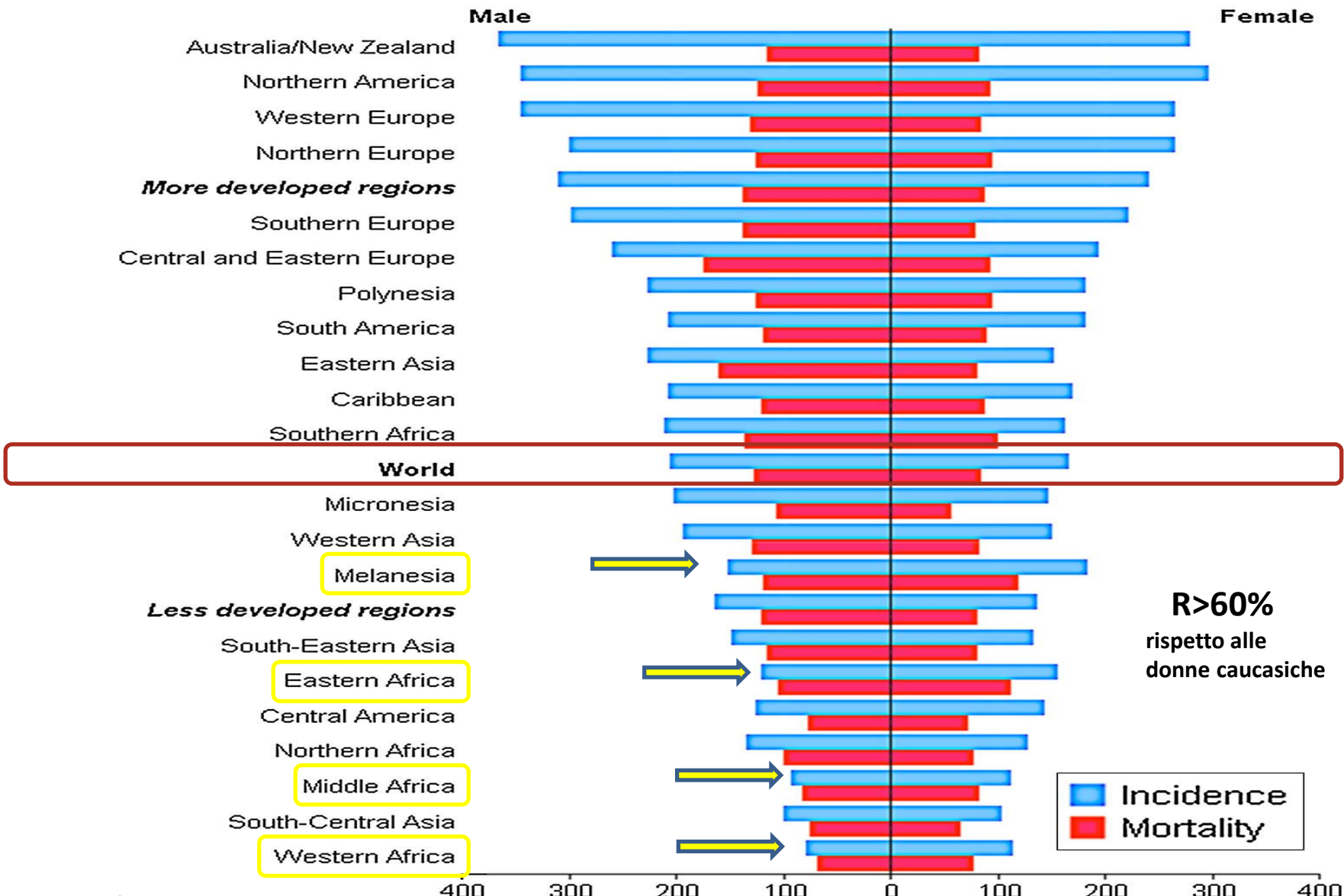
A world map with a blue background and white outlines for the continents. The map is centered on the Atlantic Ocean, showing North and South America on the left, and Europe, Africa, and Australia on the right. The text is overlaid on the map.

**Cancro del colon-retto:
3° causa di morte per neoplasia nel mondo**

EMERGENZA SANITARIA

**Strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche
differenziate per genere?**

CARCINOMA DEL COLON-RETTO: Incidenza e mortalità per genere



De Nittis G. «Donna di colore» 1883



CARCINOMA COLON-RETTALE NELLE DONNE DI ETNIA NERA

ETA' GIOVANILE (< 40anni)

«LARGE POLYPS» >9mm

Localizzazione prevalente:
Colon prossimale (destro)

Istotipo prevalente:
Adenoma serrato sessile

Adenocarcinoma mucinoso !
Adenoma mucinoso con infiltrati linfocitari

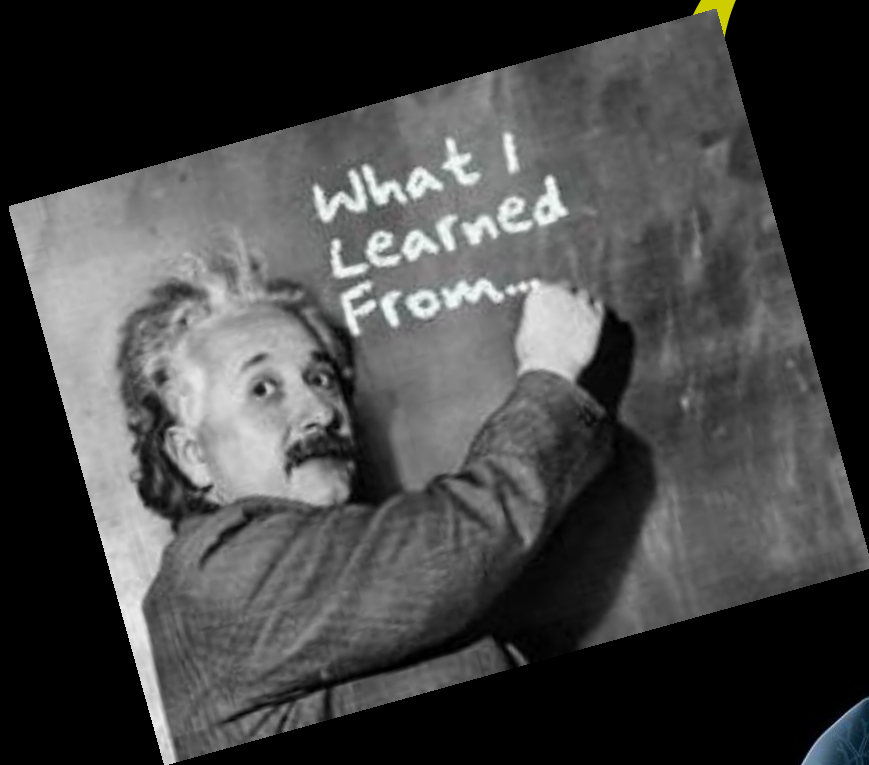
Meccanismo epigenetico prevalente:
Metilazione MLH, MSH (MSI-H)
Metilazione CpG islands (CIMP)
Metilazione BRAF

-> instabilità nel promotore di geni deputati
alla proliferazione e all'apoptosi

LA SEDE DELLA PATOLOGIA CORRELA CON CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DIFFERENTI CHE SOTTENDONO FORME TUMORALI DIVERSE

	COLON PROSSIMALE Dx	COLON DISTALE Sn
DERIVAZIONE EMBRIOLOGICA	Intestino medio	Intestino posteriore
PERFUSIONE	Mesenterica superiore	Mesenterica inferiore
RETE CAPILLARE	Multi-stratificata	Mono-stratificata
PROFONDITA' DELLE CRIPTE	Maggiore	Minore
ESPRESSIONE Ag A, B, H, Le	Alta	Assente
ESPRESSIONE MUCINA	Mucina neutra	Mucina acida (retto)
ESPRESSIONE Bak (pro-apoptotico)	Bassa	Alta
SINTESI AC.GRASSI a corta catena	Alta	Bassa
SINTESI METIL-DEOSSIGUANOSINA	Bassa	Alta

(Buffil J.C. 1990)



Carcinoma del colon-retto

PREVALENZA DI GENERE in:

LOCALIZZAZIONE

MUTAZIONE/EPIMUTAZIONE

SEQUENZA CARCINOGENETICA

ISTOTIPO BENIGNO E MALIGNO

Chen D. et al, 2014

UOMO: colon sn

Gene APC

WNT/beta-catenina

ADENOMA TUBULO-VILLOSO

ADENOCARCINOMA TUBULO-VILLOSO



DONNA: colon dx

Geni MSH, MLH, MUTYH, KRAS, BRAF

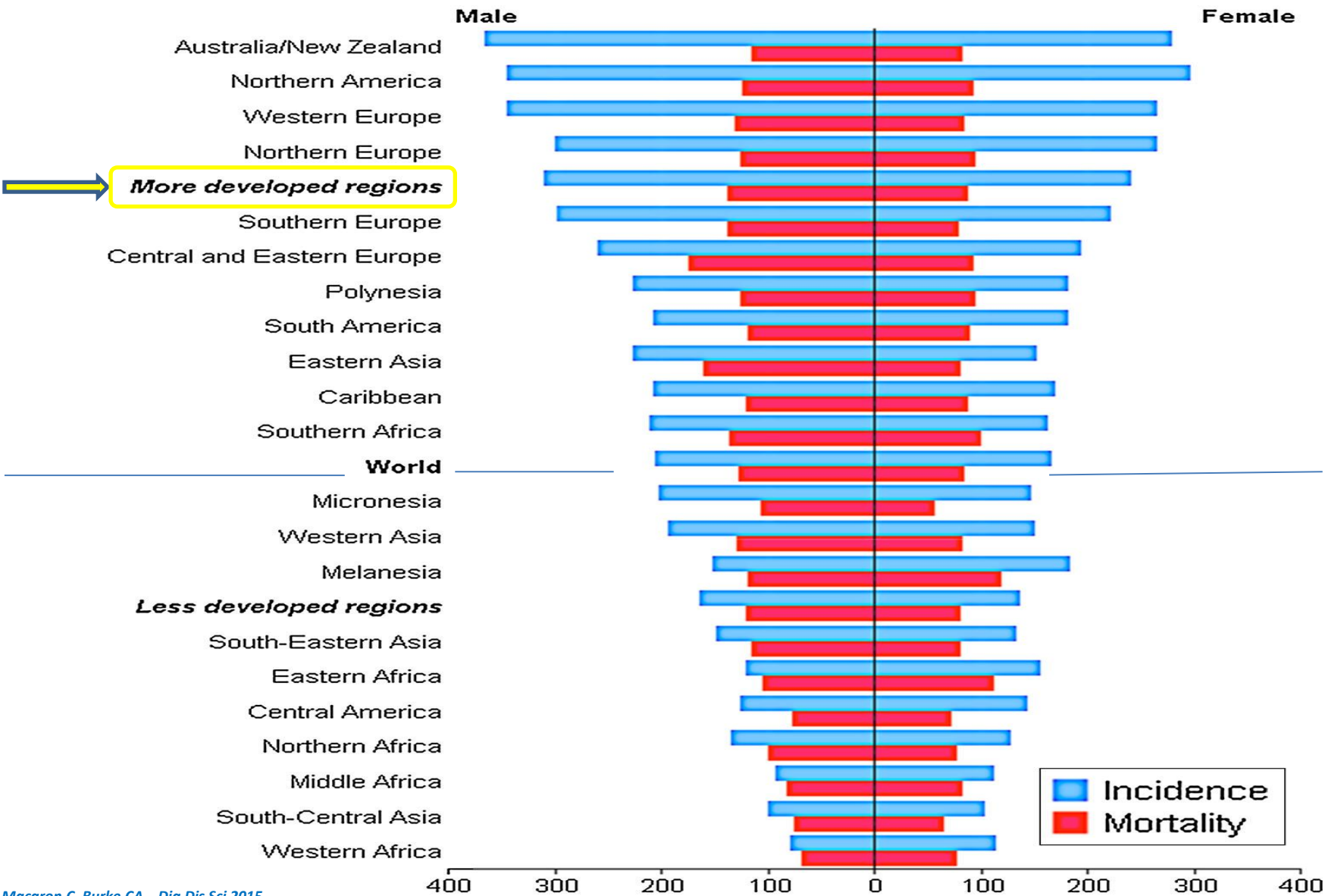
INSTABILITA DNA

da microsatelliti (MSI-H) o da CpG (CIMP)

ADENOMA SERRATO-SESSILE

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

CARCINOMA DEL COLON-RETTO: Incidenza e mortalità per genere



PREVENZIONE PRIMARIA: fattori di rischio del carcinoma colon-rettale

- Storia eredo-familiare
 - Patologie infiammatorie croniche intestinali
- } 15-20%
- Dieta
 - alto consumo di grassi saturi (carne rossa), zuccheri raffinati
 - basso consumo vegetali, fibre, calcio (latte e latticini)
 - Stili di vita
 - fumo, alcool, sedentarietà
 - Malattie dismetaboliche intercorrenti
 - obesità**, diabete

DIFFERENZE DI GENERE?



Rubens P.P. «Bacco» 1838

UOMINI

OBESI

Associazione tra BMI e CRC forte nell'uomo ed inconsistente nella donna

Keimling M. et al., 2013

Gli uomini obesi sviluppano forme avanzate M0-M1 ed N2 (le donne obese presentano forme M0-N0)

ALCOOL

VITA SEDENTARIA

Aumentato rischio CRC nell'uomo per diminuito transito intestinale, aumento insulinemia, PG e alterata funzione immunitaria

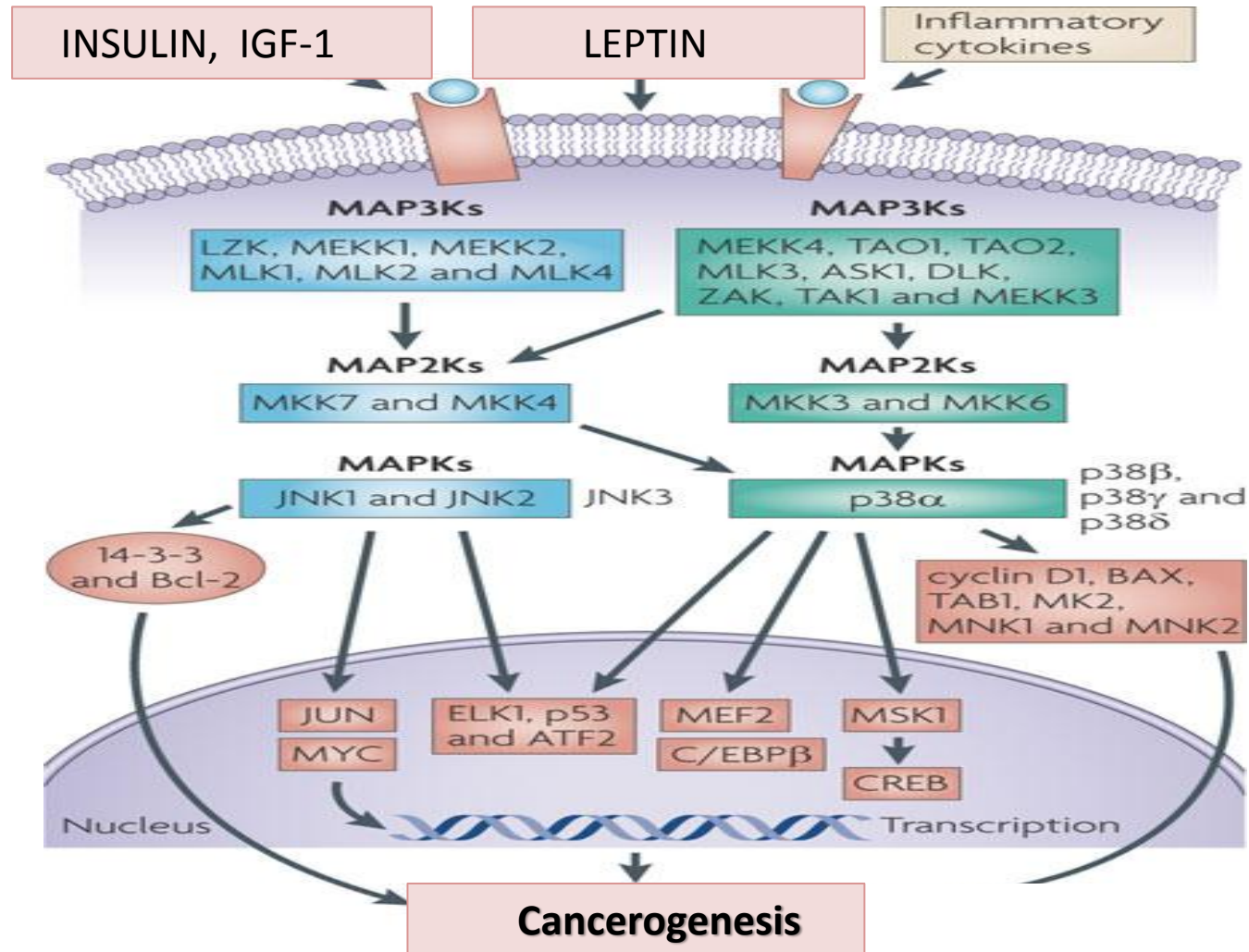
Martinez NE et al. 1997

CONSUMO DI CARNE ROSSA

Associazione tra carne rossa e CRC forte nell'uomo ed inconsistente nella donna

Jacobs ET et al, 2007

Rapporto obesità/cancro: via dell'iperglicemia/insulino-resistenza via MAPK- mediata



Nature Reviews CANCER (modificata)

DONNE

FUMATRICI

Maggiore suscettibilità patogena rispetto all'uomo

Anderson JC et al 2011

Maggiore sviluppo di adenomi serrati sessili

Età giovanile di esordio

Forme MSI-H, CIMP+, BRAF

Parajuli R et al, 2014

Rischio di CRC raddoppiato rispetto alle non fumatrici

Botteri E. et al, 2008

Mortalità <20% rispetto alle non fumatrici

Parajuli R et al, 2014

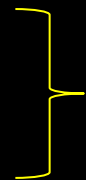
«DIETA OCCIDENTALE» (zuccheri, grassi insaturi animali, cereali raffinati, latticini)

Aumento del 30% di rischio CRC

Bao Y, et al. 2012

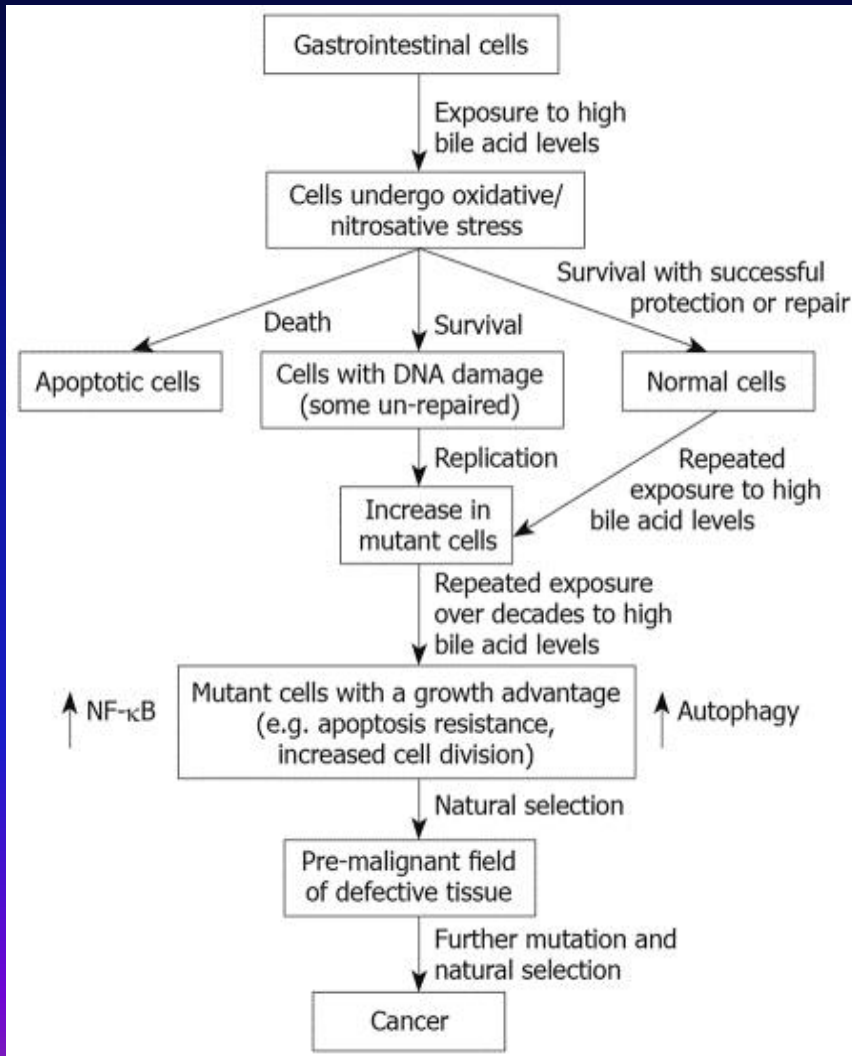
ALTERATO FLUSSO BILIARE

IPOESTRINISMO



Manet E «Donna indiana che fuma» 1862

EFFETTO TOSSICO DEGLI ACIDI BILIARI



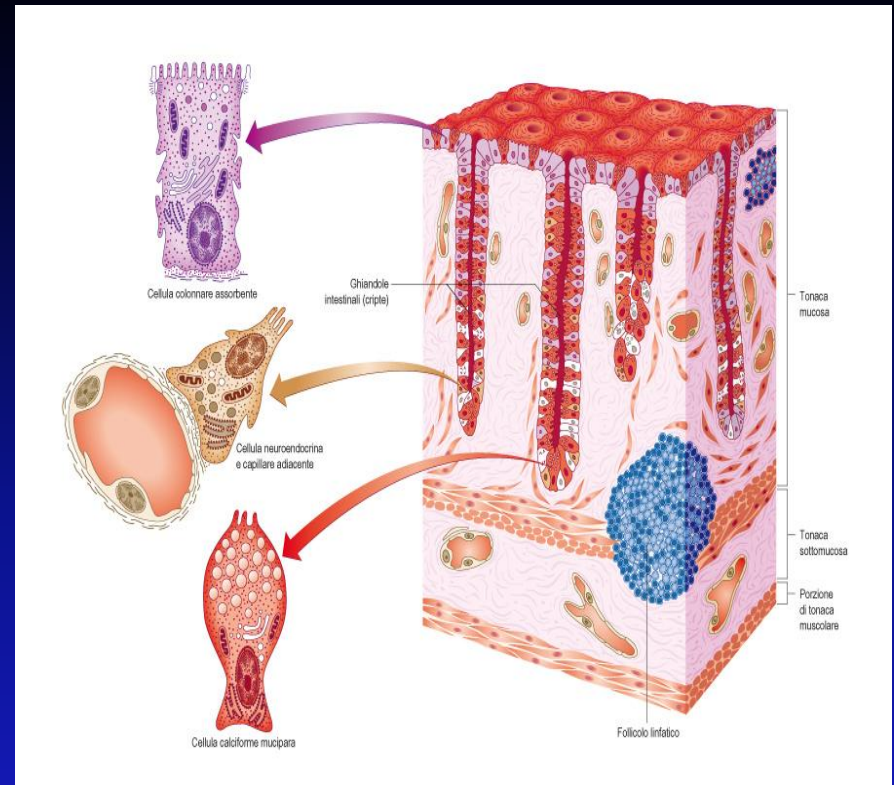
Gli acidi biliari hanno un riconosciuto effetto tossico sulla mucosa colon-rettale



ROS: danno ossidativo sul DNA
-difetto dei meccanismi riparativi
-mutazioni con vantaggio proliferativo
(resistenza all'apoptosi)
(spinta proliferativa)

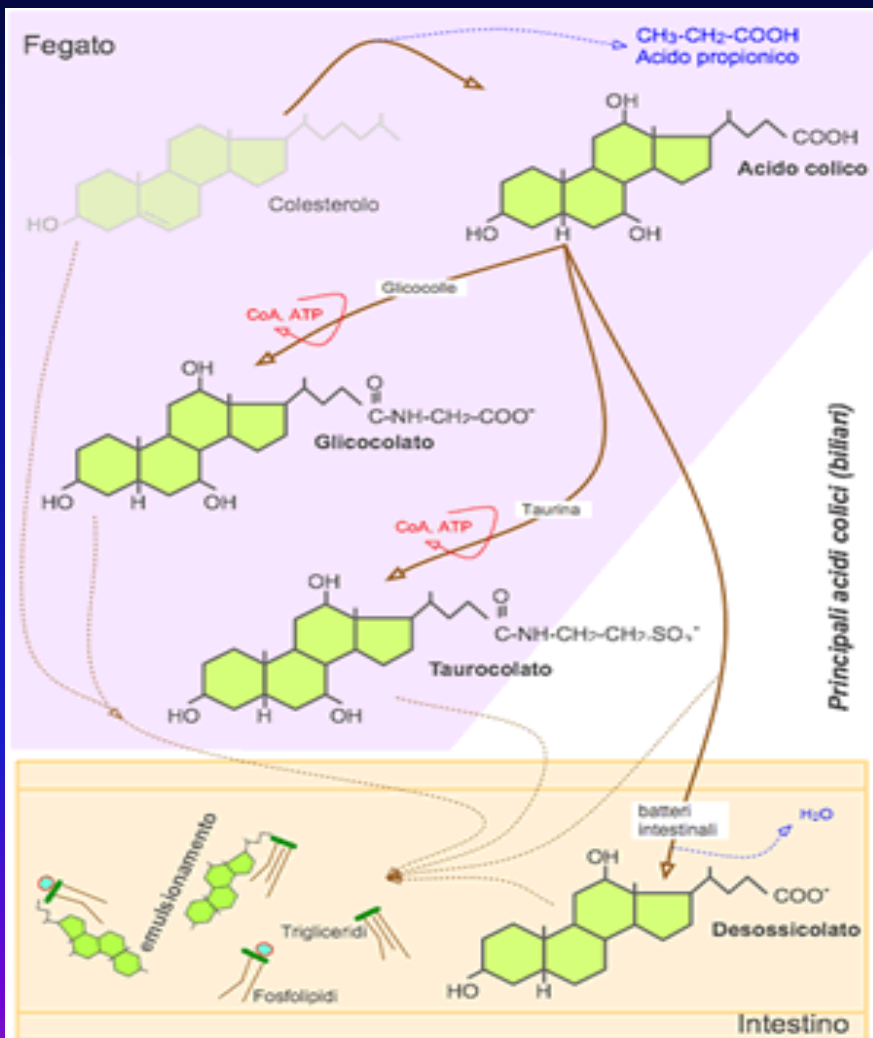
→ Autoregolazione dalla tossicità
down-regulation della sintesi biliare
mediata dall'interazione col recettore
della vit.D (VDR)

EFFETTI PROTETTIVI ESTROGENICI sull'epitelio colo-rettale ?



- 1) Interferenza con il metabolismo degli acidi biliari
- 2) Effetti regolatori ER-mediati sull'omeostasi e la differenziazione cellulare
- 3) Prevenzione della metilazione del DNA

1) Interferenza con il metabolismo degli acidi biliari



Gli estrogeni influenzano il metabolismo epatico del colesterolo, mediante interazione col recettore SXR (steroid xenobiotic receptor) omologo di VDR



- decremento produzione di acidi biliari secondari
- modulazione della loro composizione (detossificazione dell'ac.litocolico)

EFFETTO PROTETTIVO

EFFETTO ESTROGENICO SULL'OMEOSTASI DELL'ENTEROCITA

1) inibizione della crescita cellulare: effetto antiproliferativo

- promozione di slow-cell-type
 - riduzione della ciclinaE e della ciclinaD1 (arresto in G1-S)
 - attivazione degli oncosoppressori p53, p21CIP1, p27KIP1
- inibizione degli oncogeni
- down-regolazione di PCNA (proliferation cell nuclear antigen)

2) innesco della morte cellulare programmata: effetto pro-apoptotico

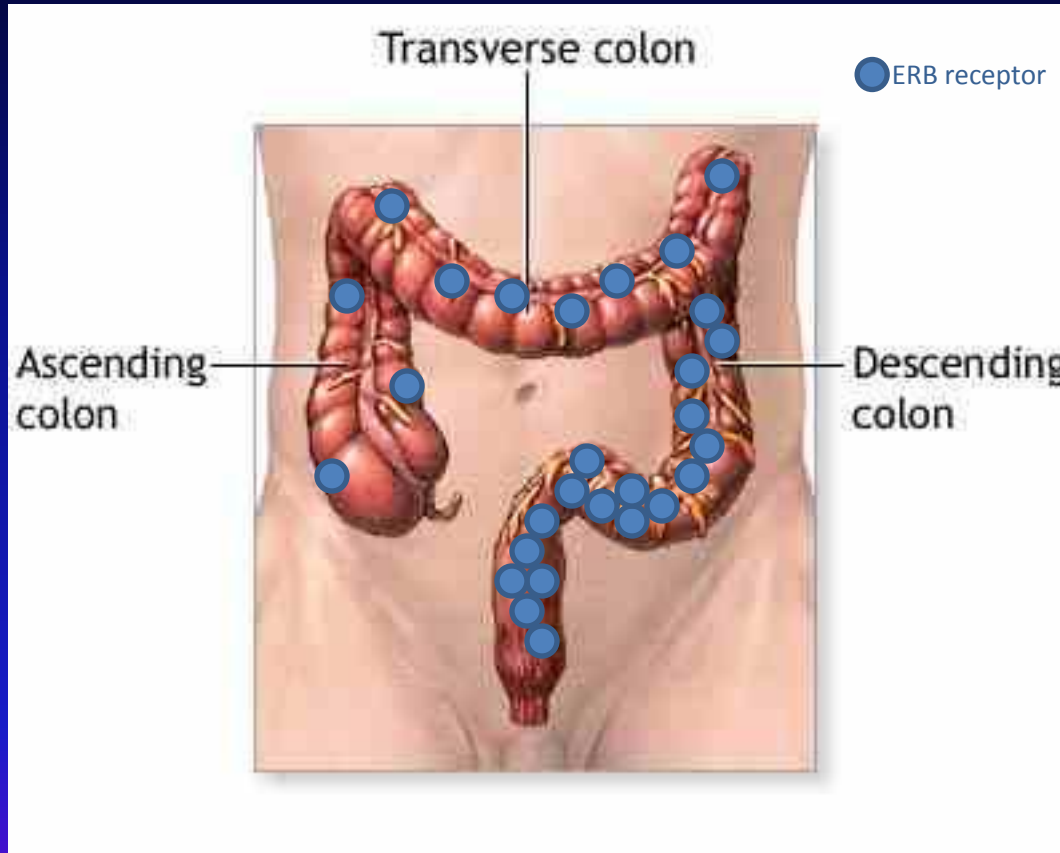
- up regolazione del gene BAX-alfa
- shift BAX-alfa / Bcl2
- up regolazione delle caspasi 8-9
- attivazione della caspasi 3
- down regolazione dell'oncogene anti-apoptosico p63
- clivaggio della citokeratina 18

3) mantenimento della normale architettura delle cripte

4) prevenzione della metilazione delle isole CpG del DNA

- down-regulation della DNA metil-transferasi

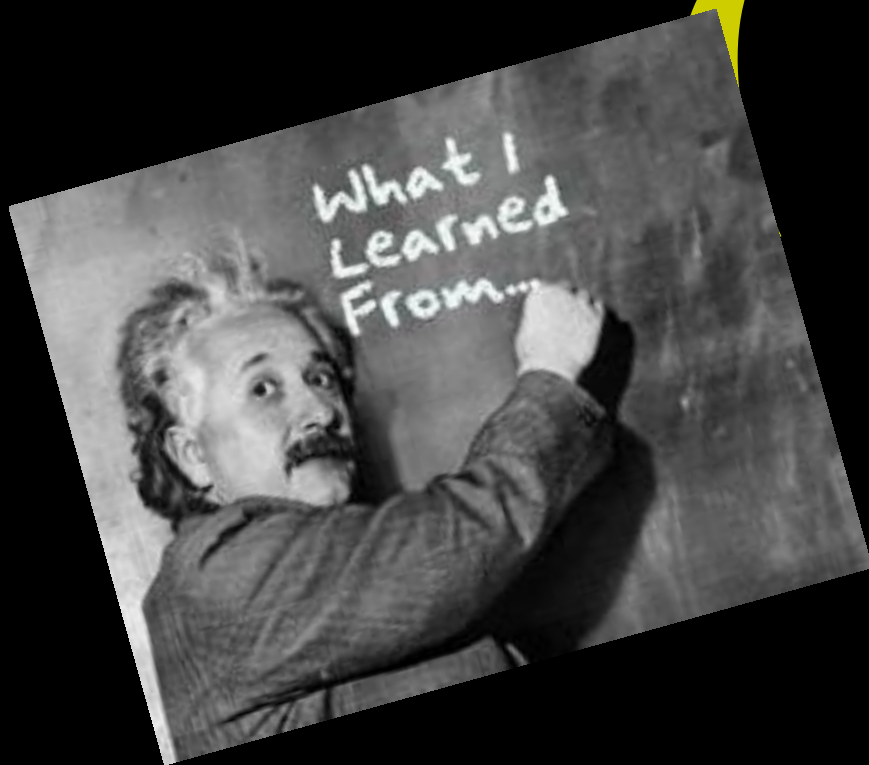
LA DISTRIBUZIONE DEI RECETTORI ESTROGENICI ER-beta NELL'EPITELIO COLON-RETTALE AUMENTA DA DESTRA A SINISTRA



→ Gli estrogeni determinano un maggiore effetto protettivo sulle anse coliche discendenti

Nelle patologie del colon-retto dell'uomo si osserva una RIDOTTA ESPRESSIONE DEI RECETTORI ER-beta

- ❖ nella poliposi familiare la diminuzione dell'espressione dei recettori beta è proporzionale al grado di displasia
- ❖ nelle linee cellulari coliche tumorali e nell'adenocarcinoma la diminuzione dell'espressione dei recettori ER-beta è proporzionale all'aumento del grading ed allo staging
- ❖ nell'adenocarcinoma la diminuzione dell'espressione dei recettori beta è proporzionale allo sdifferenziamento dell'architettura mucosa, con scissione delle cripte
 - alterata produzione di mucina
 - rottura delle giunzioni epiteliali
 - riduzione dei desmosomi
- ❖ la diminuzione dell'espressione recettoriale è inversamente correlata alla prognosi favorevole ed alla sopravvivenza (OS, DSS, DFS)



GLI ESTROGENI ESERCITANO UN EFFETTO PROTETTIVO SULLA MUCOSA COLON-RETTALE, MEDIANTE L'INTERAZIONE CON β -RECCETTORI

GLI AGONISTI ER-beta POTREBBERO ESSERE UTILIZZATI IN CHEMIO- PREVENZIONE PRIMARIA NELLE DONNE IN TRANSIZIONE MENOPAUSALE?



PREVENZIONE PRIMARIA:
AGONISTI DEI RECETTORI BETA-ESTROGENICI



1) *Estrogeni steroidei (naturali, di sintesi, associazioni estroprogestiniche)*

2) *Estrogeno-mimetici*

- *Tibolone*

- *SERMs* *I generazione : tamoxifene, clomifene, clorotrianiside*
 II generazione : raloxifene, levomelexifene, droloxifene

3) *Fitoestrogeni (agonisti o antagonisti)*

*Lignani, cumestani, ISOFLAVONI, lattoni dell'acido resorcilico, flavoni,
flavonoli, flavanoni, calconi*



TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

THE WHI TRIAL:

- ❖ La somministrazione di TOS combinata (NON solo con estrogeni), per 5 anni, in post-menopausa, riduce del 38% l'incidenza di CRC.
- ❖ Dopo ulteriori 6.8 anni di follow-up non si è osservato alcun beneficio
- ❖ Le forme di CRC diagnosticate nel braccio TOS del trial sono risultate sorprendentemente più avanzate ed aggressive

Manson JE et al, 2013

**TALI DATI NON SUPPORTANO UN BENEFICIO APPREZZABILE
«A LUNGO TERMINE» DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA
NELLA CHEMIOPREVENZIONE DI CRC NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA**

IL CONTESTO AMBIENTALE



LA CELLULA

INTERAZIONE CELLULARE LOCALE TRA “PROFILO ORMONALE”, “PROFILO RECETTORIALE” E “METABOLISMO CELLULARE”

PROFILO ORMONALE

Quota circolante

età
fasi riproduttive
estrogeni nell'uomo
androgeni nella donna
progesterone nella donna
polimorfismi
patologie
terapie
ambiente

PROFILO RECETTORIALE

Sensibilizzazione / desensibilizzazione
fasi riproduttive

Selettività tessuto-specifica

Shift delle isoforme recettoriali
polimorfismi
patologie
terapie

Shift dei meccanismi molecolari scatenati
genomici/non genomici

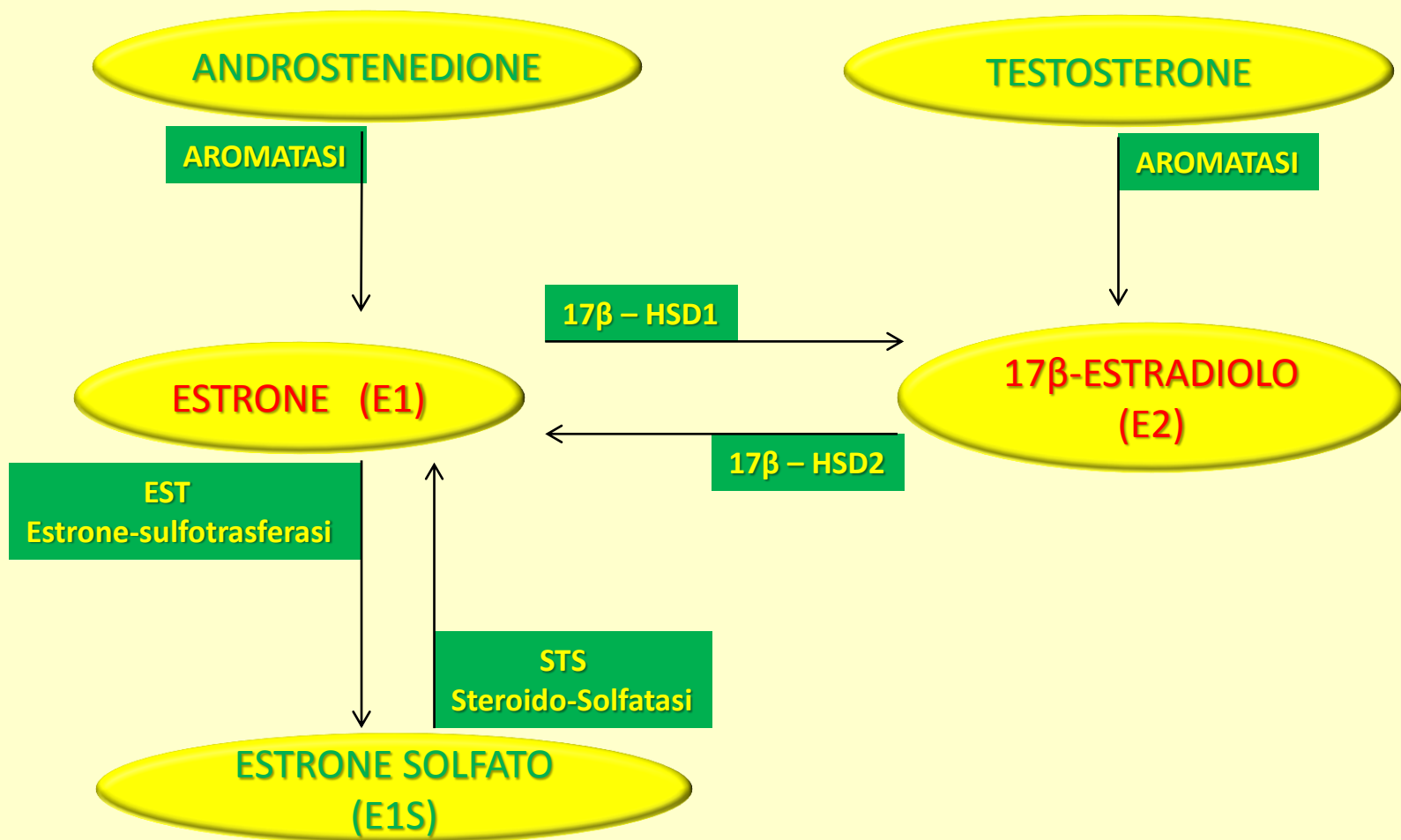
METABOLISMO CELLULARE

INTRACRINOLOGIA

Espressione genica
intracellulare di:

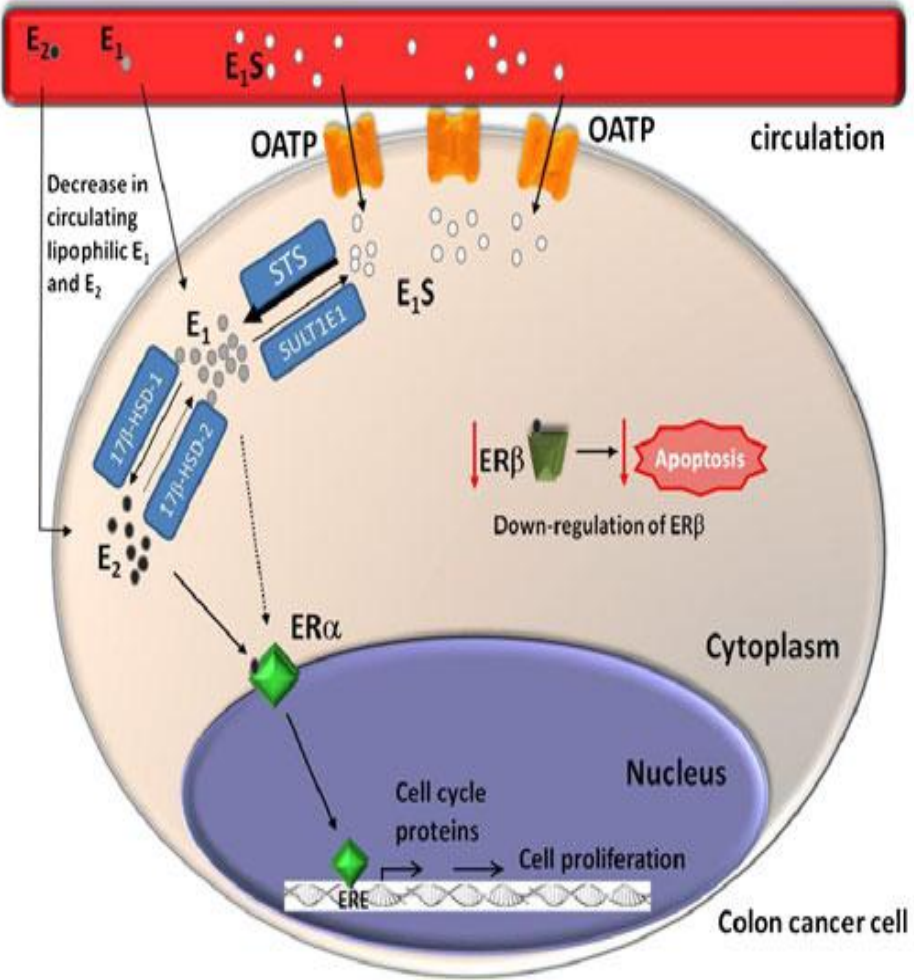
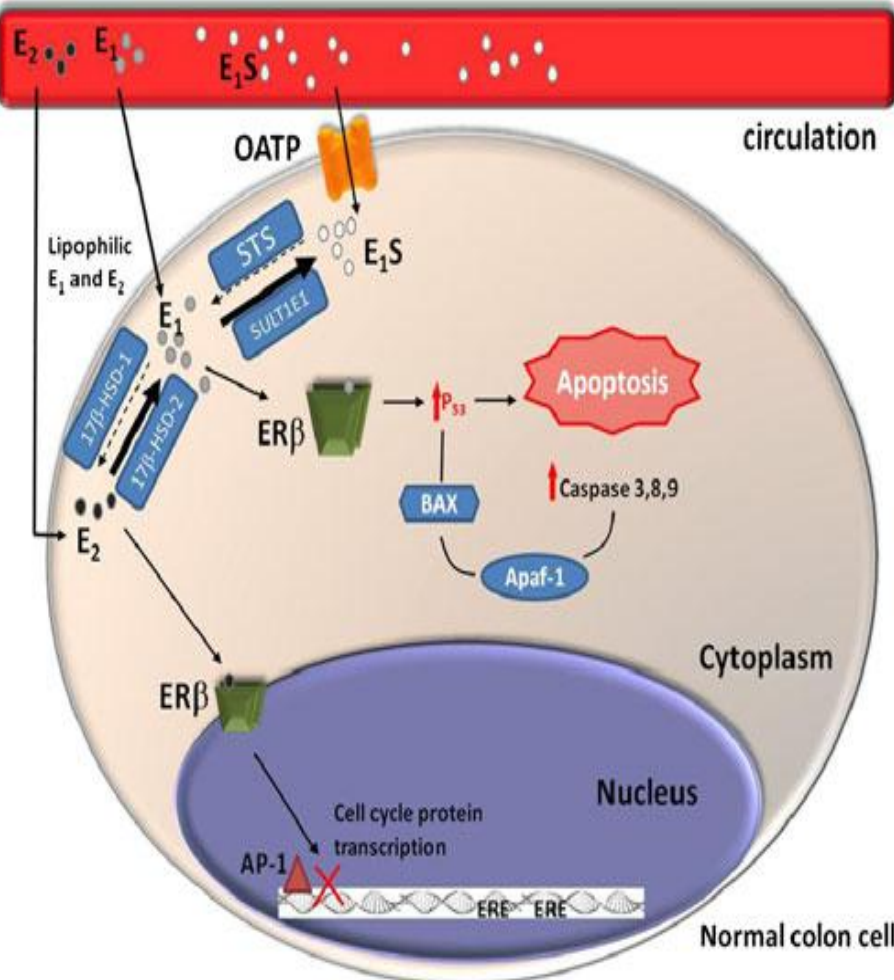
enzimi steroidogenesi
co-attivatori
co-repressori

C.Tarabbia: Metabolismo estrogenico nei tessuti periferici



ENTEROCITA FASE FERTILE

ENTEROCITA PERIODO MENOPAUSALE



Foster P.J. Int J Col Dis (2013),



NUTRICEUTICA: isoflavoni

25-45 mg/die in fase preventiva

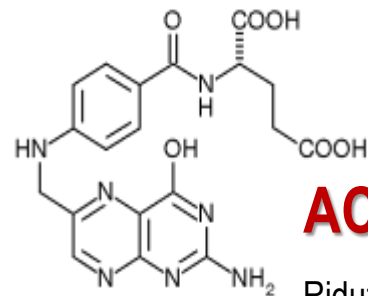
(comportamento agonista-antagonista
a seconda delle fasi della vita)

50-90 mg/die in terapia di attacco

(decelerano la crescita tumorale solo nei casi
a basso grading e staging, con modica espressione ERbeta)

CHEMIOPREVENZIONE PRIMARIA

ANTIOSSIDANTI

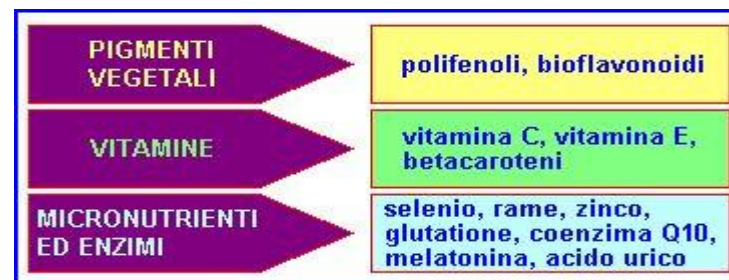


ACIDO FOLICO

Riduzione del 75% del R di CRC nelle **donne** che utilizzano per 15aa, 400µgr/die di folati
(Giovannucci E. et al, 1998)

Nessuna protezione, né differenze di genere, utilizzando 1 mg/die di folati per 3 anni, ANZI il 67% degli utilizzatori sviluppa almeno un adenoma colon-rettale avanzato ed è più esposto a carcinogenesi non-colica.

Aumento della mortalità generale in **donne anziane!!**
(Cole BF et al, 2007; Mursu J et al, 2011)



E' stata riscontrata un'associazione inversa tra R di CRC ed apporto di Vit.E **in donne < a 60aa**

(Bostick RM et al, 1993)

Successive evidenze indicano che β -carotene e Vit.E si associano ad incremento di mortalità in entrambi i generi

(Miller ER et al, 2005)

FIBRE

Nessuna evidenza scientifica di prevenzione, né differenze di genere verso adenomi e CRC
(Alberts DS et al, 2000)



CALCIO

Un unico studio ha mostrato una riduzione del 15% del R di CRC con supplementazione di 1,200 mg/die di calcio per tre anni, in entrambi i generi
(Baron JA et al, 1999)

Il beneficio inconsistente in chemioprevenzione e l'incremento del 30% del R di infarto miocardico nella donna non supportano un ruolo del Calcio in prevenzione primaria

(Bolland MJ et al, 2010)





CHEMIOPREVENZIONE PRIMARIA: ASPIRINA

- ❖ Riduzione del 20% del R di CRC dopo 9 anni di terapia con 100mg/die di Aspirina

La chemioprotezione risulta più efficace nei confronti di CRC localizzati nel colon prossimale

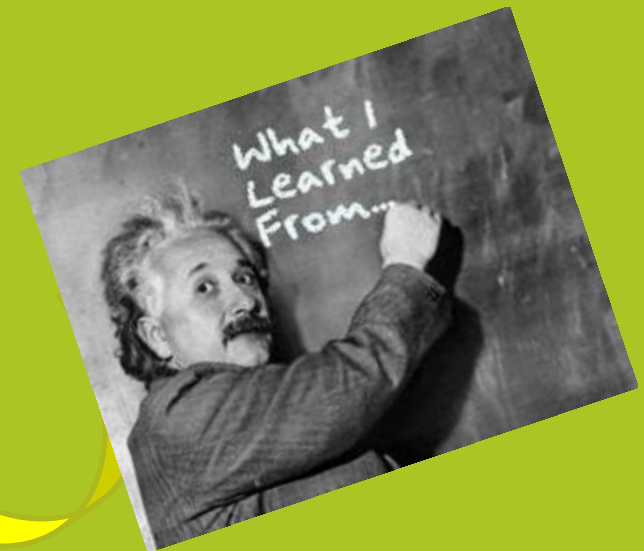
(Cook NR et al, 2013)

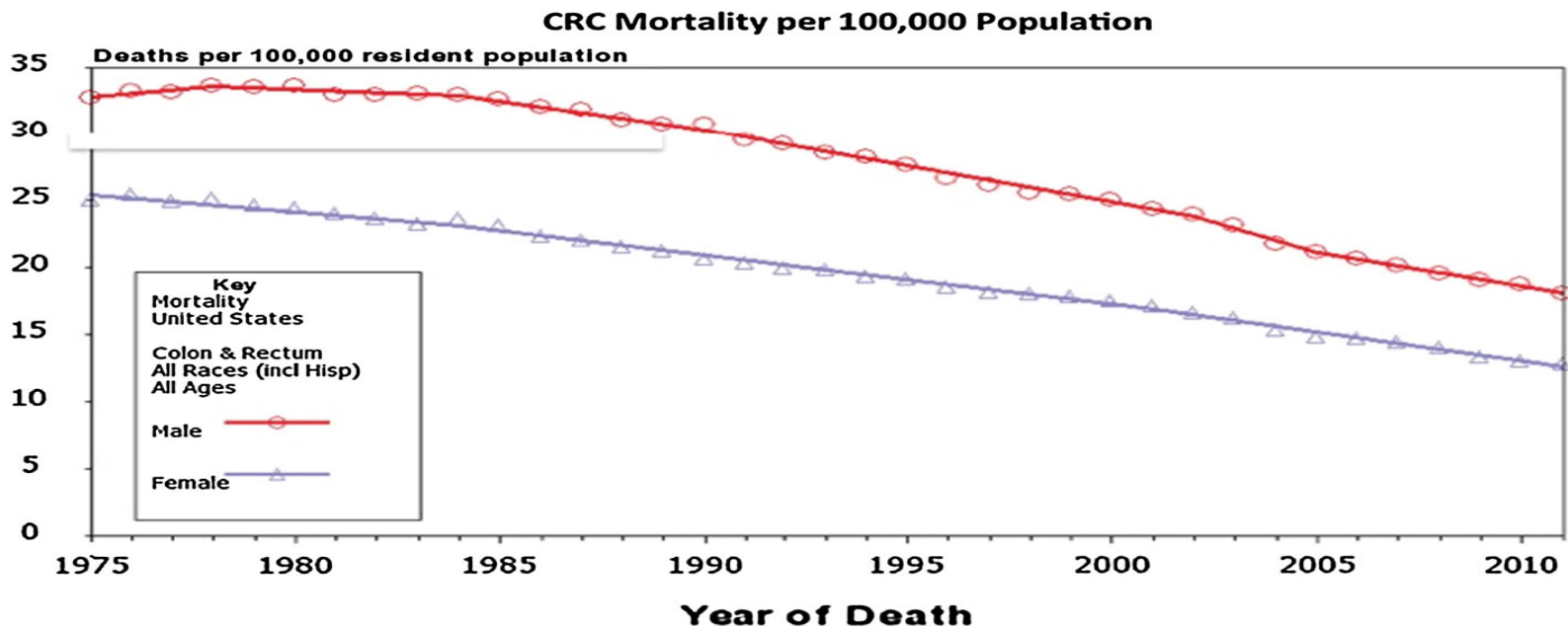
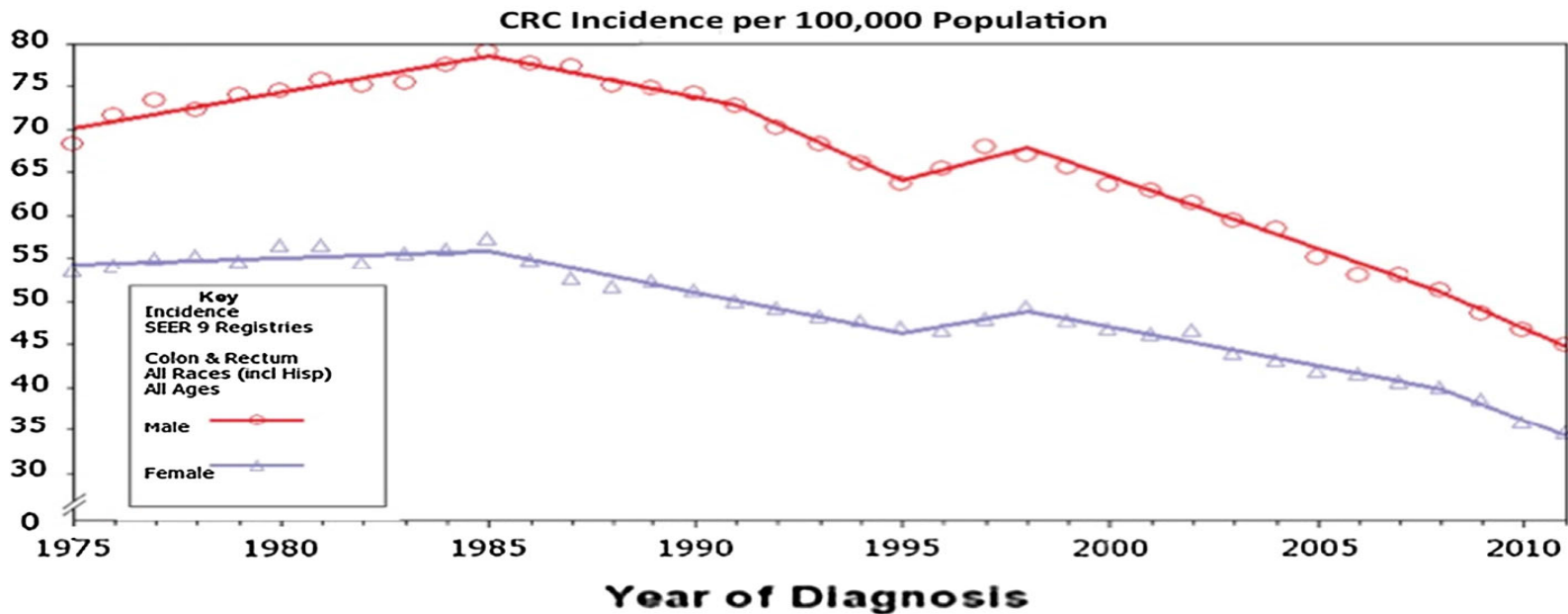
- ❖ Nelle donne in post-menopausa che utilizzano antinfiammatori non steroidei per 2-5 volte/settimana, si verifica una riduzione del 37% del rischio di incidenza di CRC rispetto ai controlli

(Mahipal A. et al, 2006)

L'utilizzo a lungo termine di aspirina si associa alla riduzione di incidenza e di mortalità di CRC, soprattutto nella DONNA, e nelle forme a sede nel colon prossimale

EFFETTO CHEMIOPREVENTIVO!





PREVENZIONE SECONDARIA screening

La donna aderisce meno ai programmi di screening

American Cancer Society, 2014

L'obesità è inversamente associata all'aderenza allo screening nella donna caucasica, non nell'uomo, dove l'associazione è diretta.

Leone LA et al. 2010

La donna si sottopone preferenzialmente al FOBT, ma meno all'endoscopia (età, livello educativo, economico, sociale, sesso dell'endoscopista, ansietà, preparazione intestinale)

Salas D. et al, 2014

Peggior performance colonscopica nella donna (maggior dolore, pregressi interventi ginecologici, difficoltoso passaggio ciecale, maggior colon trasverso e loop, pelvi ruotata, minor muscolatura)

Shah SG et al, 2002; Garrett KA, 2010

NNS ha lo stesso valore tra M 50-54 aa e F 60-65aa. Le donne raggiungono lo stesso numero di carcinomi 3.4-6.9 anni dopo l'uomo (non completamente spiegato dalla longevità femminile)

Regula J. et al, 2006; Ferlitsch et al, 2011

La donna ha circa il 34% in più di «interval cancer» rispetto all'uomo

Singh H et al, 2010; Brenner H. et al, 2012



PREVENZIONE SECONDARIA indicazioni

MIGLIORARE L'ADESIONE DELLE DONNE ALLO SCREENING

Campagne di sensibilizzazione per ridurre il **pregiudizio di genere** (percezione che CRC sia una patologia maschile) e la **visione bikini** (gli screening femminili siano solo PAP TEST e MAMMOGRAFIA)

MIGLIORARE LA PERFORMANCE COLONSCOPICA NELLA DONNA

Utilizzo di COLONSCOPIO (iprevalenza di forme prossimali, specie nelle nere)

Utilizzo di strumenti sottili e flessibili

Operatore femminile

Sedazione

POSTICIPARE DI 5 ANNI LO SCREENING NELLA DONNA?? (studi solo americani)

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI SINTOMATICI

La valutazione clinica non presenta franche differenze di genere

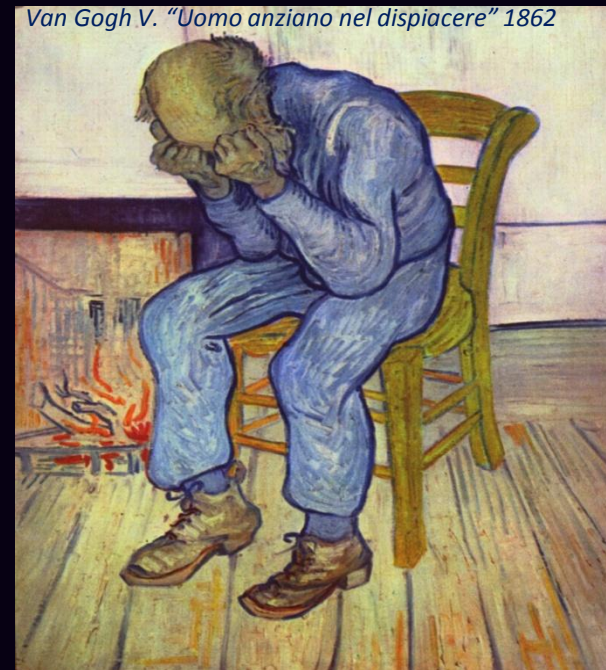
La sensibilità dei singoli sintomi è bassa (5-64%)

Le fasi sintomatiche sono già avanzate



Forse nelle donne prevalgono sintomi a carico dei distretti prossimali: (TARDIVI !)

ANEMIA e DOLORE (perforazione)



Forse negli uomini prevalgono sintomi a carico dei distretti distali :

SINTOMI OSTRUTTIVI

(alterazioni stitiche dell'alvo, distensione addominale, nausea e vomito)

DOPO RESEZIONE CHIRURGICA

Nella donna:

- ❖ maggiore dolore
- ❖ maggiore disabilità

Nell'uomo:

- ❖ diminuzione del piacere sessuale
- ❖ minore sopravvivenza

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Cagnacci G «La morte di Cleopatra» 1659



Donne meno trattate.

Trattamenti meno intensivi

**Trattamento oxaliplatino,
bevacizumab, cetuximab
più efficace nelle donne
giovani**

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il 5FU in associazione con acido folinico ed oxiplatino (FOLFOX) rappresenta il trattamento chemioterapico di elezione per ridurre il rischio di recidive ed aumentare la sopravvivenza post-resezione nelle forme avanzate di CRC, specie degli adenocarcinomi mucinosi da instabilità dei microsatelliti (CARCINOMI A PREVALENZA FEMMINILE!)



Nella donna tale attività enzimatica è inferiore rispetto all'uomo! pertanto la clearance è più lenta e subentrano complicanze ematologiche da accumulo.

La tossicità 5-fluorouracile e leucaverina maggiore nelle donne >65 anni

- Ridurre il dosaggio nella donna
- Fenotipizzazione MSI (microsatelliti) per valutare se la terapia è necessaria
- Ricerca polimorfismi di DPD che impediscono l'inattivazione del farmaco



MEDICAL WOMEN'S INTERNATIONAL ASSOCIATION

ASSOCIAZIONE ITALIANA DONNE MEDICO

A.I.D.M SEZIONE DI FERRARA



CERIMONIA DI APERTURA

CONVEGNO

«La salute dell'occhio:
uno sguardo sul genere»

Sabato 23 maggio 2015

FERRARA
Palazzo Bonacossi

Grazie per la cortese attenzione