

# I TUMORI DEL COLON-RETTO

*Coordinatore:* Giordano Beretta

*Estensori:* C. Carnaghi  
M. Cosimelli  
R. Faggiuolo  
E. Maiello  
R. Mattioli  
F. Valvo

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*

AIGO (F. Radaelli)  
AIOM (C. Barone, R. Labianca)  
AIRO (V. Valentini)  
SICO (V. Parisi)  
SIMG (M. Cancian)

## 1. FASI DELL'ASSISTENZA

### 1.1. Comunicazione col paziente

Il paziente (ed i parenti autorizzati dal paziente stesso) deve ottenere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

Deve avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornite, in alcuni casi può essere necessario un supporto psicologico che è in grado di migliorare la qualità della vita (**Livello di evidenza I**).

**A** Il paziente deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità della vita

**A** Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico

**C** In assenza di specifica formazione sono opportuni corsi educazionali per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione

### 1.2. Consenso informato

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato.

Devono essere fornite informazioni su: aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze.

Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta.

La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, dalla prevenzione alla terapia.

Ciò comporta un aumento del tempo medico ed infermieristico dedicato alla comunicazione.

Il consenso non deve essere utilizzato solo come atto tecnico e legale ma anche come strumento informativo reale per il paziente.

**A** Ogni paziente deve fornire un consenso informato; il medico che lo richiede deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente il paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda

## 2. ACCESSO AL SERVIZIO

### 2.1. Tempestività della diagnosi

Fra esordio dei sintomi e terapia chirurgica intercorrono in media 4 mesi (range 1-24) per le localizzazioni del colon sinistro e 7 mesi (range 2-28) per quelle del colon destro.

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo e peggioramento della prognosi.

### 2.2. Ruolo del medico di medicina generale

Si può stimare che ad un MMG con 1500 assistiti si presenti, in media, un caso all'anno di neoplasia colo-rettale e 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto.

**A** Al MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche

### 2.3. Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici

I sintomi tipici delle neoplasie coloretali sono presenti solo nel 40% dei casi. I pazienti tendono a sottovalutare il sintomo con un ritardo tra comparsa ed accesso al MMG che può arrivare a diversi anni. La falsa negatività degli accertamenti o il dilazionamento dell'endoscopia possono ulteriormente aumentare il ritardo. (**Livello di evidenza III**).

**B** Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti  $\geq 50$  anni non deve essere attribuito a patologia benigna senza aver escluso carcinomi o polipi adenomatosi del colon-retto

**B** Tutti i pazienti  $\geq 50$  anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi e persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, muco-correa, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. Gli accertamenti diagnostici devono preferenzialmente essere realizzati entro 4 settimane

**B** Pazienti di età  $<50$  anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività e di rischio familiare, possono essere sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere avviati ad accertamenti

#### 2.4. Prospettive di screening

L'evidenza disponibile indica che programmi di screening per il carcinoma del colon-retto, che utilizzano il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) o l'endoscopia, possono ridurre la mortalità. Le strategie devono considerare il rischio della popolazione da esaminare, il segmento di intestino a maggior rischio, il costo-efficacia, la "compliance" 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 da sottoporre ad esame. Le diverse metodiche di determinazione del SOF non hanno evidenziato sostanziali differenze nella sensibilità e specificità.

Le indicazioni sulla modalità di screening non sono univoche. Gli strumenti più aggressivi (come la colonscopia) avrebbero una maggiore sensibilità diagnostica a scapito della accettabilità del test, la sigmoidoscopia (meno aggressiva) avrebbe una migliore accettazione ma non identifica circa il 30%-40% delle lesioni; il sangue occulto è più accettabile ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuto ogni due anni (come minimo) perchè lo screening risulti efficace.

Per lo screening l'uso dei marcatori fecali e della colonscopia virtuale sono ancora sperimentali e non codificati.

**Fattori di rischio per il cancro del colon:** Storia di cancro o di adenoma, familiarità (compresa ereditarietà), malattie infiammatorie intestinali, neoplasie dell'endometrio (se diagnosticate prima dei 60 anni), acromegalia, ureterosigmoidostomia, esposizione a radiazioni per neoplasie della prostata (segnalazioni sporadiche legate a terapie non conformazionali).

La maggior parte dei carcinomi del colon retto è però di tipo sporadico con incidenza in incremento con l'aumentare dell'età, con mediana di insorgenza di circa 70 anni ed a bassa probabilità di comparsa prima dei 50 anni. L'età superiore a 50 anni viene quindi considerata un fattore di rischio.

#### Storia familiare

In caso di familiarità, il rischio dipende dal numero di familiari affetti dalla patologia, dall'età e dal grado di parentela. Sulla base di queste considerazioni si configurano tre possibilità (ad esclusione dei pazienti che rientrano nei criteri di Amsterdam per la diagnosi di HNPCC):

- a) 1 parente di I grado con CCR in età  $< 60$  anni, oppure almeno 2 parenti di I grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dalla età di diagnosi):  
In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di 40 anni oppure 10 anni prima della età del parente più giovane affetto dal CCR e la strategia di screening preferita è la colonscopia, ripetuta ogni 5 anni
- b) 1 parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età  $\geq 60$  anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR:  
In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di 45 anni; le strategie di screening

sono uguali a quelle proposte per la categoria a rischio generico (colonscopia ogni 10 anni, SOF ogni 1-2 anni, rettosigmoidoscopia ogni 5 anni), anche se la colonscopia ogni 10 anni è suggerita come la strategia di screening preferita

- c) 1 parente di II grado oppure 1 parente di III grado (bisnonni, cugini) con CCR; il rischio è equiparato a quello di soggetti a rischio generico e pertanto le strategie di screening sono uguali. In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di 50 con SOF ogni 1-2 anni o rettosigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni

#### **Sorveglianza post-polipectomia:**

La storia naturale post-polipectomia (cioè il rischio di recidiva) è molto meno grave di quanto pensato in precedenza. Il rischio di recidiva, sulla cui base deve essere programmata la sorveglianza post-polipectomia, è variabile secondo le caratteristiche dei polipi asportati alla colonscopia indice. Sono stati per questo identificati soggetti a basso rischio (1-2 adenomi di dimensioni inferiori a 1 cm) per i quali è indicata colonscopia ogni 5-10 anni, soggetti a rischio intermedio (3-10 piccoli adenomi o almeno un adenoma di dimensioni superiori al cm) per il quali si consiglia follow up a cinque anni e soggetti ad alto rischio (più di 10 adenomi piccoli o almeno tre adenomi superiori ad 1 cm) per i quali è consigliato il follow up a tre anni. In caso di pazienti con ampi adenomi sessili rimossi con tecnica piecemeal il controllo deve essere ravvicinato, entro due-sei mesi, per la verifica dell'asportazione completa e successivamente il follow up deve essere individualizzato. In linea di massima i tempi della sorveglianza devono essere individualizzati sulla base della accuratezza e completezza dell'esame indice, dell'età, della presenza di storia familiare e di comorbidità.

#### **Carcinoma ereditario**

In pazienti con familiarità per HNPCC la sorveglianza deve essere effettuata con colonscopia, deve iniziare all'età di 20-25 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.

**Indagine genetica:** è indicata solo nel sospetto di forme ereditarie. Esse sono: la Poliposi colica familiare (FAP, FAP attenuate, MAP, sindrome di Gardner e di Turcot), la HNPCC (cancro coloretale ereditario non poliposico), le poliposi amartomatose (Peutz-Jeghers, poliposi giovanili).

Il test genetico dovrebbe essere offerto quando la sindrome è evidente clinicamente (allo scopo di identificare la mutazione e guidare lo screening nei familiari a rischio), ai familiari di soggetti con diagnosi genetica nota (sempre allo scopo di guidare i programmi di screening) e quando clinicamente la sindrome è sospetta ma non certa (esempio in soggetti con più di dieci adenomi). Deve essere ricordato che la mutazione è presente nello 80-90% dei soggetti con Poliposi colica familiare (FAP), nel 50-70% di quelli con HNPCC, nel 30-70% di quelli con Peutz-Jeghers.

**A**

**Tutti i soggetti a rischio elevato devono essere sottoposti a sorveglianza**

**A**

**Dall'età di 50 anni è consigliabile lo screening.**

**B**

**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**

**B**

**I tempi della sorveglianza post-polipectomia devono essere individualizzati e variano secondo il rischio e secondo la storia del paziente (vedi sopra) .**

- C** Nei pazienti con storia familiare lo screening dovrebbe essere più aggressivo (con colonscopia) a secondo della fascia di rischio (vedi sopra).  
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)
- C** 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.

### 3. GRUPPO MULTIDISCIPLINARE

In questa neoplasia, l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico di molti casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo multidisciplinare al quale far afferire i pazienti per la diagnosi ed il trattamento. E' consigliata laddove possibile la costituzione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture dove tali competenze sono disponibili.

- B** Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifici uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.
- B** Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up

Diversi studi dimostrano un miglioramento dell'outcome in presenza di strutture a più elevato volume di casi trattati.

- B** La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo multidisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento

### 4. DIAGNOSI

#### 4.1. Diagnosi clinica

La pancolonscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon-rettali. Può essere condotta ambulatorialmente, preferibilmente con opportuna sedazione. In alcuni casi può essere considerata l'esecuzione dell'esame in narcosi. Occorre procedere fino a visualizzare il cieco.

E' considerato di buon livello ottenere la visualizzazione di tutto il colon nell' 85-90% dei casi con < 0.2% di perforazioni. Una revisione della letteratura evidenzia un rischio di perforazioni dello 0,1%, di emorragia di grado maggiore dello 0.3% ed una mortalità dello 0.01-0.03%. Il paziente deve essere informato di questi rischi. La sensibilità è del 96-97% e la specificità del 98%.

In alternativa alla pancolonscopia si può impiegare la rettosigmoidoscopia associata al clisma con doppio contrasto. Il 30% circa di questi pazienti deve poi essere comunque sottoposto a colonscopia. Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia con minori rischi di perforazioni. La sensibilità del clisma opaco è del 55-95%. **(Livello di evidenza II).**

La colonscopia virtuale non può ancora essere proposta come metodica di screening. Nei centri con elevata esperienza può essere utile per lo studio del colon in alternativa al clisma opaco nei soggetti che non hanno una colonscopia completa.

**B** Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale.

**B** In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico.

**B** Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto. La colonscopia virtuale, eseguita in centri con elevata esperienza, può essere considerata una alternativa all'RX clisma a doppio contrasto.

**B** Ogni Servizio di Endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come raggiungimento del cieco e complicanze

Nei tumori del retto è inoltre fondamentale l'esecuzione dell'esplorazione rettale che consente valutare clinicamente neoplasie fino a 6-7 cm dal margine anale

Nelle neoplasie rettali alcune scelte terapeutiche presuppongono l'acquisizione di dati precisi sulla distanza della neoplasia dal margine anale, sul coinvolgimento endoluminale (grado di stenosi) e sull'estensione longitudinale e circonferenziale; questi dati sono acquisibili anche con una rettoscopia.

**A** Nelle neoplasie del retto devono essere valutati la distanza della neoplasia dal margine anale o dallo sfintere anale esterno, l'estensione longitudinale e circonferenziale, il grado di fissità

#### 4.2. Esame istologico

La conferma istologica dovrebbe essere sempre disponibile prima dell'intervento chirurgico ma può essere omessa in caso di neoplasie coliche non facilmente raggiungibili con l'endoscopia e con iconografia inequivocabile.

**A** Per le neoplasie rettali la diagnosi istologica pretrattamento è obbligatoria

## 5. VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO

### 5.1. Stadiazione, parametri "T" e "N"

#### 5.1.1 Tumori del colon

Nelle neoplasie del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico.

**C** Nelle neoplasie del colon non è necessario l'utilizzo di routine della TAC per la definizione dei parametri T ed N

#### 5.1.2 Tumori del retto

Nel caso dei tumori del III medio ed inferiore del retto deve invece essere sempre valutata la penetrazione parietale, l'eventuale coinvolgimento della fascia mesoretale e la fissità del tumore.

Per le lesioni iniziali (cT1-2) all'esplorazione rettale o all'endoscopia è sufficiente l'esecuzione di ecografia o di ecoendoscopia transrettale e di una TAC spirale pelvica.

Per le lesioni localmente avanzate (cT3-4) all'esplorazione rettale o all'endoscopia è preferibile la RMN pelvica per la valutazione del coinvolgimento della fascia mesorettale e dell'estensione radiale della neoplasia.

**B** Per le lesioni iniziali (cT1-2) all'esplorazione rettale o all'endoscopia è sufficiente l'esecuzione di una ecografia o di ecoendoscopia transrettale e di una TAC spirale pelvica.

**B** Per le lesioni localmente avanzate (cT3-4) all'esplorazione rettale o all'endoscopia è preferibile la RMN

## 5.2 Stadiazione, parametro M

### 5.2.1 Tumori del colon

In linea generale la presenza di metastasi deve sempre essere ricercata preoperatoriamente, a meno che la loro dimostrazione sia ininfluyente sulla terapia.

Le metastasi epatiche vanno di regola ricercate con una ecografia epatica e/o TAC addome. Se l'ecografia è positiva o dubbia vi è indicazione all'esecuzione di una TAC spirale o di una RMN addome.

Le metastasi polmonari vanno escluse con una Rx Torace o in casi specifici (es. metastasi epatiche reseccabili) con TAC Torace.

L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

**A** Le metastasi epatiche devono, di regola, essere ricercate con l'ecografia epatica e/o TAC addome

**A** La presenza di metastasi polmonari va indagata con una Rx Torace.

**B** L'impiego della TAC o RMN addome è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva

**B** L'impiego della TAC torace è indicato quando l'RX torace sia risultata positiva **se il paziente è potenzialmente candidabile a resezione polmonare. L'esecuzione della TAC Torace è inoltre indicata in caso di pazienti candidabili ad intervento di resezione epatica.**

**A** Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET

### 5.2.2 Tumori del retto

In linea generale per le metastasi epatiche valgono le stesse considerazioni dei tumori del colon. La presenza di metastasi polmonari va indagata con una Rx Torace o con una TAC torace, che è indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore.

L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

- A** Le metastasi epatiche devono, di regola, essere ricercate con l'ecografia epatica e/o TAC. Nei pazienti con lesioni del retto inferiore può essere estesa all'addome superiore la TAC che si effettua per definire T ed N
- A** La presenza di metastasi polmonari va indagata con un Rx Torace o con una TAC torace, indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore
- B** L'impiego della TAC o RMN addome è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva
- A** Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET

### 5.3. Marcatori tumorali

Vi è indicazione ad effettuare la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up. E' diffusamente impiegato anche il Ca 19.9 il cui uso non è tuttavia sostenuto da uguali evidenze.

- A** La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi.

### 5.4. Valutazione generale pretrattamento

La strategia terapeutica da impiegare va definita in funzione delle condizioni generali del paziente che rappresentano un fattore prognostico rilevante al pari di altre caratteristiche quali età, occlusione intestinale, durata dei sintomi, sede di malattia, etc.

In presenza di condizioni generali scadute o di altri fattori prognostici sfavorevoli possono essere impiegate strategie terapeutiche individualizzate.

Il paziente deve essere coinvolto nelle scelte di trattamento.

## 6. CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie coloretali e dovrebbe essere effettuata in tempi ragionevolmente brevi.

**(Livello di evidenza III).**

- B** Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane

Il ricovero dovrebbe avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre i costi e le infezioni.

Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori secondo le pratiche consolidate, verificate in collaborazione con l'anestesista.

### 6.1 Preparazione all'intervento

#### *Preparazione intestinale*

Ha lo scopo di ridurre il contenuto fecale e la carica batterica intraluminale; al momento la preparazione meccanica è universalmente riconosciuta come utile da tutti i chirurghi, anche se la letteratura non fornisce evidenze certe sul grado di utilità.

#### *Profilassi TVP-Embolia Polmonare*

I pazienti operati per neoplasia colo-rettale hanno un rischio aumentato di TVP in conseguenza della malattia neoplastica, dell'età spesso avanzata e del possibile allettamento.

In questi pazienti è stata dimostrata l'efficacia della profilassi con eparina calcica; le eparine a basso peso molecolare sembrano avere la stessa efficacia con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per 30 giorni. **(Livello di evidenza I).**

#### *Profilassi antibiotica*

E' stata definitivamente dimostrata l'efficacia della profilassi antibiotica di breve durata nel ridurre le infezioni dal 30-50% all'11% o meno. **(Livello di evidenza I).**

#### *Preparazione per eventuale stomia*

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento. La sede scelta per la stomia deve essere segnata precedentemente all'intervento sulla cute del paziente, in piedi e seduto, in modo che essa risulti ben visibile e gestibile dal paziente stesso.

**B** La preparazione intestinale meccanica deve essere effettuata, salvo nei casi di occlusione

**A** In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP

**A** Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento

**C** Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente prima dell'intervento. La stomia deve essere confezionata in sala operatoria e controllata nelle prime 48 ore. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia e deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stessa.

## **6.2 Tecnica chirurgica**

La tecnica chirurgica delle neoplasie del colon e del retto si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche.

### **6.2.1 Considerazioni generali**

La terapia chirurgica delle neoplasie del colon-retto deve portare all'exeresi del segmento di grosso intestino sede del tumore con adeguati margini liberi da malattia e all'asportazione completa delle rispettive stazioni linfonodali regionali.

In base a questi presupposti si possono sottolineare alcune problematiche inerenti alla chirurgia oncologica coloretale:

1. Il margine prossimale e distale di resezione. Questo aspetto è soprattutto importante nel carcinoma del retto in quanto può modificare il tipo di intervento chirurgico. C'è sufficiente unanimità nel definire i 2 cm come limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia, tranne nei casi radiochemiotrattati, che possono usufruire di un margine anche subcentimetrico in caso di risposta completa o quasi completa al trattamento neoadiuvante.
2. Legatura dei vasi colici principali all'origine. Per quanto riguarda le resezioni di colon prossimale, la legatura all'origine di vasi ileocolici, colici destri e colici medi non costituisce un problema tecnico ed è routinariamente effettuata. Nelle resezioni del colon distale e del retto la legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può determinare deficit di vascolarizzazione del moncone colico prossimale, specialmente nei pazienti anziani e in quei casi in cui l'arcata di Riolo è interrotta a livello della flessura sinistra.
3. Escissione totale del mesoretto o total mesorectal excision (TME). Si intende l'asportazione sotto visione di tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori. Essa è al momento considerata il gold standard della chirurgia del retto medio e basso.

4. Linfadenectomia. Per le neoplasie del colon prossimale la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi principali posti alla radice dei vasi ileo-colici, colici destri ed, eventualmente, colici medi (dipendentemente dalla sede della neoplasia). Per le neoplasie del colon distale, la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi vicini alla radice dell'arteria mesenterica inferiore. La ricerca del linfonodo sentinella è tuttora controversa e gravata da rischi di falsa negatività.
5. La resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati. L'interessamento di organi adiacenti si presenta in circa il 3-5% dei carcinomi coloretali. Mortalità a 5 anni e tasso di recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
6. Perforazione della neoplasia. La frequenza va dal 7,7 al 25%. Numerosi studi retrospettivi hanno documentato l'impatto negativo che una perforazione del retto, e ancor di più della neoplasia rettale, ha su recidiva locale e sopravvivenza a 5 anni. Attualmente una perforazione involontaria della neoplasia viene riportata fra le cause di non radicalità chirurgica.
7. Resezioni laparoscopiche. Negli ultimi anni vi è stata una importante diffusione della chirurgia laparoscopica. Essa è stata applicata anche al trattamento dei tumori colo-rettali. Il principale vantaggio della chirurgia video-laparoscopica è la minor invasività dell'atto chirurgico rispetto alla chirurgia ad addome aperto, con conseguente minor dolore postoperatorio, precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane, unitamente ad un ovvio vantaggio estetico. Le iniziali riserve sull'adeguatezza oncologica di questo approccio sono state in gran parte sciolte dopo la pubblicazione nel 2004 di un trial randomizzato multicentrico, con un follow-up medio di 4,4 anni. La percentuale di recidive e la sopravvivenza globale a tre anni dopo resezioni di colon laparotomiche e laparoscopiche sono risultati simili nei due gruppi. Nel carcinoma del retto, mancano ancora dati a lungo termine di trial randomizzati che giustifichino l'uso della laparoscopia nella pratica clinica.
8. Una stomia cauterativa è opportuna nella chirurgia TME del retto dopo radiochemioterapia neoadiuvante o in caso di anastomosi coloanale.
9. Il chirurgo come fattore prognostico. Il volume operatorio del singolo chirurgo e dell'equipe in cui lavora è un fattore collegato non solo alla mortalità chirurgica ed alla percentuale di complicanze peri-operatorie, ma anche alla prognosi dei pazienti.

**B** E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza (Livello di evidenza III)

**A** Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine.

**B** Nel III inferiore del retto con risposta clinica completa alla radiochemioterapia neoadiuvante può ritenersi adeguato un margine subcentimetrico di resezione distale

**A** Nelle neoplasie del retto medio-basso l'escissione totale del mesoretto (TME) è irrinunciabile

**A** Deve essere eseguita la completa dissezione linfonodale regionale.

**B** Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia

**A** La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia)

**A** **La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una corretta alternativa alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura.**

### 6.2.2 Adenomi cancerizzati

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione della sottomucosa da parte di tessuto epiteliale neoplastico con superamento della muscolaris mucosae. La descrizione istologica in caso di polipi maligni (cioè con cellule cancerose penetrate nella sottomucosa) dovrebbe sempre riportare il grado di differenziazione, la invasione vascolare o linfatica e l'indicazione se la trancia di resezione è libera da cellule maligne (distanza superiore a 1 mm e assenza nella banda di diatermocoagulazione). La presenza di tessuto neoplastico nella linea di resezione (o molto vicino ad essa), la scarsa differenziazione e l'infiltrazione vascolare o linfatica costituiscono un'indicazione alla resezione.

Si raccomanda che l'endoscopista provveda a marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo.

L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria.

**A** **Adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, infiltrante la sottomucosa, che non presentino segni di invasione vascolare, linfatica e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica**

**(Livello di evidenza III)**

### 6.2.3 Neoplasie del colon

L'intervento per i tumori colici può consistere in:

- emicolectomia destra con legatura delle arterie ileocolica, colica destra e del ramo destro della colica media; può essere allargata o meno al trasverso, con legatura dei vasi colici medi
- trasversectomia, con legatura del ramo superiore della colica destra e della colica media; in alternativa c'è un crescente consenso (anche in assenza di trials clinici randomizzati) ad eseguire non una resezione segmentaria ma un'emicolectomia destra estesa
- emicolectomia sinistra, con legatura all'emergenza della colica sinistra oppure all'origine dell'arteria mesenterica inferiore
- sigmoidectomia, con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine oppure oltre l'emergenza della colica sinistra

### 6.2.4 Neoplasie del retto

Dal punto di vista diagnostico e terapeutico, il carcinoma del retto medio e basso, cioè extraperitoneale (normalmente fino a 11-12 cm dal margine anale) presenta delle peculiarità che lo distinguono nettamente dal carcinoma del colon, mentre l'approccio al carcinoma del retto alto non si differenzia sostanzialmente da quello del giunto retto-sigma e sigma. La chirurgia del carcinoma del retto medio-basso presenta delle difficoltà tecniche al punto che in alcuni paesi essa viene demandata a centri specialistici.

I cardini di questa chirurgia, al momento attuale, riguardano:

- a) l'escissione totale del mesoretto, nota come total mesorectal excision (TME),
- b) nei limiti del possibile la conservazione della innervazione simpatica e parasimpatica, detta anche nerve-sparing technique,
- c) il margine di sezione distale libero da neoplasia
- d) nelle forme localmente avanzate (T3-T4 e/o con metastasi linfonodali regionali/intramesorettali) l'uso delle terapie adiuvanti o neoadiuvanti.

#### **Escissione totale del mesoretto (total mesorectal excision, TME)**

Il mesoretto è costituito dal tessuto cellulolinfatico che circonda il retto ed è sviluppato posteriormente e lateralmente delimitato dalla fascia pelvica presacrale, o fascia propria del retto, separata da un piano avascolare e virtuale dalla fascia presacrale. Questo è lo spazio che il chirurgo, sotto visione diretta, deve seguire nella dissezione del retto, evitando l'effrazione di entrambe le fasce descritte e dei rami simpatici e parasimpatici, la cui lesione comporta gravi sequele di tipo urinario (vescica neurogena) e sessuale (eiaculazione retrograda, impotenza). Per i carcinomi lo-

calizzati oltre gli 11 cm dal margine anale, è sufficiente asportare il mesoretto per almeno 5 cm a valle della neoplasia, mentre per i carcinomi del retto extraperitoneale è bene asportare tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori.

#### **Margine di resezione distale**

Per i carcinomi del terzo inferiore del retto trattati con terapia neoadiuvante è accettabile anche un margine di 1 cm, a meno che non vi siano caratteristiche morfologiche e istologiche sfavorevoli (neoplasie voluminose, carcinomi poco differenziati). E' accettabile un margine inferiore a 1 cm in caso di risposta clinica completa al trattamento neoadiuvante. Può essere utile eseguire un esame istologico intraoperatorio al congelatore per escludere l'infiltrazione della trancia di sezione distale.

#### **Margine di resezione circonfrenziale (CRM).**

Il CRM indica il margine di tessuto sano compreso fra qualsiasi struttura neoplastica (tumore primitivo o linfonodo) presente nel mesoretto ed il margine di resezione mesorettale stesso.

La presenza di neoplasia entro 1 mm dal CRM è correlata non solo ad una alta probabilità di recidiva locale, ma anche ad una minor sopravvivenza globale e libera da malattia e la resezione è da ritenersi non radicale se la fascia propria del retto non è integra.

#### **Trattamento chirurgico per i carcinomi del retto extraperitoneale.**

Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **resezione anteriore bassa del retto:** il retto viene asportato al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale usando generalmente una suturatrice meccanica.
- **resezione del retto con colo-ano anastomosi:** il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-anale, generalmente manuale. E' frequente in questi casi la costruzione di una neoampolla, detta pouch o reservoir usando un segmento di colon. Dopo una resezione anteriore bassa con colo-retto o colo-ano anastomosi è consigliato il confezionamento di una stomia (ileostomia o colostomia) temporanea poiché la percentuale di deiscenze anastomotiche è elevata.
- **resezione di retto ed ano per via addomino-perineale (intervento di Miles):** in questo intervento vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto, canale anale ed ano, con colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico.

In tutti i casi la linfadenectomia comprende i linfonodi para-epicolici, intermedi e principali fino alla radice della arteria mesenterica inferiore.

#### - **escissione locale**

Indicazioni:

- 1 chirurgia palliativa in cui l'intervento di chirurgia radicale (resezione del retto per via addominale o combinata addomino-perineale) è controindicato per le condizioni generali
- 2 rifiuto del paziente a sottoporsi ad una chirurgia radicale.

In elezione l'escissione locale va ritenuta un trattamento adeguato qualora ricorrano queste condizioni:

- a. le dimensioni del tumore non superano 3 cm
- b. il grading istologico è 1-2
- c. carcinoma in situ o con infiltrazione confinata alla sottomucosa (T1 sm1 e sm2)
- d. non vi è invasione linfatica o vascolare
- e. l'escissione è ritenuta completa sia dal chirurgo che dall'anatomo-patologo
- f. l'asportazione è stata eseguita fino al grasso perirettale
- g. la distanza del tumore rispetto al margine anale consente una escissione transanale tecnicamente fattibile
- h. il margine di escissione chirurgico è circonfrenzialmente negativo.

Il rischio di metastasi linfonodali, per carcinomi T1 con le caratteristiche prima elencate (low-risk), è nell'ordine del 2%. Nei T1 con pattern di infiltrazione sm3 il rischio è pari a quello dei T2 e pertanto è richiesto un trattamento analogo ai T2

### **Escissione locale dopo radio-chemioterapia preoperatoria**

Attualmente, in diverse casistiche, la percentuale di risposta patologica completa dei tumori del retto medio-basso dopo radio-chemioterapia neoadiuvante standard (irradiazione con 45-50 Gy associata a schemi di chemioterapia basati sul 5- fluorouracile) raggiunge il 20-25%. Il rischio di metastasi linfonodali in coloro che hanno avuto una risposta patologica completa è stato valutato nell'ordine del 2-14% a seconda della selezione dei pazienti. Questi risultati supportano il razionale di eseguire una escissione locale dopo radio-chemioterapia preoperatoria in quei casi in cui la rettoscopia e le biopsie non evidenziano residuo di neoplasia. Qualora l'esame istopatologico del pezzo operatorio asportato mediante escissione locale confermi l'assenza di neoplasia (risposta patologica completa del T) potrebbe essere risparmiato al paziente l'intervento di resezione radicale del retto. Al momento attuale questo approccio non va considerato uno standard di trattamento e, a questo riguardo, in Italia è in corso un trial randomizzato multicentrico.

- A** Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra o extra peritoneale del margine inferiore del tumore.
- B** La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi colono-anali ed è prudente dopo resezione anteriore bassa con escissione totale del mesoretto (TME)
- B** Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati
- B** Il margine circonfenziale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm (Livello di evidenza III)
- C** Per i tumori del retto basso in relazione al grado di risposta ottenuto dopo il trattamento preoperatorio il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm.
- B** L'escissione locale può essere considerata nei tumori del retto T0-1, diametro < 3 cm, non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati. (Livello di evidenza III)

## **7. ANATOMIA PATOLOGICA**

- A** Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, e del grasso periviscerale, distanza dei margini di resezione prossimale distale, numero di linfonodi esaminati (almeno 12) e numero di linfonodi metastatici, presenza/assenza di invasione vascolare.
- A** Nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesoretale e la distanza del margine di resezione radiale.
- C** Nei pazienti trattati con terapia neo-adiuvante dovrebbe essere riportato il grado di regressione tumorale (TRG)

### **7.1 Stadiazione**

I sistemi di stadiazione impiegabili sono i seguenti:

**Classificazione TNM-UICC**

TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore che penetra nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti dal peritoneo
3a	penetrazione < 1mm
3b	penetrazione 1-5 mm
3c	penetrazione 5-15 mm
3d	penetrazione > 15 mm
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi pericolici o perirettali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi pericolici o perirettali
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

## Suddivisione in stadi

Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
	T2N0M0
Stadio IIa	T3N0M0
Stadio IIb	T4N0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1, M0
Stadio IIIb	T3-4, N1, M0
Stadio IIIc	ogni T, N2, M0
Stadio IV	Ogni T, ogni N, M1

**Classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller correlata con il sistema TNM**

Stadio	TNM
A	T1N0M0
B1	T2N0M0
B2	T3N0M0
B3	T4N0M0
C1	T2N1-2M0
C2	T3N1-2M0
C3	T4N1-2M0
D	ogni T, ogni N, M1

Attualmente viene maggiormente impiegata la classificazione TNM

**Definizione del TRG (Tumor Regression Grading)**

Esistono 2 classificazioni speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce

Grado (sec. Mandard)

- 1 non cellule tumorali residue
- 2 occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi

- 3 marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 non regressione tumorale

Grado (sec. Dworack)

- TRG 0: assenza di regressione
- TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa
- TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua
- TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale
- TRG 4: Regressione completa

## 8. TERAPIA ADIUVANTE

### 8.1 Tumori del colon

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. A otto anni di distanza dalla diagnosi le recidive avvengono in meno dello 0.5% dei casi. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I (A e B1) 90%, Stadio II (B2-3) 70-80%, Stadio III (C) 40-65% di sopravvivenza a 5 anni. Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenza la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati.

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura. L'indicazione terapeutica nello stadio II è controversa. Il trattamento adiuvante può essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli [occlusione, perforazione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini (T4), Grading G3, inadeguato numero di linfonodi analizzati (<12), presenza di invasione vascolare, linfatica e/o perineurale, più incerto è il valore elevato del CEA pre-operatorio]. Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche e molecolari anche se la presenza della Instabilità Microsatellitare (MSI) sembra poter individuare pazienti a migliore prognosi e con diverso effetto della terapia adiuvante (dati ancora controversi sulla possibile resistenza alla terapia con Fluorouracile).

Tutti i pazienti in stadio III sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di morte del 33%, con un beneficio assoluto in sopravvivenza del 10-15%. Tali risultati sono stati ottenuti mediante l'impiego di schemi contenenti 5-Fluorouracile e acido folinico somministrati con schedula mensile o settimanale per almeno 6 mesi. Dati di equiattività sono disponibili anche con terapie infusionali. Va evidenziato che l'impiego del 5-fluorouracile in bolo è legato a maggiore tossicità.

Negli stadi III l'impiego di combinazioni di 5-fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino sia con regimi infusionali (FOLFOX) che bolo (FLOX) ha consentito di ottenere, rispetto all'associazione 5-fluorouracile acido folinico, un significativo vantaggio in termini di intervallo libero da malattia a 3 e 5 anni e di sopravvivenza a 6 anni con il regime FOLFOX.

Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni in pazienti in stadio III ha dimostrato che il trattamento con Capecitabina è dotato almeno di pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto ai regimi con acido folinico e fluorouracile bolo e può essere considerato una valida alternativa. Le evidenze disponibili orientano verso l'impiego del trattamento con la combinazione di 5-fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino come prima scelta (**Livello di evidenza I**). Il trattamento con fluoropirimidine in monochimioterapia, sia per via orale (capecitabina) che endovenosa, può essere ancora considerato una valida alternativa in caso di malattia a migliore prognosi, soprattutto nei pazienti con ridotto performance status. Non vi sono ancora dati sufficienti circa l'impiego di combinazioni tra Capecitabina e Oxaliplatino come trattamento adiuvante, anche se appare ragionevole il suo impiego in pazienti ad alto rischio che presentino controindicazioni al posizionamento di CVC. In considerazione della negatività di 3 studi randomizzati, in cui non si è

evidenziato nessun vantaggio in DFS e OS a fronte di un aumento della tossicità, le combinazioni contenenti Irinotecan non devono al momento essere impiegate nella pratica clinica.

Nei pazienti di età superiore a 70 anni i dati relativi alla pooled analysis dello studio ACCENT evidenziano l'assenza di beneficio delle terapie di combinazione rispetto alle solo fluoropirimidine e suggeriscono cautela circa il possibile effetto detrimentalmente.

Vi sono, al momento, pochi dati disponibili circa l'utilità di farmaci biologici nel setting della terapia adiuvante. I dati preliminari dello studio NSABP C-08 sono al momento negativi circa il valore dell'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia.

La chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

In base all'evidenza disponibile, la radioterapia adiuvante postoperatoria nel carcinoma del colon non deve essere prescritta (**Livello di Evidenza I**).

**A**

**L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I**

**A**

**L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.**

**B**

**Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino).**

**A**

**Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (Livello di Evidenza I)**

**A**

**I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX4 (infusionale) e lo schema FLOX (bolo). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi.**

**B**

**Allo stato delle conoscenze attuali non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici.**

## 8.2 Tumori del retto

Per il trattamento pre-operatorio dei tumori del retto si rimanda al paragrafo successivo.

Nel cancro del retto, a differenza di quello del colon, le recidive locali, nonostante il miglioramento della tecnica chirurgica, sono frequenti.

L'uso della terapia adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura.

La radioterapia post-operatoria da sola è in grado di ridurre le recidive locali ma non esiste evidenza di chiaro aumento di sopravvivenza.

Per il trattamento radiante della pelvi devono essere impiegate radiazioni X di elevato voltaggio prodotte da acceleratori lineari di energia > a 6 MV. Non è consentito l'uso di apparecchiature di cobaltoterapia.

L'ottimizzazione del trattamento radioterapico è volta a minimizzare sia i danni acuti che quelli cronici all'intestino tenue. Devono essere utilizzati particolari accorgimenti tecnici di protezione delle anse intestinali non interessate dal trattamento che consistono nell'uso di campi pelvici multipli, nell'assunzione, se possibile, della posizione prona, nel ricorso a sistemi di device personalizzati, — previa visualizzazione dell'intestino tenue con mezzo di contrasto orale, nella pianificazione ed esecuzione del trattamento con distensione vescicale, nella esecuzione di piani di cura 3D o comparabili.

La dose totale di radioterapia consigliata è di 45-50 Gy con frazionamento giornaliero di 1.8- 2 Gy.

Nei carcinomi del retto in stadio II o III l'efficacia della radioterapia in combinazione con 5-fluorouracile + folato con regimi bolo o infusionali nella prevenzione delle recidive locali e nell'incremento della sopravvivenza è dimostrata da più studi randomizzati (**Livello di evidenza I**). Qualora vi fossero controindicazioni all'impiego di catetere venoso centrale (CVC) può essere considerato l'uso di Capcatabina.

La chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale

**A** L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I

**A** Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).

**A** I pazienti in stadio II, III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante. (Livello di Evidenza I)

**A** Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere non più di 2 mesi con 5-fluorouracile e acido folinico (es. 2 cicli Mayo Clinic o 4 cicli De Gramont) eventualmente associati ad oxaliplatino nei pazienti ad alto rischio, seguito da radioterapia contemporanea a 5-fluorouracile, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la sua durata.

Il trattamento va completato con ulteriori cicli di 5-fluorouracile e acido folinico +/- oxaliplatino. (durata complessiva della terapia 6 mesi)

## 9. TERAPIA NEOADIUVANTE

Una percentuale considerevole di pazienti affetti da carcinoma rettale può presentarsi in forma localmente avanzata (T3-T4) o con malattia linfonodale alla diagnosi. Il trattamento chirurgico tradizionale è associato ad un alto rischio di ripresa di malattia a livello pelvico.

L'evidenza disponibile indica che la radioterapia preoperatoria nel cancro del retto extraperitoneale è associata ad una significativa riduzione delle recidive locali. Non vi è evidenza di differenza tra un regime ipofrazionato ed un regime convenzionale. Quando la radioterapia è stata eseguita con frazionamento tradizionale in associazione con chemioterapia concomitante e con dosi superiori ai 30 Gy si è rilevata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidive locali ed un verosimile aumento degli interventi chirurgici conservativi dello sfintere.

Anche quando la radioterapia è stata eseguita con ipofrazionamento della dose (short-course) utilizzando 5 frazioni da 5 Gy ciascuna seguite a breve distanza dalla chirurgia, si è ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione delle recidive locali (**Livello di evidenza I**) ed in alcuni studi anche di aumento della sopravvivenza.

Questa tecnica è risultata vantaggiosa nel controllo delle recidive locali anche quando comparata alla sola chirurgia con Total Mesorectal Excision. Si sottolinea che la radioterapia ipofrazionata non prevede l'associazione con la chemioterapia che può invece essere impiegata con i regimi di frazionamento convenzionale. Inoltre la radioterapia short-course ha dimostrato una maggiore probabilità di margine circonfrenziale infiltrato rispetto alla radioterapia con frazionamento convenzionale.

Recenti studi randomizzati europei hanno evidenziato un ulteriore miglioramento dei risultati nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria, con l'impiego di 5-fluorouracile e acido folinico in associazione alla radioterapia, rispetto a quelli trattati con sola radioterapia preoperatoria convenzionale.

Nonostante studi di associazione tra radioterapia e chemioterapia con l'impiego di 5-fluorouracile e di nuovi farmaci abbiano mostrato una ottima tolleranza e una elevata percentuale di successivi interventi radicali con preservazione dello sfintere (60-90%) con completa

negativizzazione del pezzo operatorio in percentuali variabili dal 10 al 25% (**livello di evidenza III**) i dati preliminari degli studi randomizzati fino ad ora disponibili, relativi ad associazioni con oxaliplatino, non hanno mostrato vantaggi effettivi in termini di risposte patologiche complete evidenziando invece aumento di tossicità con l'impiego della polichemioterapia rispetto al solo 5-fluorouracile/folato. L'associazione tra radioterapia e polichemioterapia deve pertanto al momento essere limitata a protocolli di ricerca. Un ruolo può avere l'impiego della capecitabina in sostituzione dell'infusione di fluorouracile in pazienti con controindicazioni al posizionamento di CVC (**livello di evidenza III**).

Poiché la radio-chimioterapia preoperatoria è in grado di determinare downstaging della neoplasia rettale che può consentire la riduzione degli interventi di resezione addomino-perineale, il suo impiego deve essere considerato in tutti i pazienti con lesioni del retto basso non candidabili a escissione locale.

Tra il termine del trattamento chemio-radiante e la chirurgia devono intercorrere non meno di 6 settimane e non più di 8-10 settimane.

Non vi sono ancora dati certi sul ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia prima della chirurgia. Recenti dati sembrano dimostrare l'inefficacia di un trattamento adiuvante con solo 5-fluorouracile/folato in pazienti non responsivi al trattamento pre-operatorio con la stessa chemioterapia ma un beneficio in DFS e OS nei pazienti in cui si è osservato down-staging. Resta da definire lo schema di chemioterapia ideale nei pazienti risultati non responsivi al trattamento pre-operatorio..

In assenza di occlusione in atto o di elevato rischio di sviluppo di occlusione, non vi è indicazione ad allestire una stomia temporanea prima del trattamento neoadiuvante.

- A** **La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) (Livello di evidenza I)**
- A** **La combinazione di chemioterapia e radioterapia deve essere presa in considerazione nel cancro del retto extraperitoneale.-**
- A** **L'associazione tra polichemioterapia e radioterapia deve, al momento attuale, essere effettuata solo nell'ambito di studi sperimentali e non deve essere impiegata nella pratica clinica**
- C** **Nei pazienti sottoposti a trattamento chemioradioterapico pre-operatorio deve essere valutato collegialmente l'impiego di un trattamento adiuvante dopo l'intervento di resezione.**
- B** **Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere**

## 10. FOLLOW-UP

I singoli studi randomizzati non hanno mai evidenziato un beneficio del follow-up sulla sopravvivenza. Gli studi sono però tutti sottodimensionati dal punto di vista statistico ed antecedenti alla disponibilità di trattamenti efficaci quali LOHP e CPT-11, nonché svoltisi in assenza di una attività multidisciplinare che può consentire il recupero ad intervento chirurgico di lesioni metastatiche. Attualmente sono in corso due grossi studi randomizzati i cui risultati dovrebbero rendersi disponibili a breve. Negli ultimi anni sono però state pubblicate 4 meta-analisi che dimostrano il beneficio di un follow-up intensivo in termini di sopravvivenza con una riduzione del rischio di morte del 20-33% ed un beneficio assoluto a 5 anni del 7-13%. A causa della eterogeneità degli studi, non è però possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso. Poiché una recente analisi di outcome in oltre 20.000 pazienti evidenzia come la maggior parte delle recidive avvenga nei primi 3 anni, appare ragionevole proporre un follow-up più intenso nei primi anni dopo l'intervento chirurgico.

- A** **ESAME CLINICO:** esame clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni (compresa l' esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).
- A** **CEA:** ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma. (livello di evidenza II)
- B** **COLONSCOPIA:** nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento
- B** **COLONSCOPIA:** Nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni e quindi ogni 5 anni. (Livello di evidenza III)
- C** **SIGMOIDOSCOPIA:** nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni
- B** **TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto:** ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici
- B** **TAC o RMN PELVICA:** ogni 6 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto
- B** **Rx TORACE:** Non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame (Livello di evidenza II).

L'esecuzione di una FDG-PET può essere indicata, ove possibile, in caso di sospetto clinico di recidiva/ripresa di malattia con "imaging negativo o dubbio" e in caso di elevazione progressiva dei marcatori (CEA e/o Ca 19.9) non altrimenti giustificabile.

## 11. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso localmente da rendere impossibile la realizzazione di un intervento con intento curativo.

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata.

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

- cura (possibile solo in un numero limitato di casi)
- prolungamento della sopravvivenza
- palliazione dei sintomi
- miglioramento della qualità della vita
- ritardo della progressione della malattia
- riduzione delle dimensioni della neoplasia

In considerazione delle varie terapie attualmente disponibili, la strategia clinica nei pazienti con neoplasia avanzata non resecabile deve tenere in conto quale sia il principale obiettivo del trattamento:

- potenzialmente curativo
- palliativo.

E quindi è possibile identificare 3 scenari clinici con 3 diversi approcci:

- pazienti con malattia disseminata limitata ma non resecabile (situazione potenzialmente curabile)→ uso di terapie ad alta percentuale di risposta per “convertire”la malattia a resecabile (concetto di “conversion therapy”) (vedi punto 11.2)
- pazienti sintomatici con qualità di vita e prospettive di sopravvivenza compromesse dalla malattia (situazione palliativa)→ uso di terapie che consentano un rapida riduzione di massa tumorale
- pazienti asintomatici (situazione palliativa)→ uso di una strategia che preveda un trattamento sequenziale con i vari farmaci a disposizione con attenzione alla tossicità (concetto di “continuum of care”) (vedi punto 11.1, 5° paragrafo).

### 11.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)

Risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico. Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente. La somministrazione del trattamento alla diagnosi presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione al momento della comparsa dei sintomi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita (**Livello di evidenza I**).

I farmaci che hanno dimostrato utilità nel trattamento della malattia avanzata sono le fluoropirimidine sia orali che endovenose, l'irinotecan, l'oxaliplatino, gli anticorpi monoclonali anti-EGFR e anti-VEGF. Esistono dati che evidenziano come la sopravvivenza globale sia influenzata dall'impiego di tutti i chemioterapici attivi nel corso della evoluzione della malattia.

Per quanto concerne il 5fluorouracile (5FU) l'associazione con acido folinico comporta un aumento della percentuale di risposte obiettive senza un impatto rilevante sulla sopravvivenza. La somministrazione di 5FU in infusione continua determina una migliore risposta obiettiva e verosimilmente un lieve vantaggio in sopravvivenza rispetto al solo 5FU.

Associazioni di 5FU e acido folinico con oxaliplatino o con irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive e un aumento della sopravvivenza. La capecitabina può essere impiegata in associazione con oxaliplatino con risultati non inferiori all'associazione con 5FU, mentre l'associazione tra capecitabina ed irinotecan sembra gravata da un maggior grado di tossicità gastroenterica che raccomanda prudenza nel suo impiego. Uno studio randomizzato ha dimostrato che l'associazione di 5-FU infusione, acido folinico, oxaliplatino ed irinotecan è più efficace rispetto all'associazione di 5-FU infusione, acido folinico ed irinotecan in termini di percentuale di risposta, tempo alla progressione e sopravvivenza.

La scelta dell'impiego di una polichemioterapia rispetto all'impiego del solo 5FU deve essere basata sul performance status e sulla valutazione prognostica. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia, in termini di controllo della crescita e sopravvivenza, pur se con un minore tempo alla progressione, di un trattamento monochemioterapico rispetto ad una polichemioterapia purchè, al momento della progressione venga instaurato un trattamento di seconda linea con l'impiego di una doppietta di farmaci. Al momento attuale sembra preferibile iniziare il trattamento con l'associazione tra 5FU e Oxaliplatino o Irinotecan in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni, limitando la monoterapia a pazienti con malattia a scarsa aggressività che non abbiano possibilità di un successivo approccio resettivo oppure a pazienti in scadute condizioni generali. Dati sulle combinazioni a tre farmaci evidenziano una elevata attività ed un possibile vantaggio in sopravvivenza ma la maggiore tossicità suggerisce di limitarne l'impiego a pazienti in buone condizioni generali o candidati a successivo trattamento resettivo.

L'uso dei farmaci “target oriented” anti-EGFr (cetuximab-panitumumab) e anti-VEGF (bevacizumab) ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia.

In pazienti non pre-trattati Bevacizumab ha dimostrato di aumentare in modo statisticamente significativo il tempo alla progressione e la sopravvivenza quando associato a Fluorouracile ed Irinotecan e può essere considerato una delle opzioni di prima scelta in pazienti in buone condizioni generali. Vanno esclusi da tale trattamento pazienti con ipertensione non controllata, diatesi emorragica, patologie della coagulazione e rischi di perforazione. L'associazione con Oxaliplatino e fluoropirimidine ha evidenziato benefici di minore entità pur se statisticamente significativi. Bevacizumab si è dimostrato attivo anche in pazienti in seconda linea in associazione con il regime FOLFOX. Sono in corso studi per confermare l'ipotesi, emersa da uno studio osservazionale, ma ancora senza un livello di evidenza adeguato, relativa all'efficacia della prosecuzione del trat-

tamento antiangiogenetico dopo progressione di malattia cambiando lo schema di chemioterapia associato.

Cetuximab ha dimostrato efficacia in pazienti pre-trattati resistenti all'Irinotecan. Tale farmaco può attualmente essere impiegato solo in presenza di positività del recettore EGFR, anche se non è noto il reale significato predittivo delle determinazioni di tale recettore, a condizione che si escluda la presenza di una mutazione di K-ras. Studi effettuati in fase più precoce di malattia evidenziano un beneficio di portata limitata in termini di tempo alla progressione che appare più ampio nei pazienti senza mutazioni K-ras. Sulla base di tali studi esiste indicazione all'impiego del farmaco in associazione con qualunque chemioterapia ed in qualunque linea di malattia nei pazienti EGFR positivi K-ras non mutati. Dati di letteratura evidenziano infatti sia per Cetuximab che per Panitumumab una correlazione tra la mutazione K-ras e la risposta al trattamento con un impatto sia sulla percentuale di risposta che sul PFS e OS. L'impiego di Cetuximab in prima linea in associazione con chemioterapia in pazienti K-ras WT ha determinato percentuali elevate di risposte obiettive, particolarmente nei pazienti con sola malattia epatica, che rendono tale trattamento interessante nell'ambito di una strategia neo-adiuvante. Il suo impiego nei pazienti K-ras mutati potrebbe, al contrario, avere effetto detrimentalmente.

Panitumumab ha dimostrato un beneficio in PFS nei pazienti K-ras WT già trattati con più linee di chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto. Il suo impiego in monoterapia ha dimostrato efficacia anche in pazienti con PS 2-3.

Allo stato attuale non devono essere utilizzate combinazioni di farmaci biologici in considerazione di due studi randomizzati entrambi con effetto detrimentalmente nel braccio di associazione.

Come strategia terapeutica i pazienti in progressione dopo una prima linea dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento di seconda linea tutte le volte che le condizioni lo consentono. La disponibilità di diversi farmaci efficaci e la dimostrazione che la sopravvivenza è correlata al numero di chemioterapici impiegati nel corso della storia di malattia rende giustificato l'impiego della chemioterapia anche in linee successive (terza, quarta), nei pazienti in buone condizioni generali.

Alcuni studi fanno ipotizzare, nei pazienti con malattia a lenta evolutività, la possibilità di impiegare una strategia terapeutica che preveda delle pause del trattamento, allo scopo di ridurre la tossicità ed i costi e di migliorare la qualità di vita.

**A** **La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi (Livello di evidenza I)**

**A** **Le associazioni di 5FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia; in alternativa il farmaco di scelta è il 5FU preferibilmente somministrato in infusione continua ed associato ad acido folinico. Non esiste differenza tra l'impiego in prima linea di una combinazione rispetto all'altra. (Livello di evidenza I)**

**A** **Le fluoropirimidine orali (capecitabina, UFT) possono sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico. (Livello di evidenza I)**

**B** **Allo stato attuale l'uso della capecitabina in combinazione con Oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali. La sua associazione con irinotecan deve essere impiegata, con attenzione agli effetti collaterali, solo nei pazienti in cui esistano controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5FU (livello evidenza II)**

**B** **Bevacizumab (anti-VEGF) può essere considerato in associazione alla chemioterapia con Fluorouracile ± CPT-11 nei pazienti non pre-trattati. Tale trattamento è superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla sola combinazione tra 5FU e Irinotecan e può essere considerato di prima scelta in pazienti in buone condizioni generali senza controindicazioni, K-ras mutati.**

- B** Bevacizumab (anti-VEGF) è efficace in associazione con regimi contenenti Oxaliplatino anche se il beneficio è limitato. Può essere impiegato in seconda linea nei pazienti che non lo abbiano impiegato in prima linea. L'utilità di una prosecuzione del trattamento dopo progressione deve ancora essere confermata da studi sperimentali.
- A** Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere sempre preso in considerazione un trattamento di seconda linea (Livello di evidenza I)  
In alcuni casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza linea.
- B** Cetuximab (anti-EGF-R) può essere impiegato in pazienti EGFR+ K-ras non mutato (WT), indipendentemente dalla linea di trattamento, sia in associazione a regimi con irinotecan e/o fluoro pirimidine e/o Oxaliplatino, sia in monoterapia nei pazienti pretrattati con intolleranza ad irinotecan.
- B** Panitumumab (anti-EGF-R) può essere impiegato in monoterapia in pazienti EGFR+ K-ras non mutato (WT) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente impiegato Cetuximab, o che lo abbiano sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusionale.
- B** In caso di malattia a lenta aggressività può essere considerato l'impiego di una strategia sequenziale. In caso di malattia aggressiva o di un trattamento con significato neoadiuvante può essere considerata una combinazione comprendente tre chemioterapici.
- C** I regimi e le sequenze ottimali di trattamento sono ancora in ampia misura da definire: per tale motivo tutti i pazienti eleggibili dovrebbero essere preferibilmente inseriti in trials clinici.

### 11.1.1 Chemioterapia nell'anziano

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel paziente anziano è controverso. Nella Metaanalisi di D Sargent et al. sono stati analizzati i dati di 3351 pazienti in stadio B2 e C trattati con chemioterapia a base di fluorouracile verso la sola chirurgia. I pazienti anziani presentavano un beneficio dalla chemioterapia con fluorouracile senza un significativo incremento della tossicità rispetto al gruppo di pazienti più giovane. Durante le sessioni congressuali del 45° congresso American Society of Clinical Oncology tenutosi nel mese di giugno 2009 sono emersi dati preoccupanti in merito alla presenza di tossicità severa nei pazienti anziani trattati con chemioterapia adiuvante. D. Sargent e l'ACCENT Collaborative Group hanno presentato i dati relativi alla loro analisi su più di 12.500 pazienti con cancro del colon retto in stadio II-III trattati con monochimioterapia con fluoropirimidine o con schemi di associazione contenenti Oxaliplatino e Irinotecan. Dall'analisi emerge un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS e DFS per i soli pazienti con età inferiore a 70 anni qualora trattati con regimi di combinazione (FU /Capecitabina + Oxaliplatino o Irinotecan), con un aumento del rischio di morte nei primi sei mesi di terapia adiuvante sovrapponibile nei due gruppi ma con un trend sfavorevole nel gruppo di pazienti > 70 anni trattati con farmaci di nuova generazione. Nei pazienti anziani il trattamento adiuvante dovrebbe essere riservato ai soli pazienti in buone condizioni generali e/o con elevato rischio di ricaduta ed essere limitato all'impiego di sole fluoropirimidine.

In presenza di malattia metastatica i regimi di associazione di 5-fluorouracile con oxaliplatino o irinotecan hanno mostrato una maggiore attività rispetto alle sole fluoropirimidine anche nel paziente anziano. Sono stati pubblicati i dati di una pooled analysis condotta su 3742 pazienti anziani e non (cut off 70 aa, 614 pazienti anziani) sottoposti a chemioterapia con l'associazione 5fluorouracile + oxaliplatino (schema FOLFOX4); l'indagine ha evidenziato un lieve incremento dei casi di neutropenia e piastrinopenia G3-4 nei pazienti ultrasessantenni rispetto ai più giovani, senza tuttavia un aumento della mortalità a 60 giorni, ed una sovrapponibile attività (in termini di RR, OS, PFS).

Una metanalisi su tre studi randomizzati di confronto tra l'associazione FUFA-CPT11 vs FUFA da solo in 1484 pazienti anziani e non (cut off 70 aa, 303 pazienti anziani), non ha mostrato differenze in termini di attività fra le due combinazioni nelle diverse fasce di età (in termini di PFS e OS) con una maggior frequenza di casi di neutropenia e stomatite G3-4 nei pazienti anziani.

Pertanto i regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluorouracile-irinotecan possono essere messi in atto nel paziente anziano ultrasettantenne nell'ambito di una valutazione multidimensionale che possa selezionare i soggetti "fit" e con un attento monitoraggio delle eventuali tossicità. **(Livello di evidenza I)**. La capecitabina, analogamente al soggetto non anziano, può essere impiegata in sostituzione del 5-FU in presenza di controindicazioni al posizionamento di CVC e di un care-giver attendibile ed in assenza di insufficienza renale.

L'impiego di anti-VEGF nel paziente ultrasettantenne deve essere valutato con attenzione per la potenziale maggiore tossicità in termini tromboembolici. L'impiego di Cetuximab sembra sovrapponibile per efficacia e tossicità a quanto evidenziato nei pazienti non anziani ma i dati preliminari dello studio CALGB 80203, che ha valutato l'aggiunta o meno del Cetuximab al FOLFOX e al FOLFIRI, hanno mostrato un aumento della tossicità nei pazienti anziani.

**B** **I regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluorouracile-irinotecan possono essere messi in atto nel paziente anziano ultrasettantenne nell'ambito di una valutazione multidimensionale che possa selezionare i soggetti "fit" e con un attento monitoraggio delle eventuali tossicità. (Livello di evidenza I)**

### 11.1.2 Fattori predittivi di risposta

La disponibilità di farmaci biologici ad attività target ed i miglioramenti della biologia molecolare consentono di ipotizzare il riconoscimento dei pazienti potenzialmente responsivi al trattamento. I dati attualmente disponibili non evidenziano fattori predittivi di risposta per i chemioterapici né per gli anti-VEGF. Per quanto riguarda gli anti-EGFR sono invece disponibili numerosi dati, tutti retrospettivi, relativi all'inutilità della determinazione immunostochimica del recettore EGFR. Esistono poi altri dati, sempre retrospettivi, relativi alle mutazioni di K-ras. La presenza di una mutazione di K-ras, solitamente nei codoni 12 e 13, condiziona la assenza di risposta ai farmaci anti-EGFR, Cetuximab e Panitumumab, ed alcuni studi evidenziano addirittura un possibile effetto detrimentalmente dell'impiego di tali farmaci nei pazienti mutati. In contrapposizione a ciò, la selezione dei pazienti basata sull'assenza di mutazione di K-ras (K-ras Wild Type -WT) determina un miglioramento di tutti i parametri di efficacia (RR, PFS e OS) rispetto al trattamento di pazienti non selezionati e comporta benefici anche in termini economici, per il minor numero di pazienti sottoposti al trattamento. Inoltre la selezione dei pazienti consente di evitare tossicità inutili legate all'impiego in un gruppo di pazienti sicuramente non responsivi. Altri fattori predittivi sono in studio (B-raf, p-ten, PIK3CA) ma il loro ruolo deve ancora essere definito.

**A** **Lo stato mutazionale di K-ras deve essere determinato ogni qualvolta la strategia terapeutica preveda il possibile impiego di farmaci anti-EGFR. (Livello di evidenza II)**

**A** **L'impiego di anti-EGFR è da evitare in tutti i pazienti K-ras mutati. (Livello di evidenza II)**

**C** **L'uso di altri fattori predittivi è al momento da riservarsi ai soli studi clinici**

### 11.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata. Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata una indicazione chi-

urgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 dopo chemioradioterapia pre-operatoria

In considerazione dell'efficacia delle moderne combinazioni chemioterapiche l'opzione chirurgica deve essere valutata in tutti i pazienti in cui la chemioterapia abbia ottenuto una riduzione di malattia che ne consenta l'exeresi. Si sottolinea che il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare, a livello epatico, difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

La resezione epatica R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo. Il numero delle metastasi epatiche non è più riconosciuto come fattore prognostico sfavorevole se l'intervento chirurgico è eseguito da chirurghi esperti. Il margine di resezione negativo è fattore prognostico favorevole anche se millimetrico. L'approccio laparoscopico è fattibile anche per resezioni epatiche maggiori, ma solo in centri con adeguata esperienza.

La resezione epatica R1 può rappresentare una strategia accettabile se in grado di produrre un significativo beneficio al paziente.

Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 8 settimane prima della resezione.

Un recente studio sembra evidenziare il vantaggio in DFS impiegando un trattamento pre- e post-operatorio rispetto alla sola chirurgia ma non sono ancora disponibili dati circa il suo effetto sulla sopravvivenza. Allo stato dell'arte i pazienti con malattia sicuramente resecabile devo essere inviati al chirurgo od a trattamento neoadiuvante in base ad una valutazione multidisciplinare che consideri elementi quali l'intervallo libero dal precedente trattamento primario.

**B** Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica.

La resezione chirurgica di metastasi del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati  
(Livello di evidenza III)

**A** La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi.

**B** Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.

**A** La resezione chirurgica di metastasi del fegato deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico

**C** Si sottolinea che il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

**B** Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 8 settimane prima della resezione.

**B** In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio. (livello di evidenza II)

### 11.2.1 Chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi epatiche

La possibilità di integrare la resezione radicale di metastasi epatiche con chemioterapia "adiuvante" con 5-FU è stata indagata da diversi studi senza giungere a conclusioni definitive.

I risultati più interessanti sono emersi da due studi randomizzati che hanno dimostrato un van-

taggio dalla combinazione di chemioterapia intraarteriosa associata a una chemioterapia sistemica.

Un singolo studio sembra evidenziare il vantaggio in DFS di un trattamento pre- e post-operatorio con regime FOLFOX rispetto alla sola chirurgia. Risultati negativi sono invece emersi dall'impiego del regime FOLFIRI dopo resezione RO.

### 11.3 Terapie locoregionali

#### 11.3.1 Ablazione termica

L'ablazione di metastasi usando le radiofrequenze si è dimostrata un metodo efficace che induce una necrosi coagulativa mediante effetto termico. È una tecnica minimamente invasiva i cui potenziali benefici includono la possibilità di effettuazione per via percutanea e la possibilità di effettuazione ambulatoriale, oltre alla facilità di controllo strumentale dell'efficacia. La metodica può essere effettuata anche per via laparoscopica. Le casistiche disponibili sono però ancora limitate e la procedura deve essere limitata a casi selezionati in attesa di studi clinici che valutino il significato terapeutico della metodica e la sua integrazione con le altre metodiche.

**C**

**La termoablazione con radiofrequenze deve essere limitata a casi selezionati e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia**

#### 11.3.2 Chemioterapia locoregionale

Non vi è attualmente una chiara evidenza di una maggiore efficacia di questa via di somministrazione rispetto a quella sistemica (**Livello di evidenza I**)

Seppure la percentuale di risposte cliniche osservata con l'impiego della terapia loco-regionale, in alcuni casi, sia più elevata di quella osservata con la terapia sistemica, l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale. La metodica è inoltre gravata da frequenti problemi "tecnici" legate all'impiego di cateteri intrarteriosi e pompe infusionali. Tale trattamento deve quindi essere riservato a casi selezionati o a studi clinici, in centri con adeguato training.

**C**

**La chemioterapia intra-arteriosa può essere considerata nell'ambito di protocolli di ricerca o in pazienti selezionati. Tale metodica deve essere effettuata da personale con adeguata preparazione.**

#### 11.4 Radioterapia

La radioterapia è efficace nelle metastasi ossee consentendo un miglior controllo del dolore e riducendo il rischio di frattura o di compressione midollare nel caso di metastasi vertebrali.

Nei pazienti con recidiva locale o con lesione T4 non resecabile, in assenza di metastasi, trova indicazione la radiochemioterapia concomitante con la finalità di favorire una resezione radicale della neoplasia. Un recente studio randomizzato europeo conferma un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria

**A**

**La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche (Livello di evidenza I)**

**A**

**La radioterapia può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili non metastatici**

## BIBLIOGRAFIA

### LINEE GUIDA

1. Commissione Oncologica Regionale. Assessorato Sanità, Regione Piemonte. Tumori del colon-retto. Documento conclusivo del gruppo di lavoro della COR. 2001.
2. Feder G, Eccles M, Grol R, et al. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318(7185):728-730
3. Shaneyfelt IM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-1905
4. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - up date based on new evidences. *Gastroenterology* 2003;124 (2):544-560
5. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, Haustermans K, Maingon P, Overgaard J, Pahlman L, Quirke P, Schmoll HJ, Sebag-Montefiore D, Taylor I, Van Cutsem E, Van de Velde C, Cellini N, Latini P:: Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EU-RECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009 Jul 10. [Epub ahead of print]

### SCREENING

6. R Burt, DW Neklason. Genetic testing for Inherited Colon Cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716
7. (GM Eisen, DS Weinberg. Narrative review:screening for colorectal cancer in patients with a first degree relative with colonic neoplasia. *Ann Intern Medicine* 2005;143:190-198)
8. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Linee guida su: Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon retto ( AssR). [www.assr/plg/htm](http://www.assr/plg/htm)
9. (Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Atkin et al GUT* 2002 ; S51 (suppl V):v6-v9)
10. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis and Peutz-Jeghers syndrome. *Dunlop MG GUT* 2002 ; S51 (suppl V):v21-v27)
11. Winawer SJ, Zauber AG, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1872-85.
12. Rex DK, Kahi CJ, et al. American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1865-71.
13. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, et al: Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J. Med. Screen* 2007; 14 (3): 132-7

### DIAGNOSI

14. ASCO Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.
15. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA-A Cancer J Clin* 1997;47:154-160
16. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17 (4):1312-1321
17. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-1477
18. Snady H, Merrick MA. Improving the treatment of colorectal cancer: the role of EUS. *Cancer Invest* 1998;16 (8): 572-581
19. (J Van Dam, P Cotton, CD Johnson, BG McFarland et al. AGA Future Trends report:Ct Colonography. *Gastroenterology* 2004;127:970-984).

### CHIRURGIA

20. Alves A, Panis I, Trancart D, et al. Factors Associated with Clinically Significant Anastomotic Leakage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients. *World J Surg* 2002;26:499-502
21. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 NO patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8(7):611-615
22. Bertagnolli M., Miedema B., Redston M. et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004; 240:624-630
23. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LPS, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:904-910
24. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83 (6):781-785
25. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 1998;33:894-899
26. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-1482.
27. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342:1328-1333

28. Kakkar V, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-265
29. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S et al. Impact of of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25):322-335
30. Liberman H, Dean R A, Blatchford Garnet J, et al. Clinical use of the self-expanding metallic stent in the management of colorectal cancer. *Am J Surg* 2000;180:407-411
31. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124:612-618
32. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:180-189
33. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):80-85

#### ADIUVANTE

34. André T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3732-8.
35. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following preoperative chemotherapy and high-dose radiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;30:169-175
36. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-1304.
37. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345 (8955):939-944
38. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336(14):980-987
39. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646
40. Krook JE, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715
41. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37:289-295
42. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122 (5):321-326
43. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450
44. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy of rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507
45. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10 (4): 549-557
46. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750
47. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11):3553-3559
48. Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
49. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
50. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3408-19. Epub 2004 Jun 15
51. Gerard JP, Controy T, Bonnetain F, Bouchè O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al : Preoperative Radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers : results of FFCD 9203 ; *J of Clin Oncol* 24 : 4620-4625. 2006
52. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al . Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-23; 2006
53. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3456-61.
54. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2198-204
55. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leu-

- coverin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51
56. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Lorenzato C and André T. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007.2007..
  57. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3117-25.
  58. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4010)
  59. Wolmark, G. Yothers, M. J. O'Connell, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4)

#### **FOLLOW-UP**

60. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18 (20): 3586-3588
61. Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998 ;41 (9): 1116-1126
62. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterol.* 1998;114:7-14.
63. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the american cancer society and the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871
64. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067
65. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626
66. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669
67. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al.. Followup of patients with colorectal cancer. A metaanalysis. *Ann Surg* 1994;219:17482.
68. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26
69. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002200, 2007
70. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813
71. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1783-1799
72. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433
73. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007 13(28): 3816-3823
74. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al . The Value of Routine Serum Carcino-Embryonic Antigen Measurement and Computed Tomography in the Surveillance of Patients After Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1420-1429.
75. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al End Points for Colon Cancer Adjuvant Trials: Observations and Recommendations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients Enrolled Onto 18 Randomized Trials From the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007, 29: pp. 4569-4574
76. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practise Guideline. *J Clin Oncol.* 23. 2005; 8512-8519
77. Van Cutsem E & Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Ann Oncolo* 2009 (supp 4)iv 49-50.
78. Tsikitis VL, Malireddy K, Greee EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on reslts from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009 (e-pub June 29)

#### **MALATTIA AVANZATA**

79. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate.. *J Clin Oncol* 1992;10 (6): 896-903
80. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):960-969
81. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352

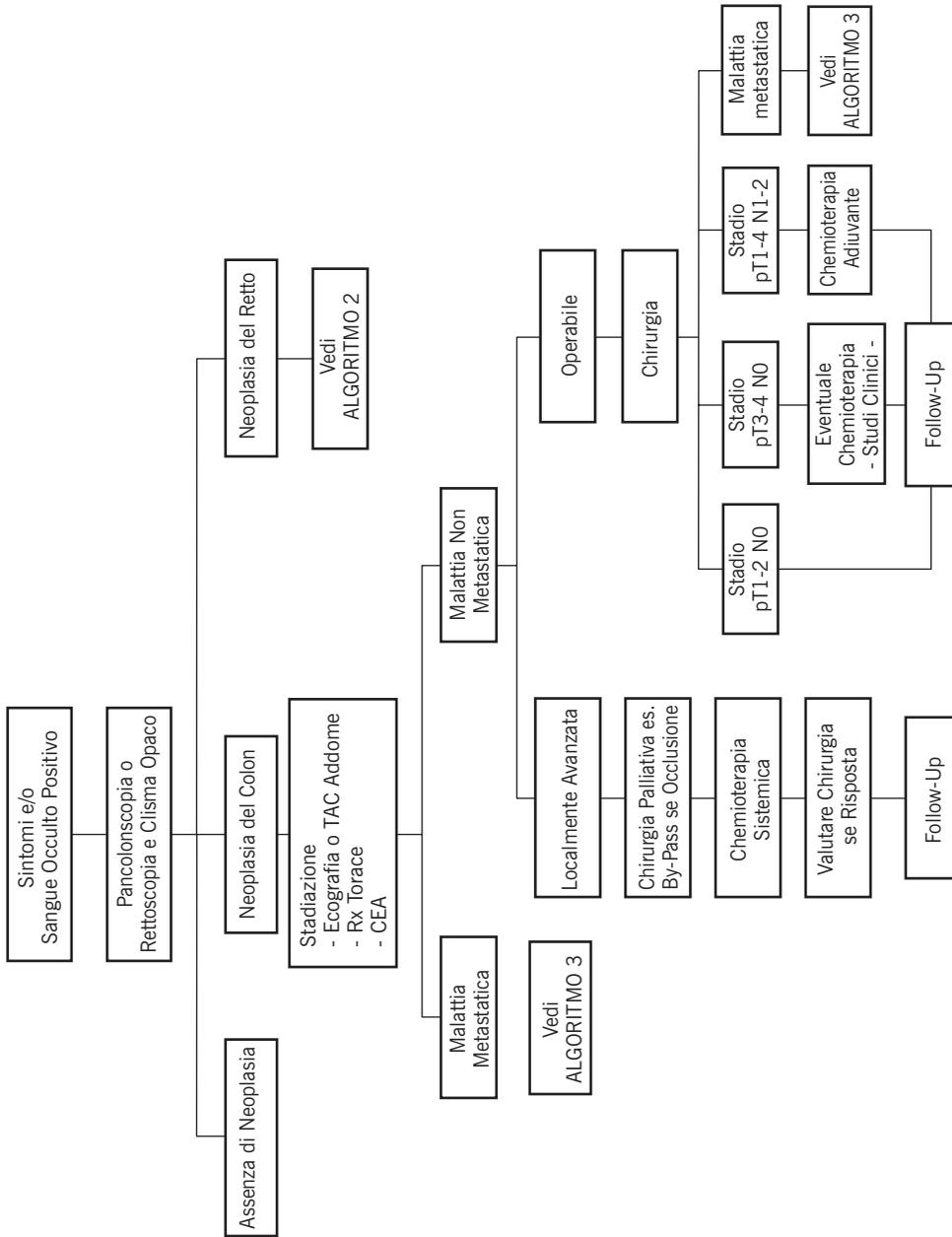
- (9138):1413-1418
82. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997 ;33 (2): 214-219
  83. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047
  84. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chromodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18 (1):136-147
  85. IWGCRC. The international Working Group in Colorectal Cancer. An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(supplA):I-66
  86. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):337-45.
  87. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
  88. Diaz-Rubio E, Taberero J, Gomez-Espana A, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin versus continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20;25(27):4224-30
  89. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-76.
  90. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
  91. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et.al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658-64
  92. Díaz-Rubio E, Taberero J, Gómez-España A, et.al Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial.
  93. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4224-30.
  94. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et.al FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):143-52.
  95. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et.al Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
  96. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et.al EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):1007-16
  97. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al the European Colorectal Metastases Treatment Group: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009 June 20: 985-992
  98. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, et.al: A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):734-8
  99. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al: Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1443-51
  100. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17.

#### CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

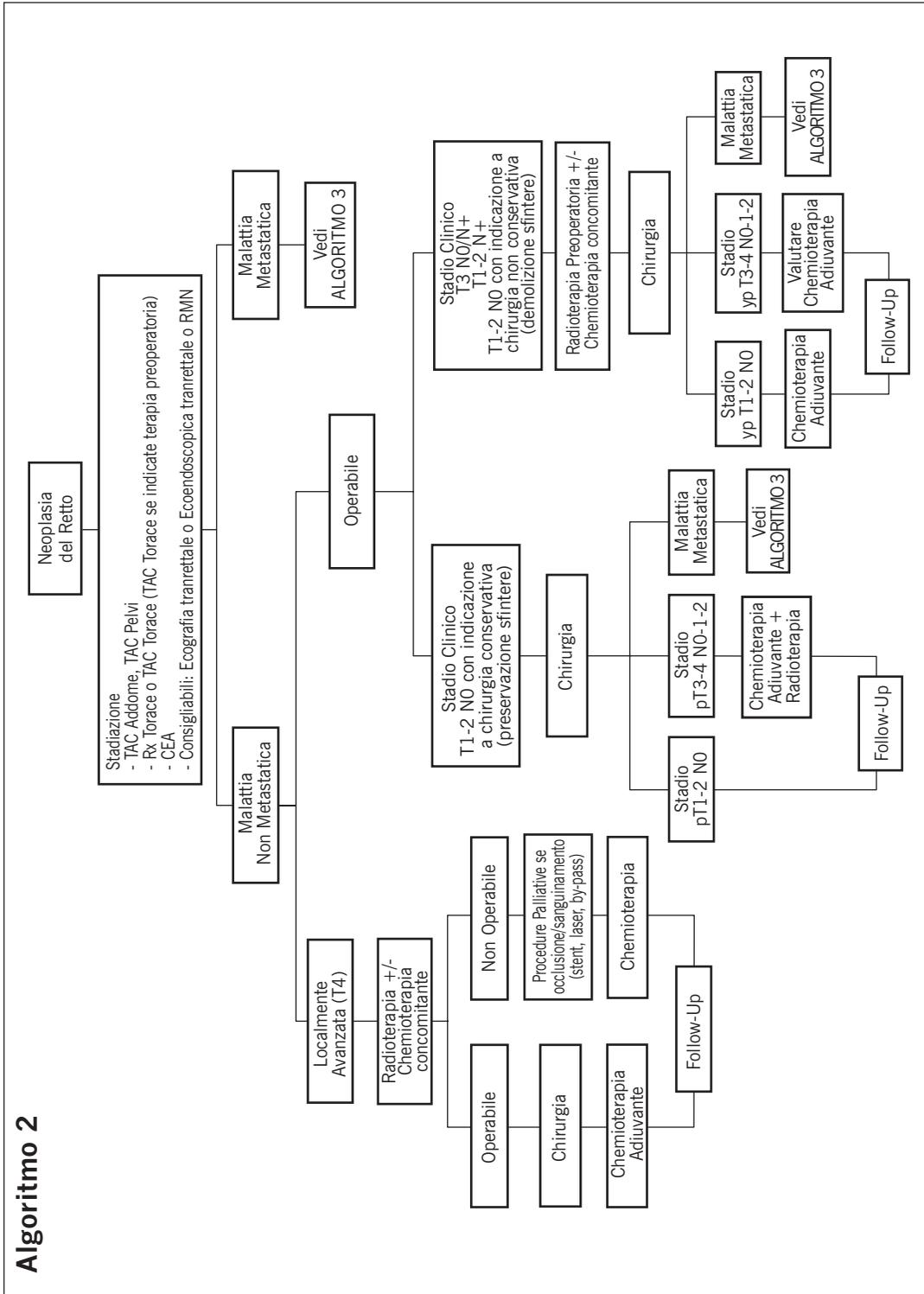
101. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1091-7.
102. Jackson McCleary NAJ, Meyerhardt J, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, Twelves C, Saltz L, Sargent D, The ACCENT Collaborative Group. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4010).

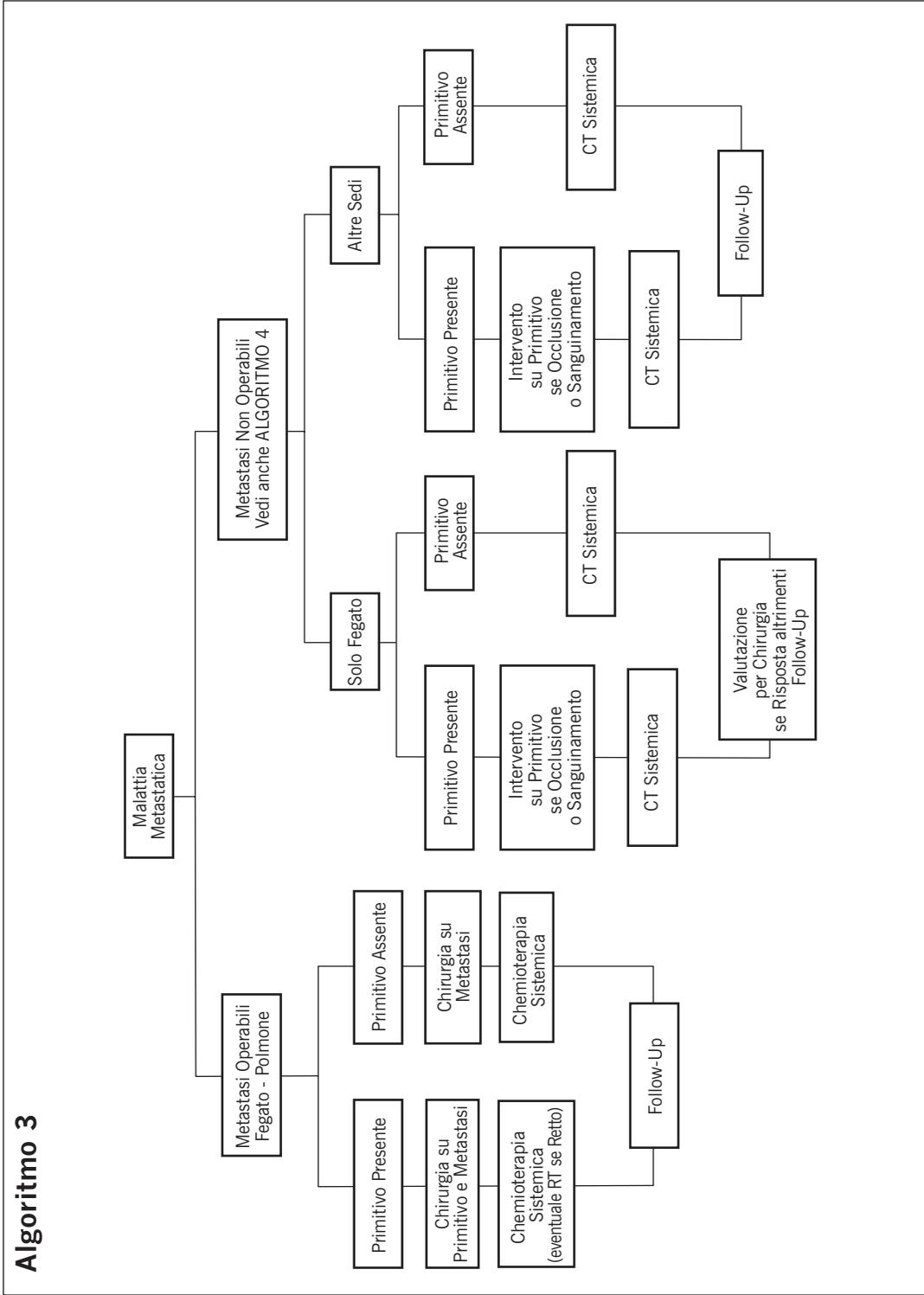
103. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bi-monthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4085-91.
104. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Köhne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1443-51.
105. Meyerhardt JA, McCleary NJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Venook A, Mayer R and Goldberg R .Impact of age and comorbidities on treatment effect, tolerance, and toxicity in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated on CALGB 80203.. *Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).*  
Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 40382009

# Algoritmo 1



# Algoritmo 2





### Algoritmo 4

