Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*in ambito clinico per i **Tumori del Colon-Retto e dell'Ano**

PREFAZIONE

Nonostante l'incidenza assai elevata, almeno 40.000 nuovi casi all'anno nel nostro Paese, il carcinoma del colon-retto continua a configurarsi come una sorta di "killer silenzioso", in qualche modo oscurato presso la comunità medica e l'intera opinione pubblica da altre neoplasie per varie ragioni più appariscenti. Anche le recenti iniziative di comunicazione messe in opera nel marzo 2009, mese di educazione sanitaria mediatica sui tumori intestinali, hanno confermato come il livello di consapevolezza su questa malattia sia ancora in larga parte insoddisfacente. Ciò appare ancora più paradossale ed inaccettabile ove si considerino i crescenti successi in tema di prevenzione, diagnosi precoce e terapia che si stanno moltiplicando sotto i nostri occhi e che stanno determinando un'evidente riduzione nella mortalità per questa neoplasia, pari o addirittura superiore a quanto osserviamo per i tumori della mammella.

Oggi disponiamo finalmente, anche in Italia, di programmi di *screening* ben congegnati ed in costante miglioramento; la diagnostica si sta affinando; la chirurgia è sempre più efficace e rispettosa dell'integrità anatomo-funzionale dell'organismo ospite; la radioterapia registra un progresso tecnologico accelerato; la terapia medica vede, oltre alla tradizionale chemioterapia rivisitata e perfezionata, l'introduzione di farmaci biologici sempre più mirati ed intelligenti. Soprattutto l'anatomia patologica e la biologia molecolare ci consentono un trattamento sempre più mirato, basti pensare all'importanza dello stato del gene *K-ras* sulla risposta ai farmaci anti-EGFR, nella direzione di una terapia personalizzata al singolo paziente.

L'iniziativa "Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida (BSLG) in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche", attivata e portata avanti per anni dal CNR, ha suscitato notevole interesse, come rilevato dal numero di accessi e di visitatori al sito dedicato, in particolare per i tumori del colon-retto.

Si è avvertita pertanto l'esigenza, a 5 anni dalla precedente formulazione, di un aggiornamento del testo, nell'ambito dell'iniziativa che prosegue sotto la sponsorizzazione di Alleanza Contro il Cancro (ACC). Questo testo, dedicato al Carcinoma del Colon-Retto e dell'Ano, quest'ultima patologia troppo spesso negletta ma potenzialmente curabile nella vasta maggioranza dei casi, raccoglie in forma sinottica le principali evidenze scientifiche recentemente emerse,

rapportandole alle conoscenze già disponibili, non solo per dare una prospettiva ai progressi ottenuti, soprattutto in campo terapeutico, ma per tentare una sintesi nell'ambito di linee di indirizzo che tengono conto di quanto acquisito in tempi più o meno recenti.

L'opera che presentiamo è una rivisitazione aggiornata della letteratura, che raccoglie tra l'altro anche l'interpretazione degli esperti che sono stati coinvolti nell'estensione del testo e nella condivisione delle principali acquisizioni. Si tratta di un'opera monografica consultabile da parte degli specialisti che sono maggiormente coinvolti nella gestione dei problemi clinici di questa patologia, ma facilmente consultabile anche da parte dei medici di medicina generale e degli altri operatori sanitari. La forma, pur rigorosa, ha un taglio sufficientemente divulgativo da permetterne la lettura, se non la consultazione, anche da parte degli utenti del sistema sanitario.

Lo scopo di questa, così come delle iniziative precedentemente sponsorizzate dal CNR, non è quello di produrre delle vere e proprie linee guida, indicando anche l'eventuale forza delle raccomandazioni, quanto di fornire sufficienti elementi conoscitivi per potere analizzare, talvolta anche in chiave critica, le attuali evidenze scientifiche e di costruire su di esse percorsi diagnostico-terapeutici, che non hanno la pretesa di essere universalizzabili come le linee guida, ma che comunque richiedono di essere adattati alle singole situazioni di malattia da parte dei medici, specialisti e non, coinvolti a vario titolo in queste specifiche problematiche. La lettura dell'opera consente inoltre di individuare le aree del sapere che sono ancora in divenire e quelle dove é auspicabile vengano implementati, al più presto, nuovi studi e nuove ricerche. In questo contesto, il testo può essere utile anche ai ricercatori di base, che potranno trovare spunti di riflessione, suggerimenti e supporto per il loro lavoro.

I Coordinatori

Giordano Beretta

Roberto Labianca

Rosella Silvestrini

Roselle Siht

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida* in ambito clinico per i **Tumori del Colon-Retto e dell'Ano**

Coordinatori	Giordano Roberto Rosella	BERETTA, Brescia LABIANCA, Bergamo SILVESTRINI, Milano
Gruppo di Studio	Dino	AMADORI, Forlì
	Bruno	ANDREONI, Milano
	Lucio	BERTARIO, Milano
	Claudio	BLENGINI, Dogliani (CN)
	Daniele	CALISTRI, Forlì
	Stefano	CASCINU, Ancona
	Luca	CIONINI, Pisa
	Cristiano	CROSTA, Milano
	Massimo	GION, Venezia
	Carlo	LA VECCHIA, Milano
	Giovanni	LANZA, Ferrara
	Paolo	RADICE, Milano
	Carlo	SPREAFICO, Milano
	Francesca	VALVO, Milano

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori: Roberta **Franceschini**, Luca **Frassineti**, Maria Adelaide **Pessi**.

Gruppo di Consenso Carlo BARONE, Roma

Federico BOZZETTI, Milano Giuseppe COLUCCI. Bari

Maurizio COSIMELLI, Roma

Francesco DI COSTANZO, Firenze

Roberto DOCI, Rozzano (MI)

Fabio FALCINI, Forli

Evaristo MAIELLO, S.G.Rotondo (FG)

Marco PIEROTTI, Milano Antonio RUSSO, Palermo VALENTINI. Roma

Roberto ZUCALI, S.Donato Mil. (MI)

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Francesca **Mazzetti** e la sig.ra Luciana **Rainaldi** della segreteria scientifica per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo sarà accessibile nel sito www.alleanzacontroilcancro.it, sezione "Formazione"

INDICE

1.0	Epidemiologia e fattori di rischio	11
1.1	Epidemiologia descrittiva	11
1.2	Fattori ambientali di rischio	11
1.3	Polipi colorettali ed altri fattori di rischio	13
2.0	Fattori familiari ed ereditari	16
2.1	Sindrome di Lynch	16
2.2	Poliposi adenomatosa familiare	18
2.3	Poliposi adenomatosa associata a MUTYH	20
2.4	Identificazione e sorveglianza dei pazienti con	21
	tumori colorettali ereditari e dei soggetti a rischio	
2.5	Familiarità neoplastica	22
3.0	Screening	26
3.1	Ricerca del sangue occulto nelle feci	28
3.2	Test endoscopici	32
3.3	Colonscopia virtuale	37
3.4	Combinazione di FOBT e rettosigmoidoscopia	39
3.5	Ricerca di DNA nelle feci	39
3.6	Conclusioni	40
3.7	Sorveglianza	41
4.0	Anatomia patologica	48
4.1	Istopatogenesi	48
4.2	Caratteristiche macroscopiche	49
4.3	Caratteristiche istologiche	50
4.4	Stadiazione	52
4.5	Stadiazione dopo terapia neoadiuvante	56
4.6	Margini di resezione	56
	Direzioni future	57
5.0	Indicatori prognostici e predittivi	60
5.1	Circolanti	60
	Direzioni future	63
5.2	Tissutali	67
	Direzioni future	72
6.0	Diagnostica	79
6.1	Molecolare	79
	Direzioni future	82

6.2	Strumentale	86
	Direzioni future	93
7.0	Trattamento	96
7.1	Endoscopico	96
7.2	Chirurgico	99
	Carcinoma del colon	99
	Carcinoma del retto	103
	Direzioni future	118
7.3	Radiante	127
7.4	Medico	144
	Chemioterapia adiuvante del carcinoma del colon	144
	Chemioterapia adiuvante del carcinoma del retto	147
	Carcinoma del colon-retto metastatico	148
8.0	Follow-up dopo trattamento con intenti curativi	160
8.1	Follow-up dopo polipectomia	160
8.2	Follow-up dopo trattamento chirurgico radicale di un carcinoma colorettale precoce (T1N0M0 - Stadio I)	161
8.3	Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma colorettale in stadio II e III (chirurgia con o senza radiochemioterapia adiuvante)	162
9.0	Carcinoma epidermoide dell'ano	166
9.1	Epidemiologia	168
9.2	Fattori prognostici	170
9.3	Stadiazione	170
9.4	Trattamento	172
9.5	Principali indicazioni di trattamento	177
9.6	Esami di follow-up	179
	Direzioni future	179
10.0	Ruolo del Medico di Medicina Generale	185
10.1	Ruolo del Medico di Medicina Generale	185
10.2	Prevenzione, screening e diagnosi precoce	188
10.3	Diagnosi e stadiazione	192
10.4	Terapia	193
10.5	Follow-up	194
10.6	La dieta nel post-intervento e la gestione delle stomie	195
	Direzioni future	196

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.1 Epidemiologia descrittiva

Il carcinoma del grosso intestino è una delle principali cause di morbilità e mortalità per tumore, in tutti i Paesi occidentali. In Europa, è il tumore più frequente nei non fumatori dei due sessi combinati. In Italia, l'incidenza stimata è di 40-45.000 nuovi casi l'anno; muoiono a causa della malattia circa 20.000 persone ogni anno. I tassi di incidenza e mortalità più elevati si registrano nell'Italia centrosettentrionale, quelli più bassi nel meridione e nelle Isole. Negli ultimi decenni in Italia, come in gran parte dell'Europa, gli andamenti temporali di mortalità sono stati favorevoli, con una diminuzione di oltre il 20% negli ultimi 15 anni. Questi andamenti favorevoli sono stati più precoci nelle donne ed il rapporto di mortalità tra i due sessi (M/F) per il tumore dell'intestino è cresciuto da 1.2 negli anni '50 fino ad arrivare a 1.5 (1-3). I tumori del grosso intestino presentano almeno tre caratteristiche di interesse:

- alcuni fattori di rischio ambientali noti:
- lesioni precancerose gli adenomi che sono i precursori biologici della maggior parte dei carcinomi;
- una base genetica, almeno in una parte di questi tumori.

1.2 Fattori ambientali di rischio

I fattori ambientali più frequentemente associati ad un aumentato rischio di cancro colorettale sono prevalentemente di natura alimentare. Tra questi, i più documentati sono:

- il sovrappeso, l'obesità e il diabete mellito;
- una dieta ipercalorica;
- un eccessivo consumo di carni rosse;
- una dieta povera di fibre e ricca di cereali raffinati ad elevato indice e carico glucidico;
- un eccessivo consumo di alcool.

Sebbene il gruppo dei fattori di rischio sia abbastanza numeroso, occorre tuttavia sottolineare che si tratta sempre di rischi relativi

piuttosto limitati e lo stesso vale per i fattori protettivi. In altre parole, il rischio legato ai vari fattori ambientali non può certo paragonarsi, nelle sue implicazioni pratiche, al rapporto esistente fra fumo e cancro del polmone o fra virus epatitici e carcinoma epatico (4).

Il consumo di zuccheri e carboidrati raffinati sembrerebbe aumentare il rischio di cancro del colon-retto, mentre il ruolo delle fibre appare più complesso e resta tuttora indefinito. Un'alimentazione ricca di vegetali sembra svolgere un ruolo protettivo, ma le indagini epidemiologiche sull'argomento hanno prodotto risultati non del tutto coerenti (5). La potenziale protezione esercitata dalla verdura è stata attribuita al contenuto di numerosi fattori vitaminici, quali ad esempio i folati e la vitamina D, e di fibre non assorbibili oltre che di componenti alimentari, cereali, flavonoidi ed altri polifenoli (6,7).

Il consumo di caffè sembra associato ad un ridotto rischio di sviluppare tumori del colon-retto, ma la relazione di causa-effetto resta aperta a discussione (8). Il consumo di frutta non appare invece svolgere un ruolo significativo nel modificare, in senso positivo o negativo, il rischio per tale patologia.

Tra i fattori non legati all'alimentazione, resta controverso il ruolo del fumo di tabacco, che comunque è stato associato ad un rischio aumentato in diversi studi, mentre vi è ormai accordo sul fatto che l'attività fisica svolga un ruolo protettivo in particolare sul tumore del colon, indipendentemente dal peso corporeo (5). Per una miglior prevenzione è quindi importante evitare uno stile di vita sedentario. Vari studi hanno rilevato associazioni dirette tra peso corporeo, in particolare rapporto vita/fianchi e tumori del colon e, in misura minore, del retto (9). Per tale motivo il Medico di Medicina Generale può svolgere un ruolo rilevante nella prevenzione primaria di questa neoplasia (vedi cap. 10).

Non vi è alcun dato coerente sull'eventuale associazione con particolari esposizioni occupazionali.

I dati sul possibile ruolo degli ormoni femminili ed in particolare delle terapie ormonali sostitutive sul rischio di neoplasie del colon-retto sono rassicuranti. Gli studi condotti in Italia concordano con i risultati ottenuti in altri Paesi e stimano una riduzione del rischio di circa il 20% nelle donne che hanno fatto uso di terapie ormonali in menopausa. Una revisione dei risultati ottenuti da circa 15 studi osservazionali sul ruolo dell'aspirina ha confermato che l'uso di questo farmaco è associato ad una riduzione del rischio di tumore del colon-retto di circa il 20-30%. Occorre precisare che tali dati fanno

riferimento all'assunzione a lungo termine del farmaco (10). Inoltre, tale effetto non è tipico della sola aspirina; infatti, è stato rilevato anche con l'assunzione di Sulindac e, più recentemente, per gli inibitori selettivi della COX2. Un ruolo protettivo sembra essere svolto anche dall'assunzione di piccole dosi di acido acetilsalicilico, come quelle assunte con finalità anti-aggregante.

1.3 Polipi colorettali ed altri fattori di rischio

Vi è ormai accordo fra clinici e patologi nel ritenere che la gran maggioranza dei carcinomi colorettali si sviluppi a partire da lesioni inizialmente benigne, i polipi adenomatosi. La sequenza adenomacarcinoma è stata inizialmente suggerita da dati morfologici, poi consolidata da dati clinici ed epidemiologici ed infine, confermata da osservazioni biomolecolari. Ciò, tuttavia, non esclude che una parte di tumori colorettali possa anche svilupparsi senza essere preceduta da adenomi. In recenti casistiche di soggetti sottoposti a colonscopia totale per *screening*, sorveglianza o diagnosi in presenza di sintomi, si è riscontrato che lesioni con morfologia non polipoide (piatta) rappresentano circa un terzo delle lesioni neoplastiche benigne o inizialmente invasive.

L'importanza della sequenza adenoma-carcinoma è intuitiva; essendo i polipi facilmente asportabili per via endoscopica, è teoricamente possibile interrompere tale sequenza e quindi prevenire lo sviluppo di un tumore maligno, attraverso periodici controlli endoscopici dei soggetti a rischio.

Gli adenomi colorettali sono molto frequenti nella popolazione generale; non è noto se tutti questi adenomi siano destinati ad evolvere verso lesioni maligne ed il tempo richiesto per tale trasformazione.

Si ritiene tuttavia che il rischio di evoluzione verso una forma cancerosa sia dipendente da:

- morfologia (rischio maggiore per soggetti con lesioni sessili o con lesioni piatte con depressione rispetto alla mucosa circostante);
- istotipo (rischio maggiore per soggetti con polipi a componente villosa);
- dimensioni del polipo (sono più predisposti alla trasformazione maligna i polipi di diametro superiore a 1 cm; per lesioni piatte depresse, tuttavia, la trasformazione è possibile anche per lesioni inferiori al centimetro);

- numero di polipi (rischio maggiore per i soggetti con polipi multipli);
- grado di displasia.

Inoltre, la storia familiare di tumori intestinali e particolari condizioni cliniche, come la colite ulcerosa di lunga data o il morbo di Crohn ed il diabete, aumentano il rischio di tumore del colon-retto. Ciò implica l'estensione dei programmi di sorveglianza a questi soggetti ai fini della diagnosi precoce.

Un importante strumento per la diagnosi precoce è il test del sangue occulto nelle feci, che porta ad una riduzione della mortalità per tumore del colon-retto del 15-20% (11) (vedi cap. 3). Restano aperte però le questioni dell'applicazione di questo test nella popolazione generale e soprattutto, del suo rapporto costo-efficacia. Analogamente verosimile, ma ancora da quantificare attraverso studi clinici controllati, è il ruolo della rettosigmoidoscopia e soprattutto della colonscopia nella riduzione della mortalità da neoplasie del colon-retto.

Infine, nel definire le categorie a rischio da sottoporre ad accertamenti, va tenuto presente il ruolo svolto dall'invecchiamento, che in effetti è il principale fattore di rischio sia per gli adenomi sia per i carcinomi colorettali (8).

Programmi organizzati di *screening* per il carcinoma colorettale sono raccomandati nella popolazione generale a partire dai 50 anni di età. L'età di inizio della sorveglianza attiva può essere inferiore per i soggetti con elevato rischio familiare (8).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19:631-640
- 2. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: An update quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control 2006; 17:871-888*
- 3. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, Burns HJ, Christensen L, Denis L, Dicato M et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol 2003*; 14:973-1005
- 4. Malvezzi M, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C, Decarli A. Cancer mortality in Italy, 1970-2002. *Tumori 2008; 94:640-657*

- 5. Fernandez E, La Vecchia C, Gonzalez JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005: 41:430-437
- 6. Giovannucci E, Wu K. Cancers of the colon and rectum. In: Cancer Epidemiology and Prevention (Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr eds), 3rd ed, pp 809-829 Oxford University Press, New York 2006
- 7. La Vecchia C, Gallus S, Fernandez E. Hormone replacement therapy and colorectal cancer: an update. *J Br Menopause Soc* 2005; 11:166-172
- 8. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer 2002; 102:545-547*
- 9. La Vecchia C, Tavani A. Coffee and cancer risk: an update. Eur J Cancer Prev 2007: 16:385-389
- 10. La Vecchia C. Fecal occult blood screening for colorectal cancer: Open issues. *Ann Oncol* 2002: 13:31-34
- 11. Rossi M, Negri E, Talamini R, Bosetti C, Parpinel M, Gnagnarella P, Franceschi S, Dal Maso L, Montella M, Giacosa A, La Vecchia C. Flavonoids and colorectal cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006: 15:1555-1558

2.0 FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

Esistono diverse condizioni genetiche che predispongono allo sviluppo di tumori colorettali. Le principali sono la sindrome di Lynch o cancro colorettale ereditario non associato a poliposi (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) e la poliposi adenomatosa familiare (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) (1-3). La prima è dovuta a mutazioni costitutive nei geni di riparazione degli errori di appaiamento del DNA (Mismatch Repair, MMR), la seconda a mutazioni nel gene APC. Entrambe queste forme ereditarie si trasmettono in maniera autosomica dominante. Recentemente, è stata identificata una particolare forma di poliposi intestinale a trasmissione recessiva, dovuta a mutazioni del gene MUTYH (4) e denominata poliposi adenomatosa associata a MUTYH (MUTYH-Associated Adenomatous Polyposis, MAP).

2.1 Sindrome di Lynch

Circa il 2-3% di tutti i tumori del colon-retto insorgono in soggetti affetti da sindrome di Lynch. Il rischio di carcinoma colorettale per questi soggetti è variabile, ma si stima un rischio massimo cumulativo del 75% per gli uomini e del 50% per le donne (1).

La diagnosi di questa sindrome è generalmente complessa, poiché non esistono caratteristiche patognomoniche specifiche che permettano di distinguere tali neoplasie dai casi non ereditari. L'analisi dell'albero genealogico, ricostruito per almeno tre generazioni, fornisce informazioni dettagliate e consente un corretto inquadramento della famiglia. Anche pochi casi di carcinoma del colon in famiglie piccole possono giustificare il ricorso alle indagini genetiche.

In generale, la sindrome di Lynch va sospettata in presenza dei seguenti fattori, i cosiddetti "criteri di Amsterdam" (5,6):

- almeno tre parenti con carcinoma del colon-retto documentato istologicamente;
- almeno due generazioni successive affette;
- in uno degli individui affetti, la diagnosi è stata formulata prima dei 50 anni.

A questi criteri, si aggiungono altre caratteristiche che consentono di rafforzare il sospetto:

- prevalente localizzazione del tumore nel colon destro (cieco, ascendente, traverso e flessure) e tendenza allo sviluppo di più tumori colorettali (sincroni o metacroni);
- frequente associazione (nello stesso paziente od in altri membri della famiglia) di carcinomi dell'endometrio (che rappresenta il tumore più frequente nelle donne con sindrome di Lynch), dello stomaco, dell'apparato urogenitale (specie uretere), dell'ovaio e dell'intestino tenue

In molte famiglie, tuttavia, l'espressione clinica della malattia può essere incompleta e, in generale, la diagnosi di sindrome di Lynch può essere confermata solo a livello genetico.

Attualmente, sono stati identificati quattro diversi geni le cui mutazioni risultano associate alla sindrome di Lynch, quando presenti a livello costitutivo: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Questi geni codificano per alcune delle proteine che interagiscono tra loro in complessi multienzimatici deputati al riconoscimento ed alla riparazione degli errori di appaiamento del DNA e, pertanto, come già anticipato, vengono denominati geni MMR (7). Nei carcinomi colorettali dei pazienti con sindrome di Lynch, la perdita dell'allele costitutivamente normale dà luogo alla comparsa di un particolare fenomeno noto come instabilità delle sequenze microsatelliti del DNA (*Microsatellite Instability*, MSI). Tali sequenze sono costituite dalla variabile iterazione di mono-, di-, tri- o tetranucleotidi. Differenze nei profili elettroforetici di queste sequenze nel DNA tumorale, rispetto al DNA prelevato da un tessuto sano dello stesso paziente, sono indicative della presenza di MSI.

Le linee-guida di Bethesda definiscono le caratteristiche dei pazienti con tumori del colon-retto da indirizzare alla ricerca di MSI ed, in caso di positività, alle analisi molecolari per l'identificazione dell'alterazione genica predisponente (8). Tuttavia, va osservato che alterazioni somatiche dei geni MMR, in primo luogo ipermetilazione del promotore di *MLH1* con conseguente comparsa di MSI e negatività immunoistochimica, sono riscontrabili nel 15% circa dei tumori colorettali non ereditari (1). Un approccio complementare all'analisi di MSI è rappresentato dalle analisi immunoistochimiche, in cui la mancata espressione delle proteine MMR è indicativa della presenza di mutazioni nei geni corrispondenti (7). L'immunoistochimica fornisce però solo indicazioni sulle alterazioni geniche che determinano la

formazione di proteine tronche non funzionali. La possibile presenza di mutazioni missenso che non determinano una mancata espressione delle proteine riduce l'utilità di tale tecnica ai fini diagnostici.

Infine, esistono aggregazioni familiari con caratteristiche fenotipiche analoghe a quelle con sindrome di Lynch, che non sono associate a mutazioni nei geni MMR. Queste ultime aggregazioni sono probabilmente dovute all'effetto di geni ancora non identificati (9).

La terapia del cancro colorettale associato alla sindrome di Lynch è chirurgica. L'intervento elettivo è la colectomia subtotale con anastomosi ileorettale, che riduce fortemente il rischio di tumori metacroni (1). Al momento attuale, tuttavia, si consiglia di riservare l'intervento demolitivo solo ai pazienti di età < 50 anni, con diagnosi precoce. Inoltre, va menzionato che diversi studi hanno evidenziato come pazienti con tumori del colon-retto MSI-positivi non traggano beneficio dalla chemioterapia post-operatoria a base di 5-Fluorouracile (5-FU). Pertanto, tale tipo di terapia adiuvante non sembrerebbe indicata nei pazienti con sindrome di Lynch.

2.2 Poliposi adenomatosa familiare

La frequenza della FAP nella popolazione è di circa 1 caso su 8.000-10.000 nati vivi (10) ed i carcinomi colorettali insorti in pazienti con FAP rappresentano lo 0.1-1.0% di tutti i tumori colorettali (2).

La diagnosi di FAP è relativamente semplice: l'intero grosso intestino presenta numerose formazioni polipose (> 100) ed in molti casi è letteralmente "tappezzato" da migliaia di polipi di varie dimensioni. Il tratto fenotipico non è presente alla nascita, ma si manifesta solitamente fra i 10 ed i 15 anni, pur con varie eccezioni.

Se non trattata, la poliposi familiare evolve verso lo sviluppo di un cancro colorettale praticamente nel 100% dei casi. Le manifestazioni cliniche in questi pazienti non si limitano al colon-retto: esistono, infatti, numerose "manifestazioni extracoliche" che vanno ricercate e sorvegliate nel tempo. Fra queste, le più importanti sono:

- adenomi in altri tratti del canale alimentare (particolarmente pericolosi quelli del duodeno, che possono evolvere in carcinomi altamente maligni);
- tumori desmoidi (tumori che originano dalle strutture muscoloaponevrotiche caratterizzati dalla proliferazione fibroblastica e dalla notevole tendenza alla recidiva locale), che in questi pazienti

insorgono spesso nel mesentere intestinale, nel retroperitoneo o sulle cicatrici degli interventi chirurgici e che spesso tendono ad infiltrare le strutture vicine, pur non producendo metastasi;

- caratteristiche "macchie" di iperpigmentazione retinica, facilmente visibili all'esame del fondo dell'occhio e di natura sostanzialmente benigna (ipertrofia pigmentaria retinica congenita);
- osteomi del cranio e della mandibola:
- alterazioni dentarie di vario tipo;
- cisti epidermoidi, cisti sebacee e fibromi;
- tumori maligni del fegato (epatoblastoma in 1/150 portatori di mutazione del gene *APC*), dell'albero biliare, del pancreas, della tiroide e dell'encefalo.

In presenza di numerose manifestazioni extracoliche, specie osteomi, fibromi, cisti ed alterazioni dentarie alcuni autori preferiscono definire la malattia come sindrome di Gardner. Posta la diagnosi di FAP, su base endoscopica e con conferma istologica, il trattamento di scelta è quello chirurgico (colectomia totale con anastomosi ileorettale o proctocolectomia totale con anastomosi ileoanale con pouch) (2). La scelta tra le due opzioni dipende da diversi fattori, quali l'età del paziente, la severità della poliposi a livello rettale (e colico), il desiderio riproduttivo, il rischio di tumore desmoide (valutato sulla base della storia familiare) e la localizzazione della mutazione all'interno del gene APC, che condiziona lo sviluppo di polipi rettali. Infatti, i pazienti trattati con anastomosi ileorettale sono a rischio di polipi (e di carcinoma) del retto residuo e vanno pertanto sottoposti a regolari controlli endoscopici. A questo proposito è interessante notare che alcuni studi hanno riportato un effetto degli anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) nel controllo della proliferazione dei polipi rettali. Una variante fenotipica della FAP è costituita dalla cosiddetta "FAP attenuata" (Attenuated FAP, AFAP), caratterizzata dalla comparsa di un minor numero di polipi (< 100) e da un'età di insorgenza più tardiva (11). Al momento, non esistono criteri comunemente condivisi, che consentano di identificare in maniera univoca l'AFAP dal punto di vista clinico. Tuttavia, va osservato che nell'AFAP le manifestazioni extracoliche tipiche della FAP sono assai poco frequenti.

Mutazioni del gene APC sono presenti in più del 70% delle famiglie con fenotipo FAP ed in circa il 25% delle famiglie con fenotipo AFAP (2,11). Tale gene codifica per una proteina coinvolta in numerosi importanti processi cellulari, quali la regolazione

dell'espressione genica, i fenomeni di adesione e migrazione cellulare ed il controllo dell'integrità cromosomica (12). Inoltre, mutazioni del gene APC sono presenti a livello somatico in circa l'80% dei tumori colorettali non ereditari. Le correlazioni genotipo-fenotipo nella FAP sono state descritte ampiamente. La forma aggressiva di FAP con esordio precoce, caratterizzata da un numero molto alto di adenomi, è associata a mutazioni nei codoni compresi tra il 1250 ed il 1464 (in particolare nel codone 1309) (13), invece l'AFAP è associata con mutazioni all'estremità 5' o 3' del gene APC e negli esoni soggetti a splicing alternativo (14). Nel 15-20% dei casi in cui si osservano alterazioni costitutive del gene APC. la mutazione è presente de novo. ovvero non è ereditata dai genitori, ma insorge nella linea germinale dei soggetti coinvolti o in utero. Inoltre, nel 15% circa dei pazienti FAP o AFAP è stata riscontrata evidenza di mosaicismo somatico. ovvero la mutazione è presente solo in alcune sottopopolazioni cellulari

2.3 Poliposi adenomatosa associata a MUTYH

Mutazioni bialleliche del gene *MUTYH* sono presenti in circa il 25-30% dei soggetti con 10-100 adenomi colorettali (15-17) ed in una frazione più ridotta di soggetti con più di 100 polipi. Il gene *MUTYH* codifica per una glicosilasi coinvolta in un particolare meccanismo di riparazione dei danni al DNA a singola elica, denominato *Base Excision Repair* (BER) (4).

Così come avviene nei pazienti con AFAP, quelli affetti da MAP assai raramente presentano manifestazioni extracoliche.

Mutazioni monoalleliche del gene *MUTYH* sono presenti nell'1% circa della popolazione, ma non sembrano essere associate ad un aumento di rischio per patologie neoplastiche intestinali (18).

La consanguineità tra i membri di una famiglia affetti da MAP deve essere indagata, dal momento che le mutazioni bialleliche alla base del fenotipo neoplastico sono estremamente rare in caso di unioni casuali (19).

2.4 Identificazione e sorveglianza dei pazienti con tumori colorettali ereditari e dei soggetti a rischio

La conoscenza delle basi molecolari delle differenti forme di predisposizione ereditaria ai tumori colorettali consente una migliore gestione clinica dei soggetti affetti da tali patologie e dei loro collaterali a rischio. In primo luogo, le indagini molecolari (test genetici) consentono, attraverso l'identificazione della mutazione predisponente, di confermare la diagnosi clinica nei soggetti affetti. Secondariamente, una volta identificata, la mutazione può essere ricercata nei portatori sani. In questo modo, i soggetti che risultano positivi al test possono essere indirizzati agli opportuni programmi di sorveglianza e prevenzione, laddove disponibili, per la riduzione dei rischi connessi alla loro condizione genetica, mentre i soggetti negativi possono essere esclusi da tali misure. Ouesti ultimi, tuttavia, mantengono il rischio di cancro colorettale della popolazione generale. Nei casi in cui il risultato del test genetico non fosse disponibile i soggetti a rischio vanno individuati in base alla loro posizione nell'albero genealogico ed al grado di parentela con i soggetti malati.

È opportuno sottolineare che nei soggetti con predisposizione ereditaria al cancro, i test genetici vanno sempre fatti precedere da un'adeguata consulenza genetica oncologica, nella quale questi soggetti ricevano le corrette informazioni sulla natura della loro condizione, sui rischi ad essa connessi, nonché sul significato, limitazioni e conseguenze dei test stessi.

Nei soggetti con sindrome di Lynch si raccomanda di iniziare la sorveglianza del colon-retto intorno ai 20-25 anni, con colonscopie ad intervalli di circa 1-2 anni ed asportazione endoscopica delle lesioni sospette e degli eventuali adenomi (1,3). Alcuni studi hanno dimostrato che tali misure sono in grado di ridurre il rischio di carcinoma del colon-retto di oltre il 50%. Per quanto riguarda gli altri tumori associati alla sindrome, non vi sono evidenze certe dell'efficacia delle misure di sorveglianza. Tuttavia, nei soggetti di sesso femminile viene raccomandata l'esecuzione di una visita ginecologica ogni 1-2 anni con ecografia transvaginale ed eventuale prelievo bioptico. Infine, è consigliabile che i soggetti appartenenti a famiglie con casi di carcinoma gastrico o di tumori delle vie urinarie si sottopongano con regolarità a gastro-duodenoscopie ed ecografie addominali

Nei casi di carcinoma del colon-retto ereditario non associato a mutazioni nei geni MMR e/o MSI, che presentano rischi di cancro inferiori a quelli che si osservano nella sindrome di Lynch, la sorveglianza dei soggetti a rischio può iniziare ad un'età più tardiva (40-45 anni o 5-10 anni prima della prima diagnosi di cancro colorettale nella famiglia) e con intervalli tra una colonscopia e l'altra maggiori (3-5 anni). In questi soggetti, non viene ritenuta necessaria la sorveglianza per altri tipi di tumore.

Per quanto riguarda la FAP, in considerazione della comparsa molto precoce della malattia, è opportuno iniziare i controlli endoscopici già nella seconda decade di vita. Il regime consigliato consiste in sigmoidoscopie ogni due anni a partire dai 10-12 anni, seguite da colonscopie annuali alla prima comparsa dei polipi e sino alla chirurgia (2,3). Nei collaterali a rischio di pazienti FAP in cui non sia stata identificata la presenza di mutazioni APC, viene consigliata l'esecuzione di controlli endoscopici ogni due anni fino ai 40 anni, e successivamente, con scadenza più dilazionata, fino ai 50 anni, quando la sorveglianza può essere riportata a quella dei soggetti con rischio intermedio in caso di non comparsa di poliposi. Nell'AFAP e nella MAP, che presentano un fenotipo meno aggressivo, si consiglia di iniziare le colonscopie a 18-20 anni e proseguire con cadenza biennale. Infine, è opportuno che i pazienti FAP si sottopongano a programmi di sorveglianza per ridurre il rischio di neoplasie duodenali

2.5 Familiarità neoplastica

Oltre alle sindromi ereditarie, una più o meno spiccata familiarità neoplastica per tumori colorettali è presente in circa il 10% dei pazienti con tumori del grosso intestino. Infatti, i familiari di primo grado di pazienti con carcinoma colorettale presentano un rischio per questo tipo di tumore che è circa tre volte maggiore rispetto a quello di individui senza familiarità. Vi è un generale consenso, pertanto, nel suggerire un accertamento colonscopico - solitamente attorno ai 45-50 anni - a tutti i parenti di primo grado di pazienti che abbiano sviluppato tumori del grosso intestino, specie quando vi sia più di un familiare affetto da cancro colorettale o casi di cancro insorti prima dei 55 anni (20). Più controversa è l'intensità del successivo programma di sorveglianza, se cioè le colonscopie successive debbano

essere fatte con la cadenza suggerita per i soggetti a rischio intermedio o più frequentemente.

BIBLIOGRAFIA

- Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch sindrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 2007; 44:353-362
- 2. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bulow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Jarvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhoi T, Nagengast F, Parc Y, Philips R, Clark SK, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJW, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut 2008; 57:704-13*
- 3. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer 2008*; 7:27-39
- Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J. Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic GC→TA mutations in colorectal tumors. Nat Genet 2002; 30:227-33
- 5. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum 1991; 34:424-5*
- 6. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6
- 7. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behaviour in Lynch syndrome. Fam Cancer 2008; 7(1)41-52
- 8. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis

- colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004: 96:261-8
- 9. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andreade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boarman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal type X. JAMA 2005; 293:1979-85
- 10. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance and mutation rate. *Hum Mutat 1994:* 3:121-5
- 11. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FW, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijgen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in *APC* and *MUTYH* are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007: 71:427-33
- 12. Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer 2001; 1:55-67*
- 13. Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat 1993*; 2:425-34
- 14. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Bapat B. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet 1998*; 62:1290-301
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med 2003; 348:791-9
- 16. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004; 109:680-4
- 17. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, Kloosterman S, Houwing-Duistermaat JJ, Aalfs CM, Ausems MG, Brocker-Vriends AH, Gomez Garcia EB, Hoogerbrugge N, Menko FH, Sijmons RH, Verhoef S, Kuipers EJ, Morreau H, Breuning MH, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, Fodde R, Hes FJ. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 2005; 42:e54

- 18. Balaguer F, Castelivi-Bel S, Castelis A, Andreau M, Munoz J, Gisbert JP, Llo X, Javer R, de Cid R, Gonzalo V, Bessa X, Xicola RM, Pons E, Alenda C, Paya A, Piqué JM, Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:379-87
- Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, Tops CM, Vasen HF, Wijnen JT, Breuning MH, Bröcker-Vriends AH. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. CA Cancer J Clin 2006: 56:213-225
- 20. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C, Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544-60

3.0 SCREENING

Per screening s'intende un programma organizzato di sorveglianza finalizzato alla diagnosi precoce, condotto su una popolazione asintomatica ed a rischio standard, che è attivamente invitata ad effettuare un esame. Attraverso lo screening si vuole identificare una malattia in fase precoce perché, quanto più è precoce la diagnosi, tanto più è probabile riuscire a modificare la storia naturale della malattia attraverso un trattamento efficace (1). Il carcinoma colorettale (CCR) per le caratteristiche della sua storia naturale, la disponibilità di trattamenti efficaci e le sue problematiche sociali che lo collocano tra le principali cause di morte per cancro è diventato argomento di particolare interesse per i programmi di prevenzione ed, in particolare, per i programmi di screening. Infatti, è generalmente accettato che la maggior parte dei cancri colorettali deriva da adenomi. La distribuzione degli adenomi è analoga a quella dei cancri e per ambedue le lesioni si osserva una tendenza all'aumento della prevalenza relativa nei segmenti prossimali del colon, con l'aumentare dell'età. La curva dell'incidenza cumulativa è parallela a quella che si osserva per il cancro, con un anticipo di circa 10 anni. Per gli adenomi distali, ma non per quelli prossimali, si osserva una tendenza ad un plateau della curva di incidenza intorno ai 60 anni. Sulla base di queste considerazioni, è più che mai comprensibile come l'individuazione e l'asportazione degli adenomi, con conseguente interruzione della sequenza adenomacancro, rappresenti un'importante strategia nella prevenzione del carcinoma colorettale. La storia clinica delle neoplasie intestinali (sequenza adenoma/cancro) è caratterizzata dal sanguinamento nel lume intestinale. Questo sanguinamento non è un fenomeno continuo ma generalmente correlato, per quantità e frequenza, alle dimensioni della lesione neoplastica ed è più frequente ed abbondante nei tumori invasivi rispetto alle lesioni preinvasive. Quando il sanguinamento è modesto, specialmente se a carico dei segmenti colici di destra può non essere visibile, e quindi non notato dal paziente ma può essere comunque rilevato attraverso specifici test. Possono essere utilizzati due tipi di test, non necessariamente alternativi le cui caratteristiche sono illustrate in Tabella 1, pag. 40. Numerose sono ormai le metodiche disponibili per la diagnosi del carcinoma colorettale ed il loro utilizzo nei programmi di screening deve essere considerato in relazione alla loro efficienza, ma soprattutto agli obiettivi che il programma si propone: riduzione di mortalità attraverso l'identificazione di carcinomi in fase precoce ed attraverso la riduzione dell'incidenza (1-3,5,6).

Test per la diagnosi di carcinoma colorettale, che mirano a ridurre la mortalità per CCR, consentendo il trattamento di tumori invasivi in fase asintomatica e di lesioni preinvasive (adenomi):

Test per ricerca di sangue occulto fecale (FOBT):

- guaiaco
- immunologico

DNA fecale (in corso di validazione)

Test per la diagnosi di adenomi e carcinoma colorettale, che mirano a ridurre l'incidenza di CCR, attraverso la rimozione di lesioni preinvasive e la mortalità mediante la diagnosi precoce di carcinomi asintomatici:

- Rettosigmoidoscopia
- Colonscopia
- Rx clisma opaco
- Colonscopia virtuale

L'esplorazione rettale e gli esami radiologici (Rx clisma opaco), benché proposti in passato, non hanno caratteristiche idonee per l'utilizzazione come test di *screening*, soprattutto per la ridotta sensibilità. Il clisma a doppio contrasto mantiene un ruolo come esame di II livello nei soggetti in cui l'esecuzione di una colonscopia completa sia tecnicamente difficile o non disponibile. Con l'acquisizione del concetto che il cancro è una malattia genetica, sono attualmente in corso di studio e di validazione analisi molecolari di alterazioni geniche nelle cellule di esfoliazione del colon presenti nelle feci, con l'intento di rilevare le mutazioni dei geni coinvolti nella progressione da mucosa sana a cancro. Da ciò potrebbe derivare un nuovo approccio diagnostico non invasivo per l'individuazione precoce dei tumori colorettali o delle lesioni precancerose (1-4).

Per il conseguimento degli obiettivi di un programma di *screening* è necessario considerare con attenzione gli svantaggi associati all'uso di una specifica strategia, per valutare se, in presenza di un test diagnostico sensibile questo sia accettabile per gli individui della popolazione in esame. Infatti, l'adesione ad un programma di *screening*

è un elemento cruciale, in grado di contenere se non annullare i benefici attesi quando la *compliance* scende al disotto del 30%.

Strategie o test diagnostici accurati, raccomandabili per un singolo individuo sintomatico, non sono sempre automaticamente utilizzabili a livello di programmi di popolazione. In un programma rivolto a persone asintomatiche, occorre minimizzare il rischio di effetti collaterali, che possano peggiorare la loro attuale condizione di salute favorendo così l'accettabilità ed un adeguato rapporto costi/benefici. Le condizioni in cui avviene lo screening devono soddisfare esigenze di equità nell'accesso, di qualità del processo di screening, della terapia e del follow-up e di costo-efficacia. L'esperienza mostra come programmi organizzati di screening rispondano meglio a queste esigenze. Ognuna delle metodiche e strategie proposte sembra essere in grado di ridurre la mortalità per carcinoma colorettale, con diversi livelli di efficacia affiancati però da rischi e costi estremamente differenziati in rapporto alla differente invasività ed alla conseguente accettabilità. Per questo, la proposta dello screening comporta la necessità di fornire ai potenziali partecipanti un'informazione chiara ed equilibrata affinché l'adesione sia pienamente consapevole (1-3,5,6).

3.1 Ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF o Faecal Occult Blood Test, FOBT)

I test per la ricerca di sangue occulto fecale sono ormai considerati la metodologia convenzionale e di riferimento per lo *screening* del carcinoma colorettale.

I test attualmente disponibili per la ricerca del sangue occulto nelle feci possono essere classificati in:

- Test al guaiaco
- Test per i prodotti emoporfirinici
- Test immunochimici

Gli studi prospettici randomizzati hanno infatti dimostrato una significativa riduzione di mortalità nei pazienti sottoposti ai test. In uno studio americano (Minnesota), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di CCR, dopo 18 anni di *follow-up*, sia nel gruppo sottoposto a *screening* biennale (20%) sia in quello sottoposto a *screening* annuale (17%) (7). Due studi condotti in Danimarca e Gran Bretagna, basati sul test al guaiaco non reidratato offerto con cadenza biennale, hanno evidenziato riduzioni di mortalità

più modeste, intorno al 15-18%, ma statisticamente significative, nel gruppo sottoposto a *screening* (8,9). Una recente meta-analisi degli studi clinici pubblicati ha stimato che un programma di *screening* basato sul FOBT biennale determini una riduzione della mortalità del 16% (23% per i soggetti aderenti allo *screening*) (7-10).

L'effetto protettivo di protocolli di *screening* basati sul FOBT è evidenziato da numerosi studi caso-controllo condotti nell'ambito di programmi che utilizzavano il test al guaiaco (11,12) o i più recenti test immunologici (13,14).

Scelta del test

Negli studi randomizzati e nella maggior parte di quelli casocontrollo, è stato usato il metodo del guaiaco. Questi studi hanno evidenziato un'elevata specificità (> 95%) anche se contrapposta ad una sensibilità contenuta per cancro e ridotta per adenoma, che rende il test al guaiaco rispondente ai requisiti richiesti per un test di screening, in termini di affidabilità ed accettabilità. Il limite della ridotta sensibilità è, in teoria, superabile con successive ripetizioni del test (7-10,15,16).

La sensibilità del test può essere migliorata reidratando i campioni di feci prima di esaminarli (7,17). Ciò comporta però una certa perdita di specificità, con un aumento del numero di falsi positivi e del tasso di positività, che da valori di 1-2% passa a 5-6% (17) o addirittura a 9.8% nel caso del citato *Minnesota Colon Cancer Control Study* (7). Da queste osservazioni appaiono evidenti i limiti insiti nel metodo del guaiaco e l'esigenza di esplorare nuove tecnologie per la ricerca del sangue occulto nelle feci, che ne migliorino sia l'efficacia sia l'efficienza (17,18).

Altro limite del test consiste nel fatto che questo può essere falsamente positivizzato da carni rosse e da vegetali contenenti sostanze ad attività perossidasica (ad esempio pomodori), per cui vengono spesso raccomandate restrizioni dietetiche. Influiscono negativamente sulla sensibilità del test la degradazione enterocolica dell'emoglobina, la disomogenea distribuzione del sangue fecale e le modalità utilizzate per la raccolta e la conservazione delle feci (19). L'interpretazione del risultato inoltre può essere influenzata dalla soggettività del lettore (17).

Attualmente, sono disponibili test in cui è stata modificata la sensibilità ovviamente con riduzione della specificità, nell'intento di migliorare le *performance* del test, ma che non hanno avuto grande

diffusione, anche se analisi comparative ne hanno evidenziato l'ottima efficienza (13,20-24).

I test immunologici introdotti nel 1980 con l'obiettivo di incrementare la sensibilità, abbassando la soglia dell'emoglobina fecale, senza una significativa perdita di specificità, in quanto non influenzabili da componenti della dieta, utilizzano varie tecnologie (agglutinazione su lattice, immunodiffusione radiale, emoagglutinazione inversa passiva-RPHA) (3,20,21,23-26).

L'uso di un test immunochimico, basato sul metodo della emoagglutinazione inversa passiva (RPHA) su un solo giorno di prelievo ha consentito di evidenziare, al *cut-off* superiore di positività, la maggiore sensibilità del test rispetto al guaiaco con un contestuale miglioramento della specificità (97% vs 93%) (18,27). La valutazione comparativa ha consentito anche di evidenziare un minor costo per soggetto con cancro o adenoma/i ritrovato, quando lo *screening* veniva condotto con il test immunologico rispetto al test al guaiaco (28).

Per la lettura del test è stata introdotta l'automazione, che permette di determinare a quale livello il test debba essere considerato positivo, modulando la sua efficienza in relazione ai diversi fattori di rischio, numerosità dei campioni ed intervallo di ripetizione. L'automazione, inoltre, favorisce l'omogeneità delle condizioni di analisi, parametro importante nella gestione di un programma di *screening*, in cui numerosità della popolazione e variabilità delle condizioni di raccolta sono aspetti cruciali.

A tutt'oggi, tra i test immunologici disponibili, quello più studiato risulta essere il test RPHA (agglutinazione di eritrociti di pollo ricoperti di anticorpi anti-Hb umana estratti da siero di coniglio), la cui sensibilità in condizioni standard di laboratorio è di 0.2-0.3 mg Hb/grammo di feci (12,17,18,29,30). Recentemente, è stato proposto un test immunologico basato sull'agglutinazione su lattice valutato in uno studio di confronto con l'RPHA (31). Il test al lattice, al *cut-off* di 100 ng/ml, ha mostrato livelli di sensibilità per cancro colorettale ed adenomi ad alto rischio comparabili al RPHA, con il vantaggio di una completa automazione della procedura di sviluppo.

Poiché i test al guaiaco e quelli immunologici identificano le stesse fasi della storia naturale della malattia preclinica asintomatica e mostrano una riproducibilità dei risultati ed uno spettro di lesioni diagnosticate simile, non è in discussione l'evidenza di efficacia (in termini di riduzione della mortalità specifica), ma l'accuratezza relativa dei test, in termini di validità e riproducibilità. Negli studi di

popolazione, in cui è stata confrontata sugli stessi pazienti l'accuratezza dei due tipi di test (test immunologici eseguiti un solo giorno e test al guaiaco per tre giorni), è stata osservata una sensibilità più elevata del test immunologico sia per cancro sia per adenomi. Le stime di sensibilità del test al guaiaco per il CCR, basate sul follow-up a due anni dei soggetti con test negativo negli studi di popolazione inglese, danese e svedese, sono rispettivamente del 60%. 48% e 22%. In questi studi, la specificità stimata varia tra il 96% ed il 99%. Nello studio americano del Minnesota, sopraccitato, la sensibilità per CCR stimata su un follow-up annuale era del 92%, ma la reidratazione del test ha comportato una consistente perdita di specificità, con un aumento della proporzione di casi positivi (9.8%) e del numero di falsi positivi. In uno studio comparativo, condotto in un programma di screening di popolazione, che ha utilizzato il metodo dell'incidenza proporzionale dei cancri intervallo, non affetto da lenght bias (errore sistematico da lunga durata dell'osservazione) e da sovra diagnosi, la sensibilità stimata era del 67% al primo e del 37% al secondo anno, per il test al guaiaco. I valori corrispondenti per il test RPHA erano dell'89% e del 77%. Le stime del tempo di anticipazione diagnostica medio per il test RPHA variano tra 2.5 e 3.2 anni. Risultati analoghi sono stati riportati da uno studio casocontrollo giapponese, in cui è stata osservata una significativa riduzione di mortalità legata allo screening con RPHA (un solo campione, tasso di positività del 2.4%) pari al 60% entro 1 anno ed al 40% entro 3 anni dallo screening. Recenti studi hanno ripreso l'uso combinato di entrambi i test, dapprima il guaiaco senza dieta e nella sua formula più sensibile seguito, in caso di positività, da un test immunologico di conferma. I risultati sembrano interessanti e suggeriscono una strategia in grado di ridurre del 30% l'impiego della colonscopia richiesta nei soggetti FOBT positivi. Sinora però i test immunologici non hanno completamente sostituito il test al guaiaco, perché più costosi anche se una recente revisione della letteratura dall'Organizzazione Mondiale della dall'Organizzazione Mondiale di Endoscopia Digestiva ha dimostrato che i test immunochimici rimuovono le difficoltà create dalla dieta e dai farmaci e consentono una standardizzazione della procedura e dei controlli di qualità rendendoli sicuramente preferibili per programmi di screening (16).

Attualmente, l'adesione regolare al FOBT risulta < 50% sia in gruppi di volontari sia nella popolazione generale. Per questo, l'adozione di

un test da utilizzare per un solo giorno, che non richiede alcuna restrizione dietetica, come nel caso dei test immunologici, può favorire un incremento dell'adesione dei soggetti invitati, migliorando l'efficacia dei programmi di prevenzione basati sul test FOBT (3,26).

Effetti collaterali

I test non hanno di per sé particolari effetti collaterali, ma i pazienti in cui il FOBT è falsamente positivo (circa la metà) sono sottoposti ad una colonscopia che, in una situazione diversa dallo *screening*, non sarebbe stata eseguita. Gli effetti collaterali principali sono quindi da riferire agli esami endoscopici, anche se non devono essere sottovalutati gli effetti collaterali psicologici, quali l'ansia creata dalla falsa positività, poi non confermata dagli accertamenti di Il livello, o la falsa rassicurazione legata ai risultati falsi negativi, che può comportare un rischio di ritardo diagnostico (1-6,15,22).

3.2 Test endoscopici

Due sono i test endoscopici presi in considerazione per un utilizzo, in programmi di *screening*: la colonscopia, che permette un'esplorazione completa dell'intestino e la rettosigmoidoscopia flessibile, che permette di esplorare solo il retto-sigma e la parte terminale del discendente, in cui sono localizzati il 65% dei cancri e degli adenomi e che richiede, in caso di diagnosi di una lesione neoplastica (adenoma/cancro), una colonscopia complementare per valutare il colon rimanente. La sensibilità degli esami endoscopici per le neoplasie presenti nei segmenti colici esaminati è considerata molto elevata, oltre il 90% per le lesioni ≥ 10 mm (1-3,15).

Rettosigmoidoscopia (Flexible Sigmoidoscopy, FS)

Evidenza disponibile

In linea teorica, gli studi in cui è stata utilizzata la rettosigmoidoscopia come metodo di *screening* hanno dimostrato una percentuale maggiore di *early cancer* ed un aumento di sopravvivenza in confronto ai pazienti diagnosticati non in ambito di *screening*. La maggior parte di questi studi, comunque, ha molti limiti e *bias* che condizionano fortemente il significato dei risultati ottenuti. Una forte riduzione, variabile tra il 60-80%, dell'incidenza e della mortalità per CCR è stata osservata in vari studi caso-controllo condotti su soggetti a rischio intermedio per

CCR. sottoposti a rettosigmoidoscopia (3.4.32-37). Tale effetto protettivo era specificamente osservabile per i tumori ad insorgenza nei segmenti intestinali esaminati e si manteneva per almeno 10 anni. ma a successive rivalutazioni, non è risultato significativo. In uno studio multicentrico (Nord California-Utah), lo screening condotto con sigmoidoscopia ha comportato una netta riduzione (40%) di incidenza di cancro del colon in entrambi i sessi. Uno studio cinese di screening in popolazione generale con proctoscopia ha evidenziato una riduzione di circa il 40% di mortalità ed incidenza di cancro del retto. In uno studio tedesco caso-controllo nella popolazione generale, la proporzione di cancri colorettali evitati è stata valutata intorno al 45%. qualora la sigmoidoscopia raggiungesse la giunzione sigma colon discendente e, alla diagnosi di un adenoma distale, non fosse effettuata una colonscopia complementare (3,4). Il modello, però, stima una riduzione globale del 64% (39% prossimale, 77% distale), in caso di utilizzo della colonscopia. L'evidenza derivata da studi randomizzati è limitata ai risultati di un piccolo studio norvegese (400 casi e 399 controlli) in cui, a 13 anni di follow-up, è stata osservata una riduzione dell'incidenza di CCR pari all'80% nel gruppo sottoposto a screening (38).

Tuttavia, evidenza dell'efficacia della FS deriva in modo indiretto dai dati disponibili relativi al confronto con altri test. Tre studi europei hanno confrontato l'accuratezza della FS associata al test al guaiaco. Il tasso di identificazione diagnostica osservato nel braccio sottoposto ad ambedue i test (FS + FOBT) è risultato 5 volte più elevato per gli adenomi avanzati e 2 volte più elevato per il CCR rispetto al gruppo che effettuava il solo FOBT. Confrontando i risultati di uno di questi studi con quelli dello studio danese di valutazione del FOBT, è stato stimato che, a parità di rispondenza, un singolo passaggio di screening con FS permette di identificare una quota di CCR e di adenomi avanzati, pari alla proporzione cumulativa osservata rispettivamente dopo 5 (per il CCR) e 8 round di screening con FOBT (2-4). Un'analisi, condotta nell'ambito di uno studio di screening con colonscopia totale (CT), ha dimostrato che una FS, seguita da CT in caso di riscontro di uno o più adenomi distali, permetterebbe di identificare il 70% delle lesioni avanzate prevalenti. La plausibilità biologica, la relazione dose-risposta, la riproducibilità dei risultati in termini di riduzione di incidenza e mortalità rilevata in studi osservazionali indipendenti, la migliore capacità di identificare lesioni invasive e preinvasive asintomatiche rispetto al FOBT, forniscono convincenti elementi di evidenza a sostegno dell'efficacia dello screening con la rettosigmoidoscopia (35-40). Diverse agenzie internazionali (1-4) giudicano tale evidenza sufficiente per includere la rettosigmoidoscopia tra i test proponibili di screening in individui a rischio intermedio al di sopra dei 50 anni. Mancano ancora informazioni accurate sulla durata dell'effetto protettivo di un singolo esame. Nello studio Prostate Lung Colon and Ovary, una seconda FS, a 3 anni di distanza dal primo esame negativo ha rilevato adenomi avanzati o CCR nell'1.3% dei soggetti (40). La quota di lesioni distali (0.8%) è compatibile con le stime di sensibilità degli esami endoscopici per questo tipo di lesioni e, secondo gli autori, è difficilmente eliminabile anche utilizzando la CT. Comunque, si osserva una riduzione consistente dell'incidenza attesa di cancro (rapporto tra tasso di identificazione al primo esame ed al controllo a 3 anni pari a 4.2:1), compatibile con le stime sull'effetto protettivo della FS derivate dagli studi osservazionali. I tre studi di valutazione di efficacia della rettosigmoidoscopia, in corso in Inghilterra, in Italia e negli USA permetteranno entro 4-5 anni di ottenere informazioni più precise (1-3). In un modello di simulazione, applicato ad una popolazione a rischio intermedio sottoposta a screening rettosigmoidoscopico con intervallo quinquennale. è stato stimato che l'attuazione del programma di screening determinerebbe un risparmio di circa 5 Euro per persona. rispetto ai costi che dovrebbero essere affrontati per la diagnosi ed il trattamento dei casi insorti nella stessa popolazione in assenza di sinora l'intervallo ottimale non Tuttavia stabilito. Le raccomandazioni più propongono un intervallo di 5 anni. Uno studio caso-controllo ha rilevato un effetto protettivo per circa 10 anni, contrariamente ad altri studi, che già a 3 anni segnalano la diagnosi di lesioni neoplastiche (adenoma/cancro) (41). La partecipazione della popolazione è uno dei principali problemi aperti. Diversamente dal FOBT, nel caso di un test che può essere proposto comunque a intervalli eventualmente una sola volta nella vita, non interessa tanto la rispondenza ad ogni singolo invito, quanto la proporzione cumulativa di persone che si sottopone a screening, anche a seguito di successivi inviti. I risultati dello studio SCORE 2 (Screening Colon-Retto) indicano che, almeno in Italia, la partecipazione ad un programma di screening rettosigmoidoscopico non sarebbe sostanzialmente inferiore a quella ottenibile proponendo il FOBT (1).

Effetti collaterali

La FS eseguita nei diversi ospedali, con o senza sedazione, richiede una preparazione intestinale contenuta se confrontata alla colonscopia: alcuni protocolli propongono solo un clistere poche ore prima dell'esame. I dati riguardanti la fase di reclutamento degli studi europei permettono di concludere che il test, offerto alla popolazione generale a rischio medio, risulta accettabile. La proporzione di persone esaminate che ha riferito che il dolore associato all'esecuzione del test era trascurabile o inferiore all'atteso varia tra 1'80% e 1'84%; il 95% dei soggetti ha riferito di non aver provato disagio/imbarazzo. Nell'80% dei casi. l'esame è stato completato in meno di 10 minuti. Le complicanze gravi associate all'esecuzione di una FS di *screening* sono relativamente rare: 1 perforazione su 10.000 esami nello studio italiano ed 1 perforazione e 2 episodi di sanguinamento, che hanno richiesto un successivo reintervento, su 40.000 esami in quello inglese. Questi risultati sono in accordo con quelli di ampie casistiche cliniche, che riportano un rischio variabile tra 1 e 2 perforazioni su 20.000 esami. Complicanze più lievi, come piccoli auto-limitati, lievi sanguinamenti reazioni vago-vagali. addominali transitori, sono stati riportati in 6 pazienti su 1.000 nello studio italiano e in 5 su 1.000, in quello inglese (2,4,6).

Colonscopia

Evidenza disponibile

Una riduzione dell'incidenza di CCR è stata osservata in uno studio caso-controllo nei soggetti precedentemente sottoposti a colonscopia e nella coorte di pazienti sottoposti a polipectomia endoscopica nell'ambito del National Polyp Study. Inoltre, la colonscopia costituiva l'esame diagnostico negli studi di valutazione del FOBT e la riduzione di incidenza di CCR osservata è stata attribuita all'asportazione dei polipi adenomatosi, nei pazienti positivi al FOBT (1-3,6,41-45). In uno studio su 3.121 individui nella maggior parte di sesso maschile ed età media di 63 anni, sono stati diagnosticati tumori avanzati (adenoma di diametro > 1 cm. adenoma villoso, adenoma con displasia ad alto grado o carcinoma invasivo) nel 10% degli individui e nel 3% erano presenti lesioni avanzate nei tratti prossimali. Pazienti con adenomi distali avevano un rischio triplicato rispetto a quelli con lesioni non distali. Comunque, circa il 50% delle lesioni avanzate prossimali non aveva lesioni distali associate. Questi dati sono stati confermati anche da altri studi.

Numerosi studi sono stati condotti recentemente in individui asintomatici, con modalità e finalità differenti. Infatti, il numero degli individui esaminati varia notevolmente (da 994 a 43.000), con età variabile (3.4). Comunque, nonostante le differenze, un numero sostanziale di individui (75-83%) non presentava lesioni neoplastiche colorettali con una diversa frequenza di adenomi non avanzati (8.9-16.5%), adenomi avanzati (3-6%) e cancri (0-1.3%) in funzione dei differenti criteri di arruolamento. La prevalenza osservata in questi studi è analoga a quanto osservato in precedenza e conferma che la maggior parte delle colonscopie di screening sono negative (2-4). In sintesi, è necessario sottoporre a colonscopia 9 individui per diagnosticare 1 adenoma, 25 per 1 adenoma avanzato e 143 per 1 carcinoma. Pur non essendo disponibili studi prospettici randomizzati. la sensibilità dell'esame, superiore alla rettosigmoidoscopia, la plausibilità biologica e la natura delle lesioni asintomatiche identificate forniscono elementi a sostegno dell'efficacia della colonscopia, quale test di screening, nel ridurre incidenza e mortalità per CCR (1-4). Occorre però considerare che studi istologici e autoptici suggeriscono che la quota di CCR derivati da adenomi potrebbe essere inferiore del 55-60% nel colon prossimale rispetto al colon distale, dove in più dell'80% delle lesioni invasive sono evidenziabili residui di tessuto adenomatoso. Inoltre, non vi è evidenza di un plateau dell'incidenza degli adenomi prossimali; la prevalenza delle lesioni avanzate prossimali nei pazienti nella fascia di età bersaglio dello screening, intorno ai 60 anni, è compresa tra il 2% ed il 5% e tende ad aumentare oltre i 65 anni. Non è chiaro, quindi, quale sia l'intervallo di età ottimale per offrire il test, così come non è ben definito l'intervallo di ripetizione, dopo una colonscopia negativa (1,3,15).

Attualmente, una colonscopia ogni 10 anni a partire dai 50 anni di età sembra una proposta plausibile.

I dati disponibili relativi alla fattibilità, all'impatto organizzativo ed ai costi di un programma di *screening* con colonscopia sono scarsi e spesso, basati su assunzioni per cui mancano verifiche dirette. Dati riguardanti l'accettabilità del test nella popolazione generale a rischio intermedio sembrano indicare una certa preferenza nei confronti di altre procedure invasive.

Effetti collaterali

La colonscopia è per definizione una procedura invasiva e questa caratteristica ha notevole impatto sull'accettabilità. La preparazione

all'esame in genere richiede una dieta di uno o più giorni associata a farmaci o prodotti per ottenere un'adeguata toilette intestinale. I dati disponibili indicano che circa il 15% dei pazienti non completa la preparazione intestinale indicata, a causa dell'insorgenza di effetti collaterali: nausea e vomito, dolore addominale e disturbi del sonno sono stati osservati in una proporzione variabile tra il 4% ed il 38% dei casi, secondo il tipo di preparazione utilizzata. Le complicazioni si verificano più frequentemente dopo una polipectomia, con un'incidenza complessiva di emorragia variabile tra 0.2% e 2.5% ed un'incidenza di perforazione variabile tra 0.07% e 0.7%. Da segnalare che la polipectomia endoscopica può essere inefficace nell'asportazione dei polipi. I tassi di perforazione riportati variano dallo 0.2% al 3%, ma casistiche più recenti riportano frequenze pari a 0.04% per esami puramente diagnostici con progressivo aumento con l'aumentare dell'età e con la presenza di diverticolosi. In due recenti studi condotti su pazienti asintomatici sottoposti a colonscopia di screening, il tasso di complicazioni gravi che hanno richiesto un ricovero è stato dello 0.3%. La probabilità di morte per complicazioni dovute alla procedura è stata stimata in 1 su 20.000 pazienti sottoposti a colonscopia.

Parte rilevante dei rischi della colonscopia è dovuta alla sedazione spesso richiesta o proposta per semplificare la procedura migliorandone l'accettabilità. Complicazioni cardio-respiratorie, circa il 50% sul totale degli eventi avversi, sono però rare in pazienti senza patologie cardiache o polmonari, ma rappresentano un potenziale rischio per i soggetti anziani o con possibili anomalie cardio-vascolari. Il tasso di complicazioni, quindi, rappresenta un importante aspetto che si contrappone al ruolo ormai consolidato di protagonista della colonscopia nella diagnosi e trattamento delle lesioni neoplastiche (43).

3.3 Colonscopia virtuale

Consiste in metodica minimamente invasiva, di visualizzazione di tutto il colon e retto, che utilizza una tomografia computerizzata per acquisire immagini 2D/3D. Dal 1990 ad oggi, sono stati compiuti notevoli miglioramenti tecnologici, cosicché l'uso integrato di immagini 2D e 3D permette una facile diagnosi dei polipi, delle loro caratteristiche, consistenza e sede (3,4,46).

Un'adeguata preparazione e distensione gassosa del colon sono fondamentali per una buona accuratezza dell'esame. L'efficacia

dell'esame comunque è notevolmente correlata con le dimensioni delle lesioni. Infatti, in uno studio su 300 pazienti esaminati per screening, sottoposti sia a colonscopia virtuale sia a colonscopia, la sensibilità per paziente è stata del 94% per polipi > 1 cm e del 60% per polipi < 0.5 cm (47). In altro studio su 200 pazienti sintomatici. la colonscopia virtuale ha mostrato una sensibilità per cancro/polipi > 1 cm del 73% ed una specificità del 94% (48). Uno studio multicentrico americano con oltre 1.000 individui, con una metodologia particolarmente attenta per il confronto tra colonscopia virtuale e colonscopia, ha evidenziato un netto miglioramento dei risultati con una sensibilità del 99% per polipi > 1 cm e del 97% per polipi > 0.6 cm. con una minor sensibilità della colonscopia ottica, se effettuata in assenza di colonscopia virtuale. Infatti, alcuni polipi sono stati diagnosticati nelle pliche coliche, che costituiscono un noto punto cieco per la colonscopia ottica (48). I risultati ottenuti da questo studio non sono stati confermati da un altro studio prospettico su 600 pazienti provenienti da 9 ospedali (49). L'accuratezza della colonscopia virtuale è stata inferiore, con una sensibilità del 39% per polipi < 0.6 cm e del 55% se > 1 cm. Pur con notevoli variazioni tra le Istituzioni partecipanti, sono stati condotti studi con buoni risultati modificando e contenendo la preparazione con lassativi, vero punto cruciale della metodica (50).

Nel 2005, due meta-analisi dei risultati di 33 studi su un totale di oltre 6.000 pazienti hanno stimato una sensibilità dell'85-93% per adenomi > 1 cm e del 9% per cancro, sovrapponibile quindi alla sensibilità della colonscopia ottica (4,51). Fino ad ora non è stato condotto alcuno studio prospettico randomizzato per dimostrare l'efficacia della colonscopia virtuale nel ridurre la mortalità e morbilità per cancro colorettale, però è da rilevare come l'efficienza della colonscopia virtuale è strettamente correlata alla colonscopia ottica. Quindi, la colonscopia virtuale presenta alcuni vantaggi, quali ridotta invasività ed eliminazione della sedazione. Gli svantaggi risiedono nella preparazione analoga alla colonscopia ottica, nella necessità di una colonscopia ottica di conferma ed, in linea teorica, nel rischio a lungo termine di esposizione alle radiazioni (1-4,6,51).

3.4 Combinazione di FOBT e rettosigmoidoscopia

L'associazione di due test con caratteristiche differenti è stata posta quale metodologia alternativa utile a compensare ridotta sensibilità da un lato ed accertabilità ed attuabilità dall'altro. In uno studio effettuato in 2.885 soggetti con età media di 63 anni e con prevalenza di adenomi avanzati del 10%, è stato osservato che il test per sangue occulto fecale e la rettosigmoidoscopia effettuati una sola volta hanno fallito nell'identificare la neoplasia avanzata del colon nel 24% dei casi. Un dato non significativo, se confrontato all'eventuale utilizzo della sigmoidoscopia (45). Un importante studio randomizzato norvegese condotto con l'intento di confrontare rettosigmoidoscopia, e rettosigmoidoscopia + test sangue occulto fecale immunologico, pur con una compliance del 65%, non ha rilevato alcuna differenza tra i bracci dello studio ed ha segnalato complicanze serie, 6 perforazioni nei pazienti sottoposti a colonscopia terapeutica (2-4,45).

3.5 Ricerca di DNA nelle feci

La progressione da mucosa sana a cancro (sequenza adenoma/cancro) è una sequenza di eventi molecolari ormai ben caratterizzata, dove numerosi geni sono coinvolti, senza che però siano sempre presenti ed in sequenza obbligata (52). Quindi, è possibile pensare che nelle feci siano presenti componenti di DNA tumorale e per rilevare tale presenza sono state messe a punto metodiche *ad hoc*, comunque considerando due problemi essenziali, quali la molteplicità dei geni e la discriminazione dal DNA dei batteri fecali. Attualmente, è disponibile solo un kit commerciale e l'impiego di tale test ha costi elevati, superiori ai test per la ricerca di sangue occulto fecale.

Dopo studi preliminari (4), è stato effettuato un importante studio prospettico su 4.400 soggetti asintomatici, confrontando colonscopia, DNA fecale e test al guaiaco.

La sensibilità del DNA fecale per il cancro è stata del 50%, con tasso di falsi positivi del 5% evidenziando una sensibilità e, soprattutto, specificità inferiori alle attese (53-56).

Quindi, la metodica rimane sicuramente interessante, ma se non saranno migliorati i parametri d'impiego, tra cui i costi, è difficile, pensare ad un suo utilizzo a breve nei programmi di *screening* (3,4,56).

La Tabella 1 sintetizza i risultati ad oggi ottenibili con i diversi test per lo *screening* del cancro colorettale.

Tabella 1

	FOBT	FOBT immunologico	Rettosigmoido scopia	Clisma opaco	Colonscopia virtuale	Colonscopia
Costo	+	++	+++	+++	++++	++++
Accettabilità	++++	+++	++	+	+	+
Non	++++	++++	++	++	++	+
invasività						
Sensibilità	++	+++	+++	++	++	++++
Specificità	+	++	+++	++	++	++++
relativa						
richiesto	++++	++++	++	++++	++++	+
II° test						
diagnostico						

3.6 Conclusioni

L'evidenza che lo *screening* sia in grado di ridurre la mortalità per cancro colorettale attraverso la diagnosi in stadi precoci e l'individuazione e l'asportazione degli adenomi è ormai un dato consolidato. Nessun test utilizzabile al riguardo, però, è perfetto per la diagnosi sia del cancro sia degli adenomi, e presenta elementi a favore e limiti

Quindi, la preferenza degli individui e la disponibilità delle metodiche giocano un ruolo nella scelta del test di *screening*. In linea teorica, lo *screening* dovrebbe essere strutturato in modo da iniziare con una stratificazione per rischio e proseguire dopo il test iniziale con un adeguato *follow-up*, sino a raggiungere il risultato finale. L'efficacia di ogni singolo test è, infatti, strettamente correlata alla qualità ed al livello di partecipazione al programma. Inoltre, considerando la differenza di incidenza e di distribuzione di adenomi e cancri nei vari tipi popolazione, sono state suggerite raccomandazioni di *screening* differenziate.

Individui a rischio intermedio (età > 50 anni)

Test per la diagnosi di Cancro

- Test al guaiaco annuale o test immunologico annuale /biennale
- DNA fecale in valutazione

Test per la diagnosi di Adenomi e Cancro

- Rettosigmoidoscopia ogni 10 anni
- Colonscopia ogni 10 anni
- Clisma doppio contrasto ogni 5 anni
- Colonscopia virtuale ogni 5 anni

3.7 Sorveglianza

Screening e sorveglianza sono due definizioni che hanno in comune l'obiettivo di ottenere diagnosi precoce però si differenziano sia per procedure sia per modalità organizzative.

Per sorveglianza s'intende il monitoraggio di coloro che hanno avuto precedenti diagnosi di malattie neoplastiche o pre-neoplastiche del colon o in cui è stata identificata una condizione di rischio aumentato (1). La familiarità con l'età rappresenta uno di fattori più frequenti di rischio per il cancro colorettale, con aumento relativo fino a 3-4 volte (16%) in determinate condizioni, tale evidenza può motivare l'attivazione di protocolli differenti per intensità e procedure diagnostiche (1,3,6).

Familiarità semplice

I pazienti che presentano un solo parente di primo grado con CCR diagnosticato dopo i 50 anni di età hanno un rischio relativo doppio o triplo, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare loro stessi la malattia o di sviluppare un adenoma colorettale. Le attuali raccomandazioni consigliano, in questi casi, lo stesso tipo di *screening* proposto per i pazienti con rischio generico (FOBT annuale ± sigmoidoscopia ogni 5 anni) cominciando, però, dai 40 anni di età. Comunque, occorre tenere presente che, con questa metodica di *screening*, circa il 25-30% dei tumori colorettali localizzati prossimamente alla giunzione colon discendente-sigma non vengono diagnosticati; in particolare, ricorrendo esclusivamente alla rettosigmoidoscopia, non si diagnosticano oltre il 35% delle lesioni

neoplastiche avanzate ossia adenomi con diametro > 10 mm o con componente villosa o ad alto grado di displasia o cancro invasivo. In base a queste considerazioni, anche se non supportate da studi clinici controllati randomizzati in doppio-cieco, la colonscopia totale, quando eseguibile, dovrebbe costituire la metodica di scelta, rappresentando una procedura sicura, con un rischio di complicanze maggiori (emorragia digestiva, accidenti cerebro-cardio-vascolari) quantificabile intorno allo 0.3%, se associata a manovre terapeutiche (polipectomia) e allo 0.1%, se esclusivamente diagnostica (1,3-6).

Familiarità complessa

Con il termine familiarità complessa per CCR s'intende la presenza nel nucleo familiare di uno o più parenti con diagnosi di neoplasia colorettale, che non rientra nella definizione di familiarità semplice o di sindrome ereditaria (FAP, HNPCC). I pazienti che presentano un parente di primo grado con diagnosi prima dei 50 anni di età o con due parenti di primo grado con CCR presentano un rischio aumentato di 3-4 volte, rispetto alla popolazione generale, così come presentano un rischio aumentato di circa 2-3 volte i pazienti con due parenti di secondo grado con CCR, di circa 2 volte con un parente di primo grado con un polipo adenomatoso, soprattutto se in stadio avanzato (diametro > 1 cm o villoso) o di circa 1.5 volte con un parente di secondo o terzo grado con CCR. In tutti questi casi, è stato notato un progressivo aumento del rischio al ridursi dell'età di diagnosi del caso indice, in particolare se rilevato ad un'età ≤ 60 anni. In tutti i casi sopra detti, eccetto nel caso della presenza di parenti di secondo o terzo grado con CCR, viene raccomandata una colonscopia totale ogni 3-5 anni a partire dai 40 anni oppure ad un'età inferiore di 10 anni rispetto all'età, al momento della diagnosi, del caso indice più giovane. In alternativa, come seconda scelta, dovrebbe essere proposto il clisma opaco a doppio contrasto, solo dopo che la pancolonscopia non è stata accettata o tollerata dal paziente. Per i pazienti con parenti di secondo o terzo grado con CCR, si consiglia la stessa modalità di screening dei pazienti con rischio generico, tenendo presente i limiti sopra riportati (1-6).

BIBLIOGRAFIA

- 1. LINEE Guida per lo screening, la diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon retto. (Programma Nazionale Linee guida) Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) 2007
- 2. www.cancer.go/screening/colorectal/healthprofessional.com
- 3. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134(5):1570-95
- 4. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology* 2008; 135(2):380-99
- 5. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Med Assoc J* 2001: 165(2):206-8
- 6. NCCN Clinical Guidelines in Oncology: Colorectal cancer Screening. (www.nccn.org) 2008
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993: 328:1365-71
- 8. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet 1996; 348:1472-8*
- 9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-71
- Kewenter J, Brevinge H et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results of 68.308 subjects. Scand J Gastroenterol 1994; 29:468-73
- 11. Selby JV et al. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118:1-6
- 12. Wahrendorf J et al. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:221-7
- Lazovich DA, Weiss NS, Stevens NG, White E, McKnight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening faecal occult blood test. J Med Screen 1995; 2:84-85

- 14. Zappa M et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 1997; 73:208-10
- 15. Pignone M, Saha S, Hoerger T et al. Cost effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002: 137:96-104
- 16. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P; WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. Am J Gastroenterol 2002: 97(10):2499-507
- 17. Castiglione G et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical test for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev 1995*; 3:339-405
- Castiglione G et al. Immunochemical vs. guaiac faecal occult blood tests in population-based screening programme for colorectal cancer Br J Cancer 1996: 74:141-44
- 19. Macrae FA et al. Optimal dietary conditions for Hemoccult testing. Gastroenterology 1982; 82:899-903
- 20. Ransohoff DF. Colon cancer screening in 2005: status and challenges. *Gastroenterology 2005; 128:1685-95*
- 21. Bertario L, Russo A, Crosignani P, Sala P, Spinelli P, Pizzetti P, Andreola S, Berrino F. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *Eur J Cancer* 1999: 35(6):973-7
- 22. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Brit Med J 1998*; 317:559-65
- 23. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Sanford Schwartz J, Ransohoff DF, Selby JV. Screening for Colorectal Neoplasms With New Fecal Occult Blood Tests: Update on Performance Characteristics *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1462-70
- 24. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality by faecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case control study. *Int J Cancer 1995*; 61:465-469
- 25. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, Bonanomi AG, Confortini M, Zappa M. Association of

- FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Brit.J. Cancer* 2007: 96:218-221
- 26. Zappa M, Castiglione G, Paci E et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the district of Florence experience. *Int J Cancer 2001*; 92:151-54
- 27. Castiglione G et al. Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 1992; 65:942-944
- 28. Zappa M et al. Cost analysis in a population-based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal blood testing. *J Medical Screening* 1997: 4:142-146
- 29. Robinson MHE et al. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal blood tests. *Br J Surg 1994*; 81:448-51
- 30. Robinson MHE et al. Screening for colorectal cancer. *Lancet 1993*; 342:241
- 31. Castiglione G et al. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer*. 2007; 96(11):1750-4
- 32. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992: 326:653-7
- 33. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341:736-740
- 34. Robinson RJ, Stone M, Mayberry JF. Sigmoidoscopy and rectal biopsy: a survey of current UK practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;* 8:149-51
- 35. Müller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control-study of 32702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-910
- 36. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA 2003*; 290(1):41-8
- 37. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicenter randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1291-1300
- 38. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomised study. *Scand J Gastroenterol* 1999: 34:73-8
- 39. Doria-Rose VP, Levin TR, Selby JV et al. The incidence of colorectal cancer following a negative screening sigmoidoscopy: implications for screening interval. *Gastroenterology* 2004; 127(3):714-22

- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003; 290(1):41-8
- 41. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B et al. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003: 38(6):635-42
- 42. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. N Engl J Med 2000; 343:162-8
- 43. Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am 1996*; 6:343-77
- 44. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18):1863-72
- 45. Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for CRC with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med 2001*; 345(8):555-60
- 46. Ferrucci JT. Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics. *Am J Roentgenol 2001; 177(5):975-88*
- 47. Yee J, Akerkar GA, Hung RK et al. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology 2001; 219(3):685-92*
- 48. Miao YM, Amin Z, Healy J et al. A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000: 47(6):832-7
- 49. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA 2004;* 291(14):1713-9
- 50. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med 2003; 349(23):2191-200
- 51. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):635-50
- 52. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell 1996*; 87(2):159-70
- 53. Dong SM, Traverso G, Johnson C et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst 2001*; 93(11):858-65
- 54. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology 2000; 119(5):1219-27*

- 55. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med 2004; 351(26):2704-14*
- 56. Woolf SH. A smarter strategy? Reflections on fecal DNA screening for colorectal cancer. *N Engl J Med 2004*; 351(26):2755-8

4.0 ANATOMIA PATOLOGICA

4.1 Istopatogenesi

Dal punto di vista genetico-molecolare si distinguono due principali categorie di carcinoma colorettale (1,2). La prima e più frequente è caratterizzata da instabilità cromosomica, con marcate alterazioni del cariotipo, frequenti delezioni alleliche, aneuploidia ed inattivazione dei geni onco-soppressori *APC* e p53 e di geni localizzati sul braccio lungo del cromosoma 18. Questi tumori progrediscono secondo la sequenza adenoma-carcinoma, prendendo origine dai comuni adenomi. L'evento iniziante è rappresentato dall'inattivazione biallelica del gene *APC*, cui segue il progressivo accumularsi delle altre alterazioni genetiche (in ordine preferenziale: mutazione di *K-ras*, delezione di 18q, inattivazione di p53).

La seconda categoria (15% dei casi) è caratterizzata da instabilità dei microsatelliti (MSI) e comprende tumori sporadici (prevalenti) ed ereditari (sindrome di Lynch) (vedi cap. 2). I carcinomi con MSI (o più precisamente MSI-H) presentano modeste alterazioni del cariotipo, contenuto nucleare di DNA diploide, infrequenti delezioni alleliche ed alterazioni del gene p53 e tendono, per contro, ad accumulare mutazioni in brevi sequenze ripetute presenti nella porzione codificante di numerosi geni, quali TGFβRII, BAX e IGFRII. Il carcinoma MSI-H è determinato da deficit del sistema di riparazione del DNA. DNA Mismatch Repair (MMR), causato da metilazione biallelica del promoter del gene MLH1 nei carcinomi sporadici e da mutazione germline di MLH1, MSH2 o, più raramente, di MSH6 e PMS2, con inattivazione somatica del secondo allele, nei tumori ereditari (3.4). Mentre la seguenza adenoma-carcinoma è operante anche nella genesi dei tumori MSI-H ereditari, nei quali la progressione da adenoma a carcinoma si verifica più rapidamente, i carcinomi MSI-H sporadici sembrano originare da precursori morfologici differenti (polipi iperplastici ed adenomi costituenti la serrated neoplasia pathway) (5,6).

Negli ultimi anni, è stata dimostrata l'esistenza di una terza categoria molecolare di carcinoma colorettale, caratterizzata da elevati livelli di metilazione genica (*CpG Island Methylator Phenotype*, CIMP) (7,8). Questi tumori presentano metilazione del *promoter* di numerosi geni,

tra cui geni onco-soppressori e mutazione dell'oncogene *BRAF*. Inoltre, parte dei casi sono MSI-H per metilazione del *promoter* di *MLH1*. La maggioranza dei carcinomi CIMP si svilupperebbe da polipi serrati, secondo una sequenza

polipo iperplastico → adenoma serrato → adenocarcinoma

nella quale, a livello molecolare, la mutazione di *BRAF* è l'evento più precoce, cui segue la progressiva acquisizione del fenotipo CIMP e più tardivamente, in una parte dei casi, l'instaurarsi dell'instabilità dei microsatelliti

Classificazione istologica degli adenomi

Gli adenomi colorettali vengono classificati in base all'istotipo ed al grado di displasia. Secondo la classificazione istologica WHO (9), si distinguono tre tipi di adenoma: tubulare (componente tubulare > 80%), villoso (componente villosa > 80%) e tubulo-villoso (entrambe le componenti presenti in misura compresa tra 20% e 80%). La displasia viene graduata in basso grado (lieve o moderata) ed alto grado (grave), in base all'entità delle alterazioni architetturali (conformazione delle ghiandole e dei villi) e citologiche (mucosecrezione; stratificazione, polarità, ipercromasia e polimorfismo nucleari; attività mitotica).

4.2 Caratteristiche macroscopiche

La maggioranza dei carcinomi del grosso intestino sono localizzati nel sigma (45% circa) e nel retto (25%). Nelle ultime decadi è stato descritto un incremento dei tumori localizzati nel colon prossimale (cieco, colon ascendente e trasverso), che attualmente costituiscono oltre il 30% dei casi. Le dimensioni variano da pochi mm a più di 10 cm di diametro. L'aspetto macroscopico può essere esofitico/vegetante con crescita prevalentemente intraluminale, più frequente nel colon destro, endofitico/ulcerato con prevalente crescita intramurale, anulare con interessamento circonferenziale della parete e stenosi del lume, a placca, o diffusamente infiltrante tipo linite plastica. Aspetti misti o intermedi sono frequenti. Le lesioni precoci presentano spesso conformazione polipoide, peduncolata o sessile.

4.3 Caratteristiche istologiche

Istotipo

La classificazione WHO (9) distingue i seguenti istotipi:

- adenocarcinoma, costituito da strutture ghiandolari di variabili dimensioni e configurazione;
- adenocarcinoma mucoide (o mucinoso), caratterizzato dalla presenza di abbondante muco extracellulare, che costituisce > 50% del volume tumorale;
- carcinoma a cellule con castone (*signet-ring cell carcinoma*), costituito per > 50% da cellule castonate, contraddistinte da un voluminoso vacuolo intracitoplasmatico di muco dislocante alla periferia il nucleo;
- carcinoma midollare, prevalentemente costituito da lamine e trabecole solide di cellule in genere regolari e con modeste atipie nucleari e caratterizzato dalla presenza di numerosi linfociti intraepiteliali;
- carcinoma indifferenziato, privo di aspetti morfologici di differenziazione;
- carcinoma a piccole cellule, con caratteristiche morfologiche e biologiche simili a quelle del carcinoma polmonare a piccole cellule;
- carcinoma adenosquamoso;
- carcinoma squamoso.

Gli adenocarcinomi rappresentano oltre l'85% dei casi, gli adenocarcinomi mucoidi il 10% e gli altri istotipi nel complesso meno del 5%, essendo i carcinomi squamosi ed adenosquamosi molto rari. I tumori con una componente mucoide < 50% sono classificati come adenocarcinomi. I carcinomi a cellule con castone e a piccole cellule sono associati ad una prognosi peggiore, mentre il carcinoma midollare, essendo quasi sempre MSI-H, comporta una prognosi favorevole. La prognosi dell'adenocarcinoma mucoide, MSI-H nel 30% dei casi, sembra principalmente dipendere dalle caratteristiche genetiche della neoplasia. Nel complesso, la valutazione dell'istotipo è più rilevante ai fini della caratterizzazione bio-patologica del tumore, che della definizione della prognosi del paziente.

Grado di differenziazione

In base alle caratteristiche delle ghiandole, utilizzando i criteri della classificazione WHO, gli adenocarcinomi sono suddivisi in ben e moderatamente differenziati (basso grado, con ghiandole regolari o modicamente irregolari) e poco differenziati (alto grado, con ghiandole irregolari od assenti). In presenza di eterogeneità intratumorale, il grado viene definito dalla componente meno differenziata, con l'esclusione dei margini di infiltrazione, ove sono spesso presenti aspetti di sdifferenziazione. La suddivisione in due categorie è più riproducibile rispetto a quella in tre gradi e quindi preferibile, anche in ragione del fatto che dal punto di vista clinico è rilevante l'identificazione dei tumori poco differenziati a prognosi peggiore. Recentemente. il College of American Pathologists ha proposto un sistema di grading in due classi, basato su criteri classificativi differenti (basso grado: > 50% del tumore produce ghiandole; alto grado: < 50% del tumore produce ghiandole) (10). Un analogo sistema di grading basato sulla predominanza della componente bene/moderatamente differenziata 0 differenziata utilizzato dai patologi anglosassoni Negli adenocarcinomi mucoidi, il grado di differenziazione viene determinato basandosi sulle caratteristiche sia della componente non mucoide sia di quella mucoide (basso grado: accumuli di muco delimitati da epitelio colonnare mucosecernente; alto grado: aggregati irregolari, o singole cellule immerse nel muco o presenza di cellule con castone).

Altri parametri

Numerose altre caratteristiche istologiche vengono prese in considerazione nel carcinoma colorettale, soprattutto in funzione di una correlazione con il decorso clinico. Tra queste, ricordiamo l'invasione vascolare e perineurale, il tipo di crescita (espansiva od infiltrativa), il grado di infiltrazione linfocitaria al margine di invasione, la presenza di aggregati nodulari linfocitari peritumorali (reazione linfocitaria "tipo Crohn"), il numero di linfociti compenetranti le cellule neoplastiche (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*, TIL) ed il *tumor budding* (12,13).

Correlazioni morfo-genotipiche

I carcinomi colorettali MSI-H presentano caratteristiche patologiche distintive rispetto ai carcinomi non MSI-H: prevalente localizzazione nel colon prossimale, scarsa differenziazione, più frequente istotipo mucoide, midollare o indifferenziato, marcata infiltrazione linfocitaria peritumorale "tipo Crohn" e presenza di un elevato numero di TIL (1). Tuttavia, ad eccezione dell'istotipo midollare (14), non esistono alterazioni istopatologiche patognomoniche del fenotipo MSI-H, per la cui identificazione si rendono pertanto necessarie appropriate indagini genetiche (analisi dell'instabilità dei microsatelliti con PCR) od immunoistochimiche (analisi dell'espressione delle proteine del MMR) (15).

4.4 Stadiazione

Lo stadio è il più importante fattore prognostico nel carcinoma colorettale ed il principale parametro utilizzato per stabilirne il trattamento. Si raccomanda l'utilizzo del sistema di classificazione UICC-TNM (16).

pT: tumore primitivo

pTis: carcinoma in situ: intraepiteliale o con invasione della lamina propria della mucosa

pT1: tumore che infiltra la sottomucosa

pT2: tumore che infiltra la tonaca muscolare

pT3: tumore che infiltra a tutto spessore la tonaca muscolare con invasione della sottosierosa o dei tessuti pericolici o perirettali non rivestiti da sierosa

pT4: tumore che infiltra direttamente altri organi o strutture e/o il peritoneo viscerale

Dal punto di vista patologico, sarebbe più corretto utilizzare il termine di adenocarcinoma *in situ* per le neoplasie intraepiteliali (che non superano la membrana basale) e di adenocarcinoma intramucoso quando è presente infiltrazione della lamina propria (senza estensione oltre la *muscolaris mucosae*). Nel colon-retto, comunque, entrambi i tipi di neoplasia sono privi di potenziale metastatico e per tale motivo, molti patologi ritengono preferibile utilizzare per queste lesioni il

termine di displasia grave (alto grado).

Il carcinoma infiltrante la sottomucosa (pT1) rappresenta la forma più precoce di adenocarcinoma con potenziale metastatico (carcinoma colorettale iniziale o early colorectal cancer). Spesso presenta polipoide. è conformazione associato ad una componente adenomatosa, da cui origina e viene asportato endoscopicamente (cosiddetto adenoma o polipo cancerizzato o maligno) (17). In caso di rimozione endoscopica, la valutazione istologica della lesione ha un'importanza primaria nel definire il successivo trattamento. L'infiltrazione del margine di resezione, l'invasione di vasi linfatici o venosi e la scarsa differenziazione tumorale costituiscono sicura indicazione alla resezione chirurgica. Quando questi tre parametri sono negativi, il rischio di presenza di metastasi linfonodali o di residui neoplastici nella parete è molto basso, giustificando un atteggiamento conservativo. Ulteriori fattori che nella maggior parte degli studi sono risultati correlarsi al rischio di metastasi linfonodali sono il budding tumorale e la misurazione microscopica quantitativa della massima profondità di infiltrazione nella sottomucosa (18).

pN: linfonodi regionali

pN0: linfonodi regionali liberi da metastasi

pN1: metastasi in 1-3 linfonodi regionali

pN2: metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Nelle neoplasie colorettali non è infrequente il riscontro nel tessuto adiposo periviscerale di noduli tumorali, senza evidenza istologica di residuo tessuto linfatico. Secondo l'ultima classificazione TNM, questi noduli tumorali devono essere considerati come metastasi linfonodali quando presentano forma e contorno regolare del linfonodo, indipendentemente dalle dimensioni. I noduli con margini irregolari devono essere invece considerati come espressione di infiltrazione neoplastica discontinua ed eventualmente, anche di invasione venosa e pertanto non conteggiati come metastasi linfonodali regionali. Questo criterio classificativo qualitativo introdotto nella sesta edizione non è stato accolto dai patologi anglosassoni, che preferiscono attenersi a quanto riportato nella quinta edizione TNM, in cui i noduli tumorali vengono classificati esclusivamente in base alle dimensioni ed equiparati a metastasi linfonodali solo se di diametro > 3 mm (19).

linfonodi esaminati è comunque molto variabile e dipende da numerosi fattori, tra i quali i più importanti sono una variabilità anatomica chirurgica individuale l'estensione della linfoadenectomia l'accuratezza della ricerca effettuata dal patologo e le stesse caratteristiche istologiche e biologiche del tumore (20). Nei pazienti sottoposti a radioterapia pre-operatoria si riscontra più frequentemente un minor numero di linfonodi nel pezzo operatorio. Si ritiene comunque, che il numero medio di linfonodi esaminati per paziente sia un buon indice di qualità della pratica clinica e questo numero. grazie alla notevole attenzione posta al problema, è aumentato negli ultimi anni. Anche se è opinione comune che debba essere esaminato un minimo di 12 linfonodi per una definizione accurata della classe pN0, studi recenti hanno, in realtà, dimostrato che non esiste un valore soglia del numero di linfonodi da esaminare per una stadiazione adeguata. È compito del patologo cercare ed esaminare con la massima diligenza tutti i linfonodi presenti nel pezzo operatorio e, nel referto istopatologico, deve sempre essere specificato sia il numero di linfonodi esaminati sia il numero di linfonodi metastatici (21). Studi di recente pubblicazione hanno evidenziato che il numero di linfonodi esaminati è un importante parametro prognostico sia nei pazienti pN0 sia nei pazienti con linfonodi positivi, essendo stato dimostrato che un numero minore di linfonodi esaminati si associa ad una minore sopravvivenza (22).

Inoltre, è stato recentemente riportato come il rapporto tra numero di N+ e numero totale di N esaminati sia un fattore prognostico indipendente e più significativo delle categorie pN (23).

Secondo una regola generale della classificazione TNM, i casi con sola presenza di cellule tumorali isolate (ITC) nei linfonodi regionali sono classificati come pN0. Le ITC sono singole cellule o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0.2 mm, generalmente evidenziabili con analisi immunoistochimica, ma che possono essere rilevate anche con la colorazione ematossilina-eosina. Lo stesso criterio classificativo è da applicarsi quando la presenza di cellule tumorali o loro componenti viene evidenziata con tecniche non morfologiche, quali analisi molecolari. Questi casi vengono classificati come segue:

pN0 (i-): con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali; negativa la ricerca di ITC mediante metodi morfologici

pN0 (i+): con l'esame istologico non si osservano metastasi

nei linfonodi regionali; positiva la ricerca di ITC

mediante metodi morfologici

pN0 (mol-): con l'esame istologico non si osservano metastasi

nei linfonodi regionali; negativa la ricerca di ITC

mediante metodi non morfologici

pN0 (mol+): con l'esame istologico non si osservano metastasi

nei linfonodi regionali; positiva la ricerca di ITC

mediante metodi non morfologici

Nel carcinoma colorettale il significato prognostico di ITC, rilevate con metodi morfologici o molecolari, non è chiaramente definito, i diversi studi avendo prodotto risultati contrastanti.

I tumori con sole micrometastasi (metastasi di dimensioni comprese tra 0.2 e 2 mm) possono essere identificati con l'aggiunta della sigla "(mi)", ad esempio pN1(mi).

pM: metastasi a distanza

pM0: assenza di metastasi a distanza

pM1: presenza di metastasi a distanza

Nel caso la stadiazione sia solo clinica "p" viene omesso.

Nel caso di stadiazione con ecografia endocavitaria lo stadio T e lo stadio N devono essere preceduti dalla lettera "u".

Raggruppamento in stadi

Stadio 0 Tis N0 M0 Stadio I: T1-2 N0 M0 Stadio IIA: T3 N0 M0 Stadio IIB T4 N0 M0 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

Gli stadi I, II e III corrispondono rispettivamente agli stadi A, B e C della classificazione di Dukes. Nella sesta edizione della classificazione UICC-TNM, è stata introdotta negli stadi II e III una suddivisione in

sottogruppi ad indicare categorie di pazienti con prognosi differente, rispettivamente peggiore per lo stadio IIB rispetto al IIA, per lo stadio IIIC rispetto al IIIB e per il IIIB rispetto al IIIA (24).

4.5 Stadiazione dopo terapia neoadiuvante

Per quanto riguarda il carcinoma rettale, quando la stadiazione patologica viene effettuata dopo radioterapia o radiochemioterapia, le categorie pTNM devono essere precedute dalla lettera "y" (ad esempio ypT2) ed indicano l'estensione del tumore al momento della valutazione istopatologica. La risposta tumorale alla terapia neoadiuvante sembra essere un rilevante fattore prognostico (25), ma i risultati riportati in letteratura non sono univoci. Sono stati proposti diversi sistemi di valutazione istologica del grado di risposta alla terapia neoadiuvante (26). Attualmente i patologi inglesi utilizzano una classificazione semplificata che distingue tre categorie (11):

- assenza di cellule tumorali residue (regressione completa);
- residui tumorali minimi (rari focolai microscopici di cellule tumorali identificabili);
- regressione tumorale non significativa.

Nel sistema TNM, i tumori con regressione completa vengono classificati come ypT0.

4.6 Margini di resezione

È importante verificare lo stato dei margini di resezione (prossimale, distale e radiale), essendo la radicalità dell'intervento un importante fattore prognostico e criterio di pianificazione terapeutica.

La classificazione TNM distingue le seguenti categorie:

R0: assenza di residui tumorali

R1: residui tumorali microscopici

R2: residui tumorali macroscopici

In particolare, nel carcinoma del retto è fondamentale la valutazione istologica del margine di resezione radiale (o profondo o circonferenziale), essendo il suo interessamento il più importante fattore predittivo di recidiva loco-regionale. Inoltre, una recente meta-

analisi ha evidenziato che il coinvolgimento del margine radiale comporta un significativo aumento del rischio di recidiva locale, di disseminazione metastatica e di morte per neoplasia anche in pazienti trattati con terapia neoadiuvante e *total mesorectal excision* (27). Nelle neoplasie rettali la distanza minima del tumore dal margine di resezione radiale dovrebbe sempre essere riportata nel referto istologico.

Direzioni future

Per quanto riguarda le lesioni preinvasive, obiettivi prioritari della ricerca in questo settore sono:

- definizione del ruolo delle caratteristiche istologiche dell'adenoma nel rischio di successivo sviluppo di cancro, al fine di ottimizzare il follow-up dei pazienti sottoposti a polipectomia endoscopica;
- elaborazione di una classificazione istologica dei polipi serrati, correlata alle caratteristiche bio-molecolari ed evolutive dei diversi tipi di lesione e rispondente alle attuali esigenze cliniche.

Per quanto riguarda il carcinoma invasivo, gli obiettivi più immediati da conseguire in campo anatomo-patologico sono:

- validazione di nuovi parametri nel trattamento dell'adenoma cancerizzato, asportato endoscopicamente;
- verifica del ruolo di parametri patologici nell'identificazione dei pazienti stadio II ad alto rischio, da selezionare per la terapia adiuvante

Per raggiungere questi obiettivi, dovranno essere indagati criteri patologici obiettivi e riproducibili, validati in studi clinici controllati e disegnati in stretta collaborazione tra patologo e clinico.

BIBLIOGRAFIA

- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-30
- 2. Ogino S, Goel A. Molecular Classification and Correlates in Colorectal Cancer. *J Mol Diagn 2008; 10:13-27*

- 3. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immuno-histochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 2008: 7:41-52
- 4. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008: 29:673-80
- 5. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:380-91
- 6. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. Gastroenterol Clin N Am 2007; 36:947-968
- Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet 2006*; 38:787-93
- 8. Ferracin M, Gafa R, Miotto E, Veronese A, Pultrone C, Sabbioni S, Lanza G, Negrini M. The methylator phenotype in microsatellite stable colorectal cancers is characterized by a distinct gene expression profile. *J Pathol* 2008: 214:594-602
- 9. Hamilton SR, Aaltonen LA (editors). Carcinoma of the colon and rectum. In: World Health Organization Classification of Tumours "Pathology and genetics of tumors of the digestive system" 2000: IARC Press. Lvon 105-119
- Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003; 16:376-88
- 11. The Royal College of Pathologists. Dataset for Colorectal Cancer (2nd Edition) 2007; 1-27
- 12. Prall F, Nizze H, Barten M. Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma. *Histopathology* 2005; 47:17-24
- 13. Jass JR, O'Brien J, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:13-23
- 14. Lanza G, Gafa R, Matteuzzi M, Santini A. Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J Clin Oncol* 1999; 17:2429-38
- 15. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B,

- Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol 2002;* 20:1043-8
- 16. Sobin LH, Wittekind CH (editors). TNM classification of malignant tumours. Sixth Edition 2002: Wiley-Liss, New York
- 17. Cooper HS. Pathology of the endoscopically removed malignant colorectal polyp. *Curr Diagn Pathol* 2007; 13:423-437
- 18. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:385-94
- 19. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol* 2007; 8:51-7
- 20. Murphy J, Pocard M, Jass JR, O'Sullivan GC, Lee G, Talbot IC. Number and size of lymph nodes recovered from dukes B rectal cancers: correlation with prognosis and histologic antitumor immune response. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1526-34
- 21. Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. J Clin Pathol 2003: 56:327-35
- 22. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 2007; 25:2573-9
- 23 Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio. A single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg 2008*; 248(6):968-978
- 24. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1420-5
- 25. Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688-96
- 26. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47:141-6
- 27. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303-12

5.0 INDICATORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

5.1 Circolanti

La metodologia utilizzata per la ricerca della letteratura pertinente ha seguito lo schema a piramide gerarchica sviluppato dalla medicina basata sulle prove ed utilizzato per descrivere la forza delle evidenze scientifiche (linee guida, revisioni sistematiche e meta-analisi e studi primari) (1).

Il primo passo è stato quello di ricercare linee guida utilizzando come fonti il database NGC (National Guideline Clearinghouse), TRIP (Turning Research In Practice) e HTA (Health Assessment), che rappresentano alcune tra le raccolte più complete per questo tipo di evidenze scientifiche (2). La ricerca effettuata in NGC attraverso la parola chiave colorectal cancer ha all'identificazione di 85 referenze. 12 delle quali sono state considerate pertinenti sulla base del titolo principali raccomandazioni. Dopo una lettura più approfondita, solo 2 linee guida sono state incluse. I principali criteri di esclusione sono stati l'intervallo temporale di copertura della letteratura (antecedente al 2004) ed il tema trattato, per lo più l'efficacia terapeutica. La ricerca nel database TRIP ha portato all'identificazione di 350 documenti dal 2005 in poi, di cui 9 pertinenti ma già compresi nel materiale trovato in NGC. Nel database HTA, la ricerca è stata effettuata per la categoria cancer e ha portato ad identificare 9 documenti riguardanti il colon-retto, di cui uno solo nell'intervallo temporale di interesse, che è stato però successivamente escluso in quanto focalizzato sulla terapia. Successivamente, sono state cercate in PubMed revisioni sistematiche (RS) e/o meta-analisi sull'argomento, pubblicate in lingua inglese dal 2004 ad oggi, utilizzando la strategia di ricerca riportata nello schema A. Sono state così identificate 201 pubblicazioni tra revisioni e meta-analisi, 44 riguardanti marcatori prognostici/predittivi, nessuna delle quali però considerata pertinente per l'argomento di interesse, in quanto incentrate su marcatori tissutali.

Schema A

Strategia utilizzata per la ricerca bibliografica di revisioni sistematiche in PubMed

- #1 ("colorectal cancer" OR "colon cancer" OR "rectal cancer") AND ("marker" OR "markers" OR "biomarker" OR "biomarkers" OR "factor" OR "factors") AND ("systematic review" OR "systematic reviews" OR "meta-analysis")
- #2 ("colorectal cancer" OR "colon cancer" OR "rectal cancer") AND ("marker" OR "markers" OR "biomarker" OR "biomarkers" OR "factor" OR "factors") AND systematic[sb]

#3 #1 OR #2

Per ultimo, si è proceduto alla ricerca degli studi primari pubblicati in lingua inglese negli ultimi 2 anni (intervallo non coperto dall'unica linea guida inclusa), utilizzando la strategia di ricerca riportata nello schema B. Sono state così individuate 897 referenze totali, 212 su marcatori prognostici/predittivi, di cui solo 19, di cui 3 dello stesso gruppo, definitivamente incluse per l'analisi a testo completo.

Schema B

Strategia utilizzata per la ricerca bibliografica di studi primari in PubMed

- #1 "marker" OR "markers" OR "biomarker" OR "biomarkers" OR "factor" OR "factors"
- #2 "colorectal cancer" OR "colon cancer" OR "rectal cancer"
- #3 #1 AND #2 AND ("Prognosis" OR "Predict" OR "Predictive Value of Tests" [MESH])

In conclusione, sono stati studiati numerosi biomarcatori circolanti nel sangue ed in altri liquidi biologici. Tuttavia, allo stato attuale delle

conoscenze, solo per il CEA sono disponibili dati sufficienti a fornire raccomandazioni con accettabile livello di evidenza.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida dell'*American Society of Oncology* aggiornate al 2006 (3), il livello pre-operatorio di CEA circolante può essere utilizzato per la stadiazione del paziente e/o per la pianificazione della strategia terapeutica ottimale. Queste raccomandazioni si basano principalmente sui risultati di due studi condotti su 2.230 e 1.146 pazienti affetti da tumori del colon e del retto, rispettivamente, che hanno dimostrato come il CEA pre-operatorio sia una variabile prognostica indipendente alla pari di stadio e grado.

Questi risultati sono stati corroborati da numerosi studi pubblicati dopo il 2004 (4-8), che hanno evidenziato, su una casistica complessiva di oltre 2.800 pazienti, la relazione esistente fra livelli pre- e/o postoperatori di CEA e prognosi, con un peggioramento dell'*outcome*, sia per la ricaduta a distanza sia per la recidiva loco-regionale, in caso di valori elevati pre-operatori o persistenti nel post-intervento.

Inoltre, sempre le linee guida dell'American Society of Oncology raccomandano l'utilizzo del CEA pre-operatorio come fattore prognostico in pazienti dopo resezione delle metastasi epatiche e polmonari, evidenza che è stata confermata anche in un recente studio (9), che ha analizzato 297 pazienti sottoposti a resezione delle metastasi epatiche, in cui un valore di CEA pre-operatorio superiore a 5 ng/ml identifica, assieme ad altri parametri clinici e biologici, un gruppo di pazienti a prognosi peggiore da sottoporre a terapia adiuvante. Inoltre, questo studio evidenzia come, allo stato attuale delle conoscenze, una valutazione prognostica corretta ed affidabile non possa esimersi dal considerare più di un fattore clinico e biologico contemporaneamente. In tale senso, vanno considerati i due nomogrammi proposti in due studi recenti (10,11) per la predizione della sopravvivenza, dopo resezione delle metastasi epatiche. In questi lavori, basati su 1.477 e 578 pazienti, parametri clinici quali istologia, sede del tumore, numero di linfonodi positivi e numero di metastasi epatiche ed extraepatiche sono valutati assieme a dati demografici quali età, sesso e dati biologici che, in entrambi i casi, sono rappresentati unicamente dal CEA pre-operatorio. Il ruolo prognostico del CEA è stato evidenziato anche in due studi che hanno arruolato rispettivamente 562 e 351 pazienti con tumore del retto, sottoposti a chemioradioterapia preoperatoria (12,13). Il CEA deve essere quindi determinato prima di qualsiasi intervento terapeutico (chirurgia o chemioterapia o radioterapia pre-operatoria) e può essere di aiuto per pianificare la strategia terapeutica. Tuttavia, anche se in numerosi studi l'indicazione prognostica del CEA è risultata essere indipendente dallo stadio di Dukes e si mantiene invariata nei diversi sottogruppi, le evidenze oggi disponibili non consentono di utilizzare il CEA come parametro decisionale per selezionare i pazienti in stadio di Dukes B da sottoporre a chemioterapia adiuvante (3,14).

Nessun altro marcatore circolante presenta, al momento attuale, dati di evidenza tali da consigliarne l'impiego routinario. Molto diffuso è l'impiego del Ca 19-9, che non dispone però di un volume di dati sufficiente da consentire la valutazione della reale utilità

Direzioni future

In uno scenario come quello attuale, in cui lo studio e la ricerca di nuovi indicatori prognostici e predittivi di risposta alle terapie sono concentrati prevalentemente sul tessuto, è interessante notare come l'unico biomarcatore circolante raccomandato per l'utilizzo clinico sia il dosaggio del CEA. Esso, come suggerito dalle linee guida dell'*American Society of Oncology*, può essere utilizzato sia a livello pre-operatorio per la stadiazione o per pianificare il trattamento terapeutico, sia post-operatorio per l'identificazione precoce di metastasi (3). È verosimile che lo sviluppo di criteri decisionali innovativi basati eventualmente sull'integrazione del CEA in algoritmi decisionali possa contribuire nel prossimo futuro a specializzare l'utilizzo clinico del marcatore, aumentandone l'impatto nelle scelte cliniche mirate al singolo paziente.

Accanto al CEA, una pletora di nuove molecole, misurabili nel sangue, è al vaglio dei ricercatori sia per la validazione metodologica sia per una valutazione clinica. I dati disponibili relativi a tali nuovi marcatori restano ancora in una fase troppo preliminare per essere considerati nella pratica clinica. In particolare, alcuni studi hanno indicato il ruolo predittivo di marcatori circolanti in pazienti trattati con terapie a bersaglio biologico. Nella fattispecie, alti livelli di EGFR nel siero sono indicativi di elevata probabilità di risposta al Gefitinib (15); allo stesso modo, determinazioni seriate del VEGF circolante in pazienti trattati con Cetuximab (prima del trattamento ed a distanza di 1, 21, 50 e 92 giorni dal trattamento) mostrano risultati promettenti, rivelando come non il valore assoluto, ma piuttosto la riduzione dei livelli di VEGF nel tempo potrebbe predire l'efficacia terapeutica (16).

Tali dati, seppure interessanti, richiedono conferme su casistiche più consistenti.

Inoltre, dall'analisi degli studi preliminari si conferma un discreto interesse verso la determinazione nel sangue di metalloproteinasi e loro inibitori. In particolare, alti livelli di MMP-7 (17) sono stati associati ad una ridotta sopravvivenza e bassi livelli di TIMP-1, in pazienti con tumore del colon-retto in stadio metastatico (18), identificano quelli con elevata probabilità di risposta alla chemioterapia. Infine, livelli plasmatici di TIMP-1 sono risultati essere anche indicatori prognostici positivi (19).

Attualmente, si è riscontrato un rinnovato interesse per la ricerca di cellule tumorali circolanti e la loro caratterizzazione biomolecolare. Dai 4 studi sull'argomento (di cui tre prodotti dallo stesso gruppo), emerge come la persistenza di cellule circolanti tumorali dopo resezione chirurgica sia un indice prognostico negativo alla pari di stadio, presenza di metastasi linfonodali od invasione perineurale, individuando un gruppo di pazienti ad alta probabilità di ricaduta (20,21). Tuttavia, anche tali biomarcatori restano per ora confinati a studi di validazione metodologica (per la tecnica utilizzata non ancora standardizzata) e/o clinica (per la numerosità campionaria valutata).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based health care decisions. *ACP J Club 2006: 145(3):A8*
- 2. White B. Making evidence-based medicine doable in everyday practice. Fam Pract Manag 2004; 11(2):51-8
- 3. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr, ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313-27
- 4. Wang JY, Lu CY, Chu KS, Ma CJ, Wu DC, Tsai HL, Yu FJ, Hsieh JS. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res* 2007; 39(4):245-50
- 5. Park JY, Lee KH. Carcinoembryonic antigen and patterns of recurrence after curative resection of the colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(79):1966-9

- 6. Gobbi PG, Valentino F, Berardi E, Tronconi C, Brugnatelli S, Luinetti O, Moratti R, Corazza GR. New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98(2):328-34
- 7. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(5):503-7
- 8. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11(2):157-61
- 9. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, Pulitanò C, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32(1):93-103
- 10. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, De Matteo R, D'Angelica M, Weiser M, Blumgart LH, Fong Y. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247(2):282-7
- 11. Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. World J Surg 2008; 32(6):1097-107
- 12. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, Eng C, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer 2007; 109(9):1750-5*
- 13. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1167-72
- 14. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomaki P, Sturgeon C, Topolcan O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43(9):1348-60
- 15. Zampino MG, Magni E, Santoro L, Zorzino L, Dell'Orto P, Sonzogni A, Fazio N, Monfardini L, Chiappa A, Biffi R, de Braud F. Epidermal growth factor receptor serum (sEGFR) level may predict response in patients with EGFR positive advanced colorectal cancer treated with gefitinib? *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63(1):139-48
- Vincenzi B, Santini D, Russo A, Gavasci M, Battistoni F, Dicuonzo G, Rocci L, Rosaria VM, Gebbia N, Tonini G. Circulating VEGF reduction, response and outcome in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan. *Pharmacogenomics* 2007; 8(4):319-27

- 17. Maurel J, Nadal C, Garcia-Albeniz X, Gallego R, Carcereny E, Almendro V, Mármol M, Gallardo E, Augé MJ, Longarón R, Martínez-Fernandez A, Molina R, Castells A, Gascón P. Serum matrix metalloproteinase 7 levels identifies poor prognosis advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer 2007; 21(5):1066-71*
- 18. Sørensen NM, Byström P, Christensen IJ, Berglund A, Nielsen HJ, Brünner N, Glimelius B. TIMP-1 is significantly associated with objective response and survival in metastatic colorectal cancer patients receiving combination of irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid. *Clin Cancer Res* 2007: 3(14):4117-22
- 19. Yukawa N, Yoshikawa T, Akaike M, Sugimasa Y, Rino Y, Masuda M, Imada T. Impact of plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 on long-term survival in patients with colorectal cancer. *Oncology* 2007; 2(3-4):205-8
- Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Yurimoto S, Yasuda S, Makuuchi H, Kamijo A, Murayama C. Detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA-expressing cells in peripheral blood 7 days after curative surgery is a novel prognostic factor in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 4(3):1092-8
- 21. Uen YH, Lu CY, Tsai HL, Yu FJ, Huang MY, Cheng TL, Lin SR, Wang JY. Persistent presence of postoperative circulating tumor cells is a poor prognostic factor for patients with stage I-III colorectal cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008: 15(8):2120-8

5.2 Tissutali

Lo stadio clinico-patologico è tuttora il più importante fattore prognostico. Oltre allo stadio, diversi parametri patologici sono di riconosciuto significato prognostico: l'infiltrazione della sierosa peritoneale, il numero di linfonodi metastatici, lo stato dei margini di resezione, in particolare del margine circonferenziale per le neoplasie rettali, l'istotipo, con prognosi favorevole per il carcinoma midollare e sfavorevole per il carcinoma a cellule con castone ed il carcinoma a piccole cellule. Altre variabili istopatologiche, ed in particolare il grado di differenziazione, l'invasione vascolare ed il *budding* tumorale, sono state correlate alla prognosi e, se opportunamente codificate, potrebbero rappresentare utili indicatori prognostici indipendenti dallo stadio.

Attraverso la conoscenza dei meccanismi alla base della trasformazione neoplastica, si è cercato di correlare in modo sempre più accurato le alterazioni molecolari del tumore con caratteristiche importanti, quali l'aggressività e/o la sensibilità o resistenza ai farmaci, in modo da individuare approcci terapeutici sempre più personalizzati ed efficaci.

Numerosi parametri biopatologici e molecolari sono stati proposti come indicatori prognostici o fattori predittivi di risposta alla terapia.

Markers immunoistochimici

L'immunoistochimica è una metodica poco costosa e largamente impiegata nella diagnostica istopatologica, pertanto fattori prognostici o predittivi valutabili di routine con analisi immunoistochimica sarebbero molto utili nella pratica clinica. Purtroppo, non tutti i marcatori fino ad ora studiati hanno fornito risultati soddisfacenti. Basti pensare alla timidilato sintetasi, il bersaglio principale del 5-Fluorouracile, un agente chemioterapico largamente utilizzato nella terapia oncologica, in particolare del tumore colorettale, che, nonostante i risultati preliminari, non sembra essere in grado di predire la risposta al farmaco (1). Dati più interessanti sembrano emergere dall'analisi in immunoistochimica della timidina fosforilasi, l'enzima che catalizza la trasformazione della Capecitabina in 5-Fluorouracile, permettendo l'attivazione del principio attivo del farmaco. Maggiori livelli di espressione di questo enzima sembrano predire una migliore risposta dei CCR metastatici (1). Il dato deve essere comunque convalidato in studi su ampia scala.

L'impiego di sistemi di *scoring* semiquantitativi, supportato da adeguate analisi statistiche e dalla tecnica dei *tissue microarray* (che rende possibile lo studio di casistiche molto numerose con costi limitati), dovrebbe consentire in un prossimo futuro importanti miglioramenti e l'identificazione di marcatori di rilevanza clinica (2). In particolare, l'analisi contemporanea di numerosi marcatori rappresenta un'importante risorsa per lo sviluppo di nuovi modelli prognostici nel carcinoma colorettale e risultati iniziali in tal senso sono stati recentemente pubblicati (3-5).

I marcatori più intensamente indagati come fattori prognostici sono proteine appartenenti alle diverse *signalling pathways* coinvolte nella progressione tumorale (WNT, TGFβ, RAS-MAP chinasi), proteine del controllo del ciclo cellulare e dell'apoptosi e recettori per fattori di crescita (VEGF, EGFR).

Fattori predittivi di risposta ai farmaci anti-EGFR

Il recettore dell'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) ha un ruolo nell'avvio dei segnali di proliferazione e sopravvivenza cellulare, neoangiogenesi ed invasione tumorale, principalmente attraverso due *pathways* intracellulari, Ras/Raf/MEK/ERK o PI3K/PTEN/AKT/mTOR (6). Nel CCR è stata riscontrata l'espressione di EGFR in circa il 70-90% dei casi, e questa sembra essere associata con una peggiore prognosi (7).

Per tale motivo, sono stati utilizzati vari approcci per inibire l'EGFR, tra cui gli anticorpi monoclonali e le piccole molecole con attività inibitrice della tirosin-chinasi, quali Gefitinib ed Erlotinib. Allo stato attuale, lo sviluppo clinico ha portato all'ampio impiego nel CCR di Cetuximab, un anticorpo monoclonale della classe IgG1 chimerico umano e murino. Recentemente, un altro anticorpo monoclonale umano, il Panitumumab ha evidenziato un'attività antitumorale.

Numerosi studi clinici sul Cetuximab sono stati condotti in pazienti con CCR. Questo farmaco è stato utilizzato in combinazione con Irinotecan in pazienti chemio-refrattari o in combinazione con schemi a base di Oxaliplatino, in prima e seconda linea di trattamento (8-14). Questi studi sono stati condotti in pazienti che presentavano, all'analisi immunoistochimica, l'espressione della proteina EGFR nel tumore primitivo. Non è stata trovata tuttavia, alcuna relazione tra l'attività del Cetuximab e la presenza o il livello di espressione di EGFR (10,11).

Inoltre, risposte obiettive o stabilizzazioni di malattia in seguito al trattamento con Cetuximab sono state osservate anche in pazienti con tumori che non esprimevano il recettore per il fattore di crescita (15).

In conclusione, anche se i dati riportati in letteratura non sono totalmente concordanti, la sola espressione di EGFR non può essere considerata un indicatore di risposta al Cetuximab, mentre un fattore predittivo potrebbe essere rappresentato dal numero di copie del gene *EGFR* determinato mediante FISH (16-18).

Da tempo si conosce il ruolo prognostico sfavorevole delle mutazioni di *K-ras* nel carcinoma colorettale (19,20) e recentemente, queste sono state associate a resistenza primaria a Cetuximab (21,22).

Anche le mutazioni puntiformi del gene *BRAF* sembrano predire la mancata risposta al Cetuximab (23).

Nei diversi studi non è stata mai evidenziata la presenza contemporanea di mutazioni in entrambi i geni *K-ras* e *BRAF*, suggerendo che queste siano mutuamente esclusive (24-28).

Gli studi CRYSTAL e OPUS hanno mostrato risultati incoraggianti con l'associazione in prima linea di Cetuximab con regimi chemioterapici standard (FOLFIRI e FOLFOX) (12,13). Analisi retrospettive hanno evidenziato come la presenza di mutazioni a livello del gene *K-ras* rappresenti un fattore predittivo di resistenza al Cetuximab (29,30). Pertanto, tale farmaco potrà essere utilizzato in prima linea solo per il trattamento di pazienti che non presentino alcuna mutazione del gene (*K-ras wild type*).

Tra gli altri fattori predittivi di risposta al Cetuximab, anche se il risultato si riferisce a due casistiche limitate, sembra promettente la mancata espressione di PTEN all'analisi immunoistochimica (31,32).

Ploidia

La presenza di aneuploidia è associata, nel carcinoma colorettale, ad una prognosi peggiore, come confermato anche da una recente metaanalisi condotta su oltre 10.000 pazienti (33). In particolare, i pazienti
con tumore aneuploide, sottoposti a resezione chirurgica, hanno
dimostrato, a 5 anni, un rischio più elevato di morte rispetto ai pazienti
con tumori diploidi. Questo risultato assume particolare importanza
per l'identificazione dei pazienti con linfonodi negativi che potrebbero
essere candidati a terapia adiuvante (34). Il vantaggio in
sopravvivenza per i pazienti con tumori diploidi sembra essere,
tuttavia, in gran parte determinato dalla stretta correlazione esistente
tra ploidia e *status* MSI, avendo i carcinomi MSI-H tipicamente

contenuto di DNA diploide. Allo stato attuale, l'aneuploidia costituisce più un marcatore d'instabilità cromosomica che un importante indicatore prognostico.

Instabilità dei microsatelliti

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) rappresenta l'alterazione molecolare per la quale è stata raccolta la maggiore evidenza di un significato prognostico nel carcinoma colorettale. Circa il 15-20% dei CCR ha un'alta frequenza di instabilità dei microsatelliti, un fenotino caratterizzato da una minore capacità di riparare alcuni tipi di danni che avvengono a livello del DNA genomico. Numerosi studi hanno evidenziato una prognosi migliore per i pazienti con tumore MSIpositivo, con instabilità di grado elevato (MSI-H) secondo i criteri di Bethesda (35), rispetto ai pazienti con tumore MSI-negativo, microsatellite stabile (MSS) o con instabilità di basso grado (MSI-L) (36,37). Il vantaggio di sopravvivenza è indipendente dallo stadio e da altre variabili clinico-patologiche come dimostrato in casistiche molto numerose ed ulteriormente comprovato da una meta-analisi condotta su oltre 7.000 casi (38). Il significato prognostico dello status MSI è evidente soprattutto nei tumori del colon destro e trasverso, essendo la maggioranza dei carcinomi MSI-H a localizzazione prossimale e negli stadi II e III. In particolare nello stadio II l'analisi della MSI consente di identificare un sottogruppo di pazienti a prognosi molto favorevole, per i quali non sarebbe indicata la chemioterapia adiuvante.

Lo *status* MSI, oltre che con il test genetico dell'analisi dei microsatelliti, può essere determinato con il test immunoistochimico dell'analisi dell'espressione delle proteine del DNA *mismatch repair*, che consente di identificare oltre il 90% dei carcinomi MSI-H con una specificità prossima al 100% (39). Il test immunoistochimico si presta maggiormente per un'applicazione clinica e si è dimostrato capace di fornire importanti informazioni prognostiche in una serie di oltre 700 tumori stadio II e III (40).

Lo *status* MSI sembra essere anche un importante parametro predittivo di risposta alla chemioterapia con 5-FU. Infatti, mentre i pazienti con tumore MSS/MSI-L beneficiano della chemioterapia adiuvante con 5-FU, questo trattamento sembra essere inefficace o addirittura controproducente, comportando una riduzione della sopravvivenza, nei pazienti con tumore MSI-H (41).

Delezioni alleliche ed instabilità cromosomica

La delezione allelica o perdita di eterozigosi (LOH) di diversi bracci cromosomici, in primo luogo di 18q e 17p, è stata correlata ad una prognosi sfavorevole nel carcinoma del colon e del retto, ma i risultati riportati dai differenti Autori sono contrastanti. Più recentemente, è stato evidenziato che l'associazione della LOH di diversi cromosomi, probabilmente come indice del grado d'instabilità genetica, potrebbe consentire una migliore stratificazione prognostica dei pazienti (42-44).

Profilo di espressione genica

La tecnologia dei cDNA *microarray* è stata applicata con successo allo studio delle neoplasie colorettali e diversi studi hanno individuato profili di espressione genica correlati in maniera altamente significativa alla prognosi anche negli stadi II e III singolarmente considerati (45-48). In alcune di queste analisi, l'accuratezza prognostica della stadiazione molecolare è stata superiore a quella della stadiazione patologica (49). I risultati ottenuti, che evidenziano le grandi potenzialità di questa tecnica, necessitano comunque di essere validati in studi prospettici condotti su casistiche numerose e con metodi di analisi standardizzati e riproducibili, prima di poter avviare specifici studi clinici, come è avvenuto per il carcinoma della mammella (50).

Nel carcinoma del retto, il profilo d'espressione genica è risultato predittivo della risposta al trattamento di chemioradioterapia preoperatoria, potendo in futuro essere utilizzato nella pianificazione terapeutica di questi pazienti (51,52). Purtroppo, i risultati attuali si basano su un numero non elevato di casi ed il dato necessita di ulteriori conferme

Attualmente, però, i risultati ottenuti dai vari studi non sono sempre concordanti per motivi di diversa natura. I vari Centri utilizzano piattaforme per *microarray* e protocolli di analisi anche molto diversi. Secondariamente, va ricordato che i livelli di espressione di alcuni geni possono variare per motivi non necessariamente collegati con l'aggressività od altre caratteristiche del tumore.

La variazione dei livelli di espressione di un gene è infatti un evento transiente che potrebbe essere legato a moltissimi fattori, non collegati alla trasformazione neoplastica, quali i livelli di alcuni nutrienti, eventuali manipolazioni dopo l'asportazione chirurgica o il danno meccanico arrecato al tessuto durante l'asportazione bioptica.

La standardizzazione delle metodiche di analisi dovrebbe gradualmente ridurre questo tipo di problematiche e permettere nel prossimo futuro dati più uniformi sui profili di espressione correlati all'aggressività, al potenziale di metastatizzazione e alla resistenza ai trattamenti

Copy Number Variation

La nuova tecnologia dei *microarrays*, basata sull'analisi delle *Copy Number Variation* (CNVs) del genoma, ha recentemente permesso di studiare la correlazione tra i profili del numero di copie di DNA presenti nel tumore primitivo e la risposta alla chemioterapia sistemica nel cancro colorettale avanzato. È stato osservato che tumori primitivi non-responsivi presentano minor numero di alterazioni cromosomiche rispetto a quelli responsivi nei quali, tra l'altro, le alterazioni implicano soprattutto la perdita del cromosoma 18 (53).

Altri Autori hanno osservato che le alterazioni del *copy number* nei tumori colorettali non sono casuali, ma coinvolgono particolari regioni del genoma localizzate sui cromosomi 7, 8, 13, 17, 18 e 20 (54,55).

L'analisi delle alterazioni del numero di copie ha consentito inoltre di individuare nuove CNVs e LOH, statisticamente correlate alla prognosi (55).

MicroRNA

In un recente studio, elevati livelli di espressione di *miR-21* sono risultati associati ad una prognosi sfavorevole nel carcinoma del colon, in particolare negli stadi II e III (56). In questo tipo di tumore, *miR-21* è stato dimostrato regolare negativamente il gene oncosoppressore *PDCD4* e favorire il processo di invasione e metastatizzazione (57).

Direzioni future

La disponibilità di tecnologie in grado di analizzare numerosi parametri biologici e molecolari in tempi sempre più rapidi hanno portato sostanziali variazioni negli approcci tecnologici. L'esame di singoli marcatori è stato sostituito da analisi complesse, basate ad esempio su *microarrays*, in grado di elaborare notevoli quantità di dati contemporaneamente. Con queste metodiche, è possibile studiare diverse tipologie di molecole: dai diversi mRNA presenti nella cellula,

all'analisi delle alterazioni cromosomiche presenti in tutto il genoma umano; dallo studio delle alterazioni epigenetiche, quali metilazione e acetilazione, che avvengono durante la trasformazione neoplastica, all'analisi dei livelli di espressione di nuove classi di RNA non codificanti, in particolare i microRNA, che sembrano avere un ruolo fondamentale nel regolare i metabolismi cellulari.

Oltre a questo tipo di studi, esiste la possibilità di analizzare profili proteici grazie alle nuove metodologie di indagine di spettrometria di massa (MALDI-TOF, MS/MS ed altre ancora).

Lo studio di queste alterazioni molecolari, delle relazioni esistenti tra esse e tra queste e il comportamento biologico del tumore potranno essere importanti in un prossimo futuro per l'identificazione di nuovi indicatori di aggressività e per la messa a punto di strategie terapeutiche innovative più efficaci.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Denlinger CS, Cohen SJ. Progress in the development of prognostic and predictive markers for gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8:339-351
- Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2008: 61:561-9
- 3. Knosel T, Emde A, Schluns K, Chen Y, Jurchott K, Krause M, Dietel M, Petersen I. Immunoprofiles of 11 biomarkers using tissue microarrays identify prognostic subgroups in colorectal cancer. *Neoplasia 2005*; 7:741-7
- 4. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1184-91
- 5. Zlobec I, Minoo P, Baumhoer D, Baker K, Terracciano L, Jass JR, Lugli A. Multimarker phenotype predicts adverse survival in patients with lymph node-negative colorectal cancer. *Cancer 2008; 112:495-502*
- 6. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy: focus on cetuximab. *Eur J Cancer 2001; 37(suppl 4):S16-S22*
- 7. Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:2454-2460
- 8. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that express the epidermal growth factor receptor (EGFr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:536

- 9. Van Laethem JL, Raoul JL, Mitry E et al. Cetuximab (C225) in combination with bi-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: 22:1058
- 10. 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: 351:337-345
- 11. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201-1208
- 12. Van Cutsem E. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. 2007 ASCO Annual Meeting Abstract No 4000
- 13. Bokemeyer C. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. 2007 ASCO Annual Meeting Abstract No 4035
- 14. Ciuleanu TE. A randomized, open-label CECOG phase II study evaluating the efficacy and safety of FOLFOX6 + cetuximab versus FOLFIRI + cetuximab as first-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2008 ASCO Annual Meeting Abstract No 4032
- 15. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803-1810
- 16. Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, De Hertogh G, De Schutter J, Biesmans B, De Roock W, Capoen A, Debiec-Rychter M, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. Clin Cancer Res 2008; 14:5869-76
- 17. Italiano A, Follana P, Caroli FX, Benedetti JL et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number. *Ann Surg Oncol 2008; 15:649-654*
- 18. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):279-86

- Esteller M, Gonzalez S, Risques RA et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. J Clin Oncol 2001; 19:299-304
- 20. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I et al. Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol* 2002; 13:1438-1446
- 21. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response of cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2005: 66:3992-3995
- 22. Di Fiore F, Bianchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of KRas mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer 2007*; 96:1166-1169
- 23. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008: 26(35):5705-12
- 24. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature 2002; 418(6901):934*
- 25. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008: 26(25):4217-9
- 26. Nagasaka T, Sasamoto H, Notohara K et al. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* 2004; 22(22):4584-94
- 27. Calistri D, Rengucci C, Seymour I et al. Mutation analysis of p53, Kras, and BRAF genes in colorectal cancer progression. *J Cell Physiol* 2005; 204(2):484-8
- 28. Yuen ST, Davies H, Chan TL et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and KRAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Res* 2002; 62(22):6451-5
- 29. Van Cutsem E et al. K-RAS status and efficacy in the 1st line treatment of pts with mCRC treated with FOLFIRI with or without Cetuximab: the CRYSTAL experience. 2008 ASCO Annual Meeting Abstract No 2
- 30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):663-71
- 31. Romagnani E, Martin V, Ghisletta M et al. EGFR gene status, K-Ras mutation and PTEN expression predict cetuximab response in metastatic colorectal cancer (mCRC). 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium Abs 427

- 32. Loupakis F et al. Biomarkers in Colorectal Cancer Management ASCO 2008 Abs 4003
- 33. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut 2008*; 57:941-5033
- 34. Araujo SE, Bernardo WM, Habr-Gama A, Kiss DR, Cecconello I. DNA ploidy status and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis of published data. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1800-10
- 35. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-57
- 36. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med 2000*; 342:69-77
- 37. Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, Maestri I, Guerzoni L, Roncucci L, Menigatti M, Roncari B, Maffei S, Rossi G, Ponti G, Santini A, Losi L, Di Gregorio C, Oliani C, Ponz de Leon M, Lanza G. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. Clin Cancer Res 2005; 11:8332-40
- 38. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:609-18
- Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:1043-8
- Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2359-67
- 41. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-57
- 42. Choi SW, Lee KJ, Bae YA, Min KO, Kwon MS, Kim KM, Rhyu MG. Genetic classification of colorectal cancer based on chromosomal loss and microsatellite instability predicts survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2311-22

- 43. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, Purdie CA, Piris J, Morris R, Harrison DJ, Paty PB, Culliford A, Romans KE, Montgomery EA, Choti MA, Kinzler KW, Vogelstein B. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet* 2002; 359:219-25
- 44. Diep CB, Thorstensen L, Meling GI, Skovlund E, Rognum TO, Lothe RA. Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:820-9
- 45. Bertucci F, Salas S, Eysteries S, Nasser V, Finetti P, Ginestier C, Charafe-Jauffret E, Loriod B, Bachelart L, Montfort J, Victorero G, Viret F, Ollendorff V, Fert V, Giovaninni M, Delpero JR, Nguyen C, Viens P, Monges G, Birnbaum D, Houlgatte R. Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. *Oncogene* 2004; 23:377-91
- 46. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, McLeod HL, Atkins D. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1564-71
- 47. Arango D, Laiho P, Kokko A, Alhopuro P, Sammalkorpi H, Salovaara R, Nicorici D, Hautaniemi S, Alazzouzi H, Mecklin JP, Jarvinen H, Hemminki A, Astola J, Schwartz S Jr, Aaltonen LA. Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129:874-84
- 48. Barrier A, Boelle PY, Roser F, Gregg J, Tse C, Brault D, Lacaine F, Houry S, Huguier M, Franc B, Flahault A, Lemoine A, Dudoit S. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006: 24:4685-91
- 49. Eschrich S, Yang I, Bloom G, Kwong KY, Boulware D, Cantor A, Coppola D, Kruhoffer M, Aaltonen L, Orntoft TF, Quackenbush J, Yeatman TJ. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:3526-35
- 50. Coyle VM, Allen WL, Johnston PG. Could we decide adjuvant therapy of colon cancer based on microarrays? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2007: 3:137-142
- Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Fuzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T, Ried T. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1826-38
- 52. Kim IJ, Lim SB, Kang HC, Chang HJ, Ahn SA, Park HW, Jang SG, Park JH, Kim DY, Jung KH, Choi HS, Jeong SY, Sohn DK, Kim DW, Park JG. Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1342-53

- 53. Postma C, Koopman M, Buffart TE, Eijk PP, Carvalho B, Peters GJ, Ylstra B, JH van Krieken, Punt CJA, Meijer GA. DNA copy number profiles of primary tumors as predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol 2009 Jan 15; Epub ahead of print*
- 54. Nakao K, Mehta KR, Fridlyand J, Moore DH, Jain AN, Lafuente A, Wiencke JW, Terdiman JP, Waldman FM. High-resolution analysis of DNA copy number alterations in colorectal cancer by array-based comparative genomic hybridization. *Carcinogenesis* 2004; 25(8):1345-1357
- 55. Kurashina K, Yamashita Y, Ueno T, Koinuma K, Ohashi J, Horie H, Miyakura Y, Hamada T, Haruta H, Hatanaka H, Soda M, Choi, Takada S, Yasuda Y, Nagai H, Hiroyuki YL Mano H. Chromosome copy number analysis in screening for prognosis-related genomic regions in colorectal carcinoma. *Cancer Sci september* 2008; 99(9):1835-40
- Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *Jama* 2008: 299:425-36
- 57. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene 2008*; 27:2128-36

6.0 DIAGNOSTICA

6.1 Molecolare

Marcatori per diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta un importante aspetto nella cura dei tumori colorettali (CCR).

Attualmente, la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) rappresenta il sistema di diagnosi non invasiva più diffuso ed utilizzato nei programmi di *screening* per i tumori colorettali (1-3) (vedi cap. 3).

Nonostante i notevoli miglioramenti in termini di sensibilità e specificità registrati utilizzando i nuovi test FOBT e le nuove strategie di *screening* (4), il principale limite nell'accuratezza rimane l'alto numero di falsi negativi e la sensibilità non ottimale nell'individuare le lesioni pre-neoplastiche, quali polipi ed adenomi.

L'analisi delle alterazioni molecolari presenti nelle cellule tumorali esfoliate nelle feci rappresenta un'interessante alternativa agli attuali approcci non invasivi per la diagnosi precoce del CCR.

Anche se gli studi basati su questi marcatori sono ancora relativamente preliminari, essi sono fortemente suggestivi e lasciano prevedere, in un prossimo futuro, il loro utilizzo come razionale di screening. Infatti, diversamente dall'analisi del sangue occulto, basato su sanguinamenti che avvengono ad intermittenza, l'esfoliazione cellulare avviene in maniera continuativa, assicurando un notevole vantaggio in termini di sensibilità del test.

Infatti, la popolazione cellulare dell'epitelio nel colon normale si rinnova ogni 3/8 giorni, per cui si ha una continua esfoliazione di cellule che si riversano nel lume intestinale e quindi nelle feci (5,6).

Diversi studi indicano che l'esfoliazione cellulare è molto maggiore in soggetti che presentano una neoplasia che negli individui sani. A conferma di ciò, il DNA proveniente da cellule neoplastiche può costituire fino al 14-24% del DNA recuperato nelle feci, nonostante il CCR coinvolga meno dell'1% della superficie colica totale (7,8,9).

Le prime evidenze a supporto dell'ipotesi che lo stato di conservazione e la quantità del DNA genomico presente nelle feci potessero rappresentare un buon indicatore della presenza di cellule neoplastiche, si sono ottenute circa 10 anni or sono in uno studio, in

cui si osservava che la quantità di DNA presente nelle feci di pazienti con CCR era superiore a quello ottenibile da individui sani (9).

Inoltre, da successivi studi è emerso come la capacità di amplificare frammenti di DNA genomico, estratto da feci, di dimensioni superiori alle 200-300 paia di basi (bp) fosse maggiore nei campioni fecali provenienti da pazienti con CCR. In particolare, è stato osservato come la semplice analisi dei livelli di amplificato del DNA fecale (L-DNA, Long DNA) fosse in grado di identificare oltre la metà dei pazienti con tumore o con lesioni precancerose, quali gli adenomi (7,10).

Questa tecnica è stata poi ulteriormente perfezionata per permettere valutazioni quantitative, ottenendo risultati ancora più interessanti e raggiungendo una sensibilità di circa l'80% nell'individuare lesioni neoplastiche (11,12).

La differente resa e qualità del DNA proveniente da cellule neoplastiche rispetto a quello proveniente da cellule sane sembra essere legato al diverso destino che queste subiscono, una volta raggiunto il lume intestinale. Le cellule normali non ancora in apoptosi attivano immediatamente questo processo. Il DNA viene quindi frazionato, generando piccole molecole di circa 150/200 bp (10). Le cellule maligne invece, generalmente, sopravvivono più a lungo in quanto le alterazioni genetiche presenti precludono l'attivazione dei processi di apoptosi e morte cellulare. Una volta raggiunto il lume, le cellule neoplastiche possono comunque venire distrutte ad opera dei sali biliari che attraverso la loro azione emulsionante provocano la rottura delle membrane cellulari liberando DNA più integro che rilascia nelle feci molecole di dimensioni anche superiori a 150-200 bp.

Oltre al DNA, negli ultimi anni, sono stati studiati altri marcatori molecolari. È noto da tempo che alterazioni a carico di particolari geni, quali oncogeni ed oncosoppressori, eventi epigenetici, quali l'ipermetilazione di alcune regioni specifiche di DNA ed alterazioni a carico dei sistemi di controllo della corretta replicazione del DNA sono alla base dell'instabilità genomica e genetica e spesso causa della trasformazione e progressione tumorale. Molti studi hanno evidenziato come effettivamente l'analisi di questi marcatori molecolari, a partire dal DNA estratto dalle feci, possano essere un valido approccio per lo sviluppo di nuovi sistemi di diagnosi precoce (7,13-16,20,23,24,32) (Tabella 1).

Tabella 1 Marcatori molecolari di diagnosi precoce

Marcatore	CCR individuati	Sensibilità (%)	Adenomi individuati	Sensibilità (%)	Falsi positivi	Specificità (%)
Mutazioni di <i>APC</i> , p53, <i>K-ras</i> , instabilità BAT26 e <i>long</i> DNA (32)	16/31	52	110/1.051	11	79/1.423	94
Mutazioni di <i>APC</i> , p53, <i>K-ras</i> , instabilità BAT26 e <i>long</i> DNA (24)	33/52	64	16/28	57	8/212	96
Mutazioni di <i>APC</i> , p53, <i>K-ras</i> , instabilità BAT26 e <i>long</i> DNA (7)	20/22	91	9/11	82	2/28	93
Mutazioni di APC, p53, K-ras, instabilità BAT26, long DNA e metilazione Vimentina (23)	35/40	87	-	-	22/122	82
Mutazioni p53, <i>K-ras</i> , instabilità dei micro satelliti (14)	31/46	68	-	-	0/18	100
Mutazioni p53, <i>K-ras</i> , instabilità BAT26 (24)	36/51	71	-	-	-	-
LOH per <i>APC</i> , p53, <i>DCC</i> , <i>MLH1</i> , D9S162, IFNα, D9S171 (24)	29/30	97	-	-	0/15	100
Mutazioni K-ras (13)	8/23	34	8/25	32	=	=
Mutazioni K-ras (20)	9/31	29	-	-	-	-
Instabilità BAT26 (15)	17/46	37	0/19	0	0/69	100
FL-DNA (12)	79/100	79	-	-	11/100	89
FL-DNA (11)	65/85	76	-	-	4/59	93
Metilazione SFRP2 (16)	39/49	79	-	-	15/49	77

In particolare, dati interessanti si sono ottenuti utilizzando alcuni specifici marcatori. Le mutazioni del gene *K-ras*, ad esempio, sono state le prime ad essere studiate in materiale fecale (13) e sono tuttora alla base dello sviluppo di nuovi test diagnostici (18). In tutti i casi, questo tipo di approccio si è dimostrato fattibile e con un'elevata specificità, ma purtroppo con non altrettanta elevata sensibilità, almeno quando utilizzato singolarmente, per poter pensare ad un suo impiego a fianco o in sostituzione degli attuali approcci non invasivi. Analoghe considerazioni possono essere formulate per l'analisi di mutazioni degli oncosoppressori quali *APC* e p53: essi si ritrovano,

infatti, frequentemente alterati nei tumori colorettali, ma purtroppo mai con una frequenza tale da garantire un'alta sensibilità (7,8,19).

Inoltre, risultati disponibili indicano come singoli marcatori abbiano una diversa sensibilità a seconda della localizzazione del tumore (15,20), limitando ulteriormente le potenzialità diagnostiche di questi quando utilizzati singolarmente.

Da questi dati emerge quindi come sia necessario utilizzare sistemi multiparametrici (7,17,21-23), che allo stesso tempo aumentano notevolmente i tempi ed i costi dell'analisi (24-26). Questo ha reso improponibile un loro impiego su larga scala.

Direzioni Future

Negli ultimi anni, non soltanto le feci, ma anche il sangue periferico è stato utilizzato e si è dimostrato un valido approccio per la diagnosi precoce (27). A tale proposito, vi sono alcuni studi che indicano come l'analisi del DNA libero circolante sia, ad esempio, un buon marcatore di diagnosi precoce anche per i tumori colorettali. A riguardo, vi sono risultati molto interessanti, basati sia sulla valutazione quantitativa (28) sia sul grado di integrità del DNA, alla stregua di quanto fatto nelle feci (29).

Comunque, la validazione di qualsiasi nuovo test diagnostico molecolare deve essere raggiunta attraverso apposite linee guida (30,31) che prevedono innanzitutto una corretta valutazione della sensibilità e specificità in studi caso-controllo sia pilota sia confirmatori e, successivamente, studi in coorti di individui con caratteristiche simili a quelle utilizzate nei progetti di *screening*.

Nel caso di CCR, dovrebbe essere anche valutata la capacità di individuare le lesioni precancerose potenzialmente più aggressive, in un confronto tra metodologie diagnostiche molecolari più avanzate ed il FOBT convenzionale.

Per molti degli approcci molecolari fino ad oggi proposti, si è ancora lontani dal disporre di questi confronti e validazioni.

Due sono i metodi che allo stato attuale della sperimentazione e delle conoscenze sembrano più promettenti: il sistema molecolare multiparametrico, per il quale esiste già un kit commerciale, che in studi su larga scala ha presentato tuttavia alcuni limiti in termini di costi ed effettiva sensibilità (19,24,26,32). Un'interessante alternativa sembra essere la valutazione quantitativa dello stato di conservazione

del DNA estratto dalle feci (FL-DNA e sistemi analoghi) che, rispetto al precedente è caratterizzato da una maggior semplicità di esecuzione a fronte di sensibilità e specificità simili, se non superiori, nella rilevazione delle lesioni tumorali. Futuri studi su larghe coorti di individui definiranno meglio le potenzialità di quest'approccio per la diagnosi precoce del CCR.

BIBLIOGRAFIA

- Castiglione G, Grazzini G, Ciatto S. Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. Br J Cancer 1992; 65:942-944
- 2. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Eng J Med* 1993; 328:1365-1371
- 3. Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg 1994*; 81:448-451
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF, Selby JV. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1462-1470
- 5. Lipkin M, Sherlock P. Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. I: cell renewal in colon and rectum. *J Clin Invest 1963*; 42:767-776
- 6. Ota D, Drewinko B. Growth kinetics of human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1985; 45:2128-2131
- 7. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, Thibodeau SN, Shuber AP. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119:1219-1227
- 8. Traverso G, Shuber AP, Levin B, Johnson CC, Olsson L, Schoetz DJ, Hamilton SR, Boynton KA, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med 2002; 346:311-320*
- 9. Loktionov A, O'Neill I, Silvester K, Cummings J. Quantitation of DNA from exfoliated colonocytes isolated from human stool surface as a novel noninvasive screening test for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4:337-342

- Boynton KA, Summerhayes IC, Ahlquist DA, Shuber AP. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. Clin Chem 2003: 49:1058-1065
- 11. Calistri D, Rengucci C, Lattuneddu A, Francioni G, Polifemo AM, Nanni O, Saragoni L, Monti F, Ravaioli A, Zoli W, Amadori D. Detection of colorectal cancer by a quantitative fluorescence determination of DNA amplification in stool. *Neoplasia 2004; 6:536-540*
- 12. Calistri D, Rengucci C, Molinari C, Ricci E, Cavargini E, Scarpi E, Milandri GL, Fabbri C, Ravaioli A, Russo A, Amadori D, Silvestrini R. Quantitative fluorescence determination of long fragment DNA in stool as a marker for the early detection of colorectal cancer. *Cell Oncol 2009*; 31(1):11-7
- 13. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, Vogelstein B. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256:102-105
- Rengucci C, Maiolo P, Saragoni L, Zoli W, Amadori D, Calistri D. Multiple detection of genetic alterations in tumors and stool. Clin Cancer Res 2001:7:590-593
- 15. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, Boynton K, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet 2002*; 359:403-404
- Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, Morandell M, Goebel G, Zitt M, Mühlthaler M, Ofner D, Margreiter R, Widschwendter M. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet* 2004; 363:1283-1285
- 17. Haug U, Wente MN, Seiler CM, Rothenbacher D, Buchler MW, Brenner H. Tumor M2 pyruvate kinase as a stool marker for colorectal cancer: stability at room temperature and implications for application in the screening setting. *Clin Chem* 2006; 52:782-784
- 18. Rennert G, Kislitsin D, Brenner DE, Rennert HS, Lev Z. Detecting K-ras mutations in stool from fecal occult blood test cards in multiphasic screening for colorectal cancer. *Cancer Lett 2007*; 253:258-264
- 19. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer 2005; 5:199-209*
- 20. Frattini M, Balestra D, Pilotti S, Bertario L, Pierotti MA. Tumor location and detection of k-ras mutations in stool from colorectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:72-73
- 21. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:377-383
- 22. Haug U, Brenner H. A simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance

- characteristics compared with screening colonoscopy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005: 14:422-428
- 23. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC 3rd, Sontag S, Johnson D, Skoletsky J, Durkee K, Markowitz S, Shuber A. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:111-117
- 24. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128:192-206
- 25. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared to conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1270-1279
- 26. Brenner DE, Rennert G. Fecal DNA biomarkers for the detection of colorectal neoplasia: attractive, but is it feasible? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1107-1109
- 27. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007: 16:1935-1953
- 28. Flamini E, Mercatali L, Nanni O, Calistri D, Nunziatini R, Zoli W, Rosetti P, Gardini N, Lattuneddu A, Verdecchia GM, Amadori D. Free DNA and carcinoembryonic antigen serum levels: an important combination for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6985-6988
- 29. Umetani N, Kim J, Hiramatsu S, Reber HA, Hines OJ, Bilchik AJ, Hoon DS. Increased integrity of free circulating DNA in sera of patients with colorectal or periampullary cancer: direct quantitative PCR for ALU repeats. *Clin Chem* 2006; 52:1062-1069
- 30. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, Winget M, Yasui Y. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1054-1061
- 31. Gluud C, Gluud LL. Evidence based diagnostics. *BMJ* 2005; 330:724-726
- 32. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, for the Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med 2004; 351:2704-2714*

6.2 Strumentale

Gli accertamenti diagnostici devono essere guidati dall'interpretazione dei segni e dei sintomi emergenti durante un'accurata visita clinica, che comprenda anche l'esecuzione di un'esplorazione rettale digitale. L'esplorazione rettale è un semplice esame che, pur limitandosi al tratto distale del retto, può consentire la diagnosi sino al 10-15% dei tumori del grosso intestino. La consapevolezza dell'importanza della visita clinica nella diagnostica del carcinoma colorettale deve costituire un patrimonio professionale non solo dello specialista, ma anche e soprattutto del Medico di Medicina Generale (vedi cap. 10). Si stima che fra l'esordio dei sintomi e l'intervento chirurgico intercorrano 4 mesi per le localizzazioni al colon sinistro e 7 mesi per quelle al colon destro.

In questi ultimi anni, nelle scienze mediche si è realizzata un'evoluzione culturale tumultuosa e sostanziale, che ha coinvolto tutte le discipline, interessando in maniera prevalente quelle più legate al progresso tecnologico.

In particolare, la diagnostica per immagini ha beneficiato del perfezionamento delle apparecchiature, per cui è divenuto possibile ottenere, in maniera rapida e poco traumatizzante, immagini molto fedeli alla realtà anatomica, in grado di incrementare l'accuratezza diagnostica ed il riconoscimento di patologie in fase precoce. Le caratteristiche di rapidità e risoluzione, con effettuazione di studi perfusionali, ha permesso inoltre di ottenere immagini che, oltre all'alto contenuto diagnostico anatomico, forniscono informazioni di tipo funzionale, molto importanti per la valutazione della risposta alle terapie.

Questa situazione rende conto del ruolo sempre più importante che hanno assunto in oncologia le grandi apparecchiature computerizzate, quali la Tomografia Computerizzata (TC), particolarmente nella sua versione spirale multi-strato e la Risonanza Magnetica (RM), che anche nella patologia del tumore del colon-retto hanno affiancato ed in parte sostituito, le tecniche radiologiche tradizionali.

Esami endoscopici

Rettosigmoidoscopia. L'esame, eseguito con strumento flessibile, è di facile esecuzione ed è ben tollerato; richiede una semplice

preparazione eseguibile dal paziente con un clistere due ore prima; inoltre, presenta costi modesti. Poiché il 70% dei carcinomi sporadici del grosso intestino sono localizzati nel colon sinistro, l'esame presenta una discreta sensibilità. Associata ad eventuale polipectomia, la rettosigmoidoscopia come test di *screening* induce una significativa riduzione di mortalità per carcinoma colorettale nella popolazione in cui viene applicata. Il principale svantaggio dell'esame consiste nella sua inadeguatezza nella diagnosi dei tumori primitivi o di lesioni sincrone del colon destro. Pertanto, deve essere considerato nel sospetto di carcinoma del colon, o come esame di *screening*, solo quando associato al clisma opaco con doppio mezzo di contrasto, od alla colonscopia virtuale, nei casi in cui non sia possibile eseguire una colonscopia totale.

Colonscopia. È un esame discretamente invasivo, che richiede una preparazione fastidiosa per il paziente: dieta senza scorie per due giorni e somministrazione di un lassativo osmotico il giorno precedente l'esame. Inoltre, presenta un costo discreto. Nel settore dello screening è un esame indispensabile in popolazioni a rischio (familiarità, diagnosi pregressa di polipi o carcinomi colorettali, presenza di malattie infiammatorie intestinali croniche). Per la diagnosi di tumori del grosso intestino, la colonscopia è l'esame con maggiore accuratezza diagnostica, sensibilità e specificità superiori al 95%. Pur essendo considerata il gold standard diagnostico, anche la colonscopia può non diagnosticare lesioni anche significative. Si stima che tra il 2% ed il 6% dei carcinomi sfuggano alla colonscopia ed è riportata un'incidenza dello 0.3-0.9% di carcinomi nei tre anni che seguono una polipectomia. E' anche noto che il 25% dei piccoli adenomi ed il 6% degli adenomi > 1 cm sfuggono alla prima colonscopia e che la molteplicità degli adenomi aumenta la probabilità di non identificarli tutti. Questi dati sono significativamente correlati a standard di qualità dell'esame, quali la buona preparazione intestinale, l'accuratezza nell'esplorazione e l'esperienza dell'operatore (1).

In presenza di polipi, oltre alla diagnosi, è possibile il trattamento delle lesioni mediante polipectomia o mucosectomia. Le complicazioni si verificano più frequentemente dopo una polipectomia, con un'incidenza complessiva di emorragia variabile tra lo 0.2% e 2.5% ed un'incidenza di perforazione variabile tra lo 0.07% e 0.7% (vedi cap. 3). La perforazione è evento molto raro, che necessita in genere di intervento chirurgico in urgenza. La pancolonscopia è attualmente da

considerarsi l'esame di riferimento per la diagnosi del carcinoma del grosso intestino.

Esami radiologici

Clisma opaco con doppio mezzo di contrasto. Possiede una sensibilità globale pari al 94%. Nel caso dei polipi, la sensibilità dipende dalle dimensioni: 22% per polipi di 2-3 mm. 56% per polipi di 4-5 mm. 83% per polipi compresi tra 6-9 mm, quasi il 100% per polipi > 1 cm. L'accuratezza diagnostica è molto variabile in rapporto all'esperienza del radiologo. Poiché i residui fecali interferiscono con la qualità dell'esame. è consigliabile un'accurata preparazione intestinale come per la colonscopia. È necessario ricorrere ad una successiva endoscopia per la biopsia o la rimozione delle lesioni eventualmente diagnosticate. Il clisma opaco può essere preferibile nel sospetto di lesioni perforate e nelle neoplasie stenosanti che non consentono la progressione dell'endoscopio. In tali casi, il clisma deve essere condotto con mezzo di contrasto idrosolubile, inoltre deve essere eseguito con doppio mezzo di contrasto (dmc) nei pazienti che rifiutano l'endoscopia o nei casi in cui l'endoscopia risulta incompleta per mancata osservazione di tutto il colon. Dal momento che le indagini con il bario interferiscono con la TC, il clisma con bario deve essere programmato almeno 4-5 giorni prima. Anche il clisma opaco, come la colonscopia, presenta, seppure raramente, il rischio di perforazione, con necessità di immediato intervento chirurgico.

Colonscopia virtuale (CV). E' ormai nota come la nuova metodica radiologica di studio del colon, alternativa o integrativa della colonscopia tradizionale, in specifiche situazioni cliniche. Essa può essere effettuata utilizzando sia la TC sia la RM ed è stata proposta, in anni recenti, per la diagnosi precoce degli adenomi e delle neoplasie maligne. TC. oggi maggiormente utilizzata, nell'acquisizione di immagini che vengono successivamente elaborate con una work station, creando sia immagini 2D sia 3D, che permettono una visione endo-luminale ed una valutazione completa di tutto il colon, comprese le zone stenotiche anche a monte delle stenosi transitabili normalmente neoplastiche. non dall'endoscopio tradizionale. Fino ad oggi, sono stati condotti diversi studi che hanno prodotto risultati eterogenei. La sensibilità della CV aumenta con le dimensioni delle lesioni. Per polipi < 6 mm, essa è circa del 48%, tra 6 e 9 mm del 70% e per polipi > 9 mm dell'85%. La variabilità dei risultati dipende probabilmente dalla qualità delle apparecchiature utilizzate. La sensibilità per i tumori risulta, invece, maggiormente omogenea, con risultati rispettivamente del 92%, 93% e 97% per le 3 classi di dimensione (2-4). Le immagini di colonscopia virtuale soffrono di un numero relativamente elevato di falsi positivi, rappresentati in gran parte da residui fecali. In questi casi, appare estremamente importante la ricerca della pulizia intestinale ed è d'aiuto lo studio contemporaneo delle immagini assiali oltre che di quelle virtuali. I falsi negativi sono legati prevalentemente alla scarsa sensibilità per le lesioni piatte. L'accuratezza diagnostica complessiva sembra paragonabile a quella della colonscopia tradizionale e superiore al clisma opaco (5), con una minore invasività rispetto a queste due indagini.

Esami radiologici di stadiazione pre-trattamento e follow-up

Rx Torace. È un esame ritenuto indispensabile nella stadiazione clinica e nella valutazione anestesiologica pre-operatoria.

Ecografia epatica (US). Essendo il fegato il principale organo "bersaglio" delle metastasi a distanza, rilevate in circa il 15-20% dei pazienti al momento della prima osservazione, l'ecografia epatica è ritenuta esame indispensabile nella stadiazione clinica pre-trattamento. Nel riconoscimento delle metastasi epatiche, l'ecografia convenzionale ha una sensibilità relativamente bassa (53-77%), ma l'utilizzo del mezzo di contrasto (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS) sembra migliorarla notevolmente. Sotto guida ecografica, è possibile anche l'esecuzione di biopsie percutanee.

Ecografia con mezzo di contrasto (CEUS). La disponibilità di mezzi di contrasto (mdc) dedicati, sempre più efficaci, permette di valutare il parenchima epatico in tutte le fasi contrastografiche: arteriosa, parenchimale, portale, tardiva. Questo ha portato ad un notevole incremento del potere diagnostico di questa metodica sia in termini di risoluzione spaziale sia, soprattutto, di caratterizzazione tessutale (discriminazione tra patologia benigna e lesione eteroformativa), riducendo sensibilmente la sua dipendenza dall'operatore (6,7). In un

recentissimo studio comparativo tra CEUS e TC multi-strato (8), la sensibilità per le metastasi da tumore del colon-retto è risultata di poco superiore per la TC (89% vs 80%), mentre la specificità di poco superiore per la CEUS (98% vs 94%).

Ecografia transrettale. Non ha valore di accertamento diagnostico di 1° livello: è importante per una stadiazione clinica pre-trattamento nei tumori del retto, ma non può essere eseguita nei tumori stenosanti. L'accuratezza diagnostica varia dal 77% al 93% per lo studio del parametro T, solo di poco inferiore alla Risonanza Magnetica (9), mentre l'accuratezza è inferiore per lo studio del parametro N (sensibilità 50%; specificità 70%). L'esame è molto utile, in presenza di tumori "precoci", per decidere la fattibilità di un intervento conservativo (escissione chirurgica transanale o asportazione endoscopica).

Ecoendoscopia (EUS). L'indagine ecoendoscopica è attualmente considerata di fondamentale importanza per la stadiazione locale del carcinoma rettale, per stratificare le neoplasie iniziali ancora suscettibili di resezione locale, da quelle più invasive, ma non avanzate (T1-2, N0) con indicazioni alla resezione chirurgica immediata e da quelle avanzate per infiltrazione del grasso perirettale e/o linfoadenopatie perilesionali o del mesoretto, che si giovano di una radiochemioterapia neoadiuvante.

L'accuratezza diagnostica dell'EUS per il parametro T varia tra l'80% ed il 95% ed è migliore di quella della TC (65-75%) e della RM (75-85%) ed è soprattutto adeguata nel riconoscimento dello stadio T2. L'accuratezza nel determinare la metastatizzazione ai linfonodi locoregionali varia tra il 70% ed il 75% ed anche in questo caso, è superiore a quella della TC (55-65%) e della RM (60-70%). Linfonodi ipoecogeni a margini netti e rotondeggianti di diametro ≥ 1 cm sono generalmente sede di metastasi, ma per dimensioni inferiori l'accuratezza diagnostica è minore.

Si deve sottolineare che l'EUS, grazie al valore predittivo positivo (PPV) nell'identificare i tumori T3/T4 (100%) ed al basso rischio di sottostadiazione (15%) rispetto alla TC (39%), è l'esame di stadiazione più efficace nella stratificazione dei pazienti per la scelta terapeutica ed è anche la strategia a miglior rapporto costo-efficacia associata alla TC nella stadiazione complessiva, rispetto a TC e RM.

Limite dell'EUS è la difficoltà di valutare i rapporti tra neoplasia primitiva e linfonodi e la fascia mesorettale. Ciò può essere limitativo nella definizione pre-operatoria dei margini di resezione, che non sono correttamente valutabili con la sola EUS.

L'EUS è anche la migliore indagine diagnostica di recidiva dopo resezione anteriore del retto per l'alta sensibilità (100%), superiore a quella della TC (82-85%). La specificità è inferiore per la difficoltà di discriminare tra flogosi e recidiva, ma in questo caso può essere migliorata mediante esecuzione dell'agoaspirato ecoguidato (10).

TC addomino-pelvica e torace. Nei tumori del grosso intestino, non ha valore di accertamento diagnostico di 1° livello, mentre è utilizzata per la stadiazione clinica pre-trattamento relativa all'estensione locoregionale (parametro T e N) e alla presenza di metastasi a distanza (parametro M). L'accuratezza della TC nella stadiazione dei tumori nella fase iniziale è controversa, mentre nelle fasi avanzate è bendocumentata. potendosi evidenziare l'ispessimento parietale l'infiltrazione delle strutture contigue e le alterazioni flogistiche pericoliche. La diffusione della TC spirale multi-strato (attualmente da 4 a 128 strati), con la velocità di esecuzione, altissima risoluzione spaziale, tessutale e temporale, ha portato sempre più all'utilizzo di questa metodica sia nella stadiazione sia nel follow-up dei tumori del indipendenza dall'operatore, colon-retto. La sua confrontabilità di esami successivi ed il costo relativamente minore rispetto ad altre metodiche rendono attualmente la TC spirale multistrato del torace e dell'addome il metodo di imaging maggiormente utilizzato negli studi clinici. Per la sensibilità diagnostica notevolmente maggiore per noduli polmonari di minime dimensioni, sempre più spesso la TC viene infatti estesa allo studio sia dell'addome sia del torace, sostituendo progressivamente l'uso dei radiogrammi tradizionali anche per questo distretto. Tale atteggiamento diagnostico (TC torace in luogo di Rx) deve essere ritenuto standard per i pazienti con carcinoma del retto candidabili a trattamento neoadiuvante, mentre in tutti gli altri casi, l'esecuzione di Rx Torace può essere sufficiente per una stadiazione basale. Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della TC nelle metastasi epatiche, essa è attualmente considerata la migliore possibile per una singola modalità diagnostica pre-operatoria e la sensibilità sembra migliorare con l'aumento del numero degli strati di detettori (11). Nella TC per lo studio del fegato, l'impiego di più fasi contrastografiche (arteriosa, portale, tardiva) ha portato ad un grande miglioramento nell'accuratezza diagnostica delle lesioni focali. Per quanto riguarda l'utilizzo della fase arteriosa nelle metastasi, è controverso l'impatto sulla sensibilità complessiva, mentre sembra verosimile l'incremento della specificità, specie per le metastasi ipervascolari (12,13).

Magnetica (RM). La RM. particolarmente l'introduzione delle nuove sequenze veloci e l'impiego dei recenti mezzi di contrasto epato-specifici, sembra avere complessivamente le stesse indicazioni e la stessa accuratezza della TC multi-strato e queste due metodiche sono attualmente considerate il gold standard per la diagnosi di lesioni focali epatiche (14). In alcuni studi comparativi, la RM sembra avere una sensibilità lievemente maggiore ed in particolare. in quello di Kim et al., in cui sono valutati comparativamente i risultati rispetto reperti chirurgici e patologici ai Particolarmente interessante risulta per la rilevazione delle metastasi. l'impiego dei contrasti superparamagnetici SPIO (Super Paramagnetic Iron Oxide) con affinità specifica per il sistema reticolo-endoteliale, in particolare per le cellule di Kupffer del fegato: queste cellule non sono presenti nel tessuto patologico delle metastasi, determinando così una diversità del segnale di risonanza (15-17). Particolarmente importante è il ruolo della RM nella stadiazione pre-operatoria delle neoplasie rettali, dove è considerata attualmente la metodica diagnostica più accurata. In una recentissima casistica (9), la RM ha ottenuto una sensibilità del 96% quando analizzata da radiologi con specifica competenza e del 77% quando analizzata da radiologi generici, con una specificità rispettivamente del 74% e 40%. La sensibilità riportata per le adenopatie è dell'85%. Il limite maggiore riportato è la difficoltà di discriminazione tra stadio T2 e T3 (18). Viene sempre sottolineata l'importanza dell'esperienza del radiologo refertatore, per ottenere risultati di valore così elevato.

PET e PET-TC. La tomografia ad emissione di positroni permette di studiare l'eventuale accumulo di precursori metabolici marcati. Viene utilizzata per identificare siti primitivi e secondari di neoplasia o per differenziare le lesioni maligne da quelle benigne. Nel carcinoma colorettale viene talora utilmente impiegata allo scopo di chiarire la natura di lesioni dubbie già evidenziate da esami di 1° livello, come la TC, oppure quando, soprattutto in corso di *follow-up*, si osserva

un incremento di un marcatore oncologico, in assenza di localizzazioni documentate dai più convenzionali esami diagnostici.

Direzioni future

Imaging funzionale. Sia la TC multistrato sia la RM offrono attualmente software con la possibilità di effettuare indagini che, oltre al dettaglio anatomico, forniscono importanti informazioni sulla vitalità dei tessuti patologici, principalmente in termini di studio del micro-circolo tumorale. Si tratta degli esami detti di "perfusione" (perfusion CT) e "diffusione" (Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI). Queste possibilità, ancora non utilizzate su grande scala in senso routinario in campo clinico ed ancora in fase valutativa, sono comunque oggetto di numerose comunicazioni scientifiche e sembrano presentare interessantissime prospettive riguardo alla valutazione della risposta delle lesioni tumorali alla terapia, in particolare rispetto ai nuovi farmaci chemioterapici ed anti-angiogenici. Tra i tumori più studiati, figura appunto quello del colon-retto (19-24).

Computer Assisted Diagnosis, CAD. Sono sistemi di diagnosi assistita; si tratta di software "intelligenti", che hanno la capacità di identificare le lesioni tumorali e di presentarle al radiologo per la valutazione definitiva (polipi e tumori nella CV, lesioni epatiche). Il ruolo del CAD, al momento, è quello di agire quale secondo osservatore, al fine di ridurre gli errori di percezione, sempre insiti nella metodica, dal momento che l'enorme numero di immagini da analizzare (fino a oltre 1.000 per paziente) rende il lavoro del radiologo estenuante (25).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Rex DK, Petrini JL, Baron TH. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2006; 63(4):S16-S28
- 2. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med 2005; 142:635-650*
- 3. Mang T, Graser A, Schima W, Maier A. CT colonography: techniques, indications, findings. *Eur J Radiol* 2007; 61:388-399

- 4. Dachman AH, Lefere P, Gryspeerdt S, Morin M. CT Colonography: Visualization Methods, Interpretation, and Pitfalls. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(2):347-359
- 5. Kim DK, Pickhardt PJ, Taylor AJ et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med 2007*; 357:1403-1412
- 6. Konopke R, Kersting S, Saeger HD, Bunk A. Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound-comparison to intraoperative findings. *Ultraschall Med* 2005: 26:107-113
- 7. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007: 62:302-307
- 8. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol* 2009; 69(2):308-13
- 9. Rafaelson SR, Soerensen T, Jakobsen A et al. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. Scand J Gastroenterol 2008: 43(4):440-6
- 10. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol 2006; 3:36*
- 11. Weg N, Scheer MR, Gabor MP. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation. *Radiology* 1998: 209:417-426
- 12. Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, Atri M. Helical CT of the liver: value of an early hepatic arterial phase. *Radiology 1995; 197:357-363*
- 13. Oliver III JH, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology 1996;* 201:1-14
- 14. Rappaport ED, Loft A. Liver metastases from colorectal cancer: imaging with superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MR imaging, computed tomography and positron emission tomography. *Abdom Imaging* 2007; 32(5):624-34
- 15. Kim YK, Ko SW, Hwang SB et al. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006; 16(6):1337-45
- 16. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC et al. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995; 196:471-478

- 17. Ward J, Guthrie JA, Wilson D et al. Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR imaging-comparison of optimized sequences. *Radiology* 2003: 228:709-718
- 18. Tytherleigh MG, Ng VV, Pittathankal AA et al. Preoperative staging of Rectal Cancer by Magnetic Resonance Imaging remains an imprecise tool. *ANZ J Surg* 2008: 78(3):194-198
- 19. Goh V, Halligan S, Gharpuray A et al. Quantitative assessment of colorectal cancer tumor vascular parameters by using perfusion CT: influence of tumor region of interest. *Radiology* 2008; 247(3):726-32
- 20. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76:220-231
- 21. Goh V, Padhani AR, Rasheed S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. *Lancet Oncol* 2007; 8:245-55
- 22. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med 2004: 10:145-147*
- 23. Zhang XM, Yu D, Zhang HL et al. 3D dynamic contrast-enhanced MRI of rectal carcinoma at 3T: Correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor markers of tumor angiogenesis. *J Magn Reson Imaging 2008 May 26; 27(6):1309-1316*
- 24. Tang JS, Choy G, Bernardo M et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of early response to tumor necrosis factor alpha in a colon carcinoma model. *Invest Radiol* 2006 Sep; 41(9):691-6
- 25. Yoshida H, Nappi J. CAD in CT colonography without and with oral contrast agents: progress and challenges. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31:267-284

7.0 TRATTAMENTO

7.1 Endoscopico

endoscopica degli adenomi L'asportazione gioca fondamentale nella diagnosi e nell'impedire la progressione della lesione precancerosa a carcinoma in stadio iniziale. Attualmente, tale procedura permette nella maggior parte dei casi di elettroresecare, attraverso le tecniche di polipectomia o mucosectomia (1.2). neoformazioni peduncolate, sessili o piatte in un unico frammento. Le neoformazioni più voluminose possono comunque essere asportate in più di un frammento, purché tutti i frammenti vengano recuperati per l'esame istopatologico. Un adenoma con cancerizzazione focale confinata entro la muscolaris mucosae (pTis) viene attualmente considerato, dal punto di vista clinico, come un adenoma con displasia di alto grado, condizione che non si configura come invasiva ed in cui non può esservi disseminazione linfatica. Invece, l'adenoma con focolajo di cancerizzazione, che infiltra la sottomucosa oltre la muscolaris mucosae (pT1), è considerato carcinoma infiltrante in stadio iniziale con potenzialità metastatiche.

La polipectomia endoscopica può esser considerata un trattamento oncologicamente sufficiente anche in caso di adenoma con focolajo di carcinoma invasivo quando all'esame istopatologico si confermino alcuni parametri anatomo-patologici favorevoli quali la completezza dell'asportazione con margine di resezione distante di almeno 1 mm dal carcinoma o per le forme sessili e non polipoidi, con infiltrazione confinata in profondità entro 1.000 micron, un grading favorevole (G1-2) e l'assenza di invasione linfatica o vascolare della sottomucosa. In questi casi, la possibilità di metastasi ai linfonodi pericolici è molto improbabile. Metastasi ai linfonodi sono possibili nel 15-30% dei casi, quando uno o più dei parametri istopatologici sono sfavorevoli (margine di resezione interessato dall'infiltrazione, scarsa differenziazione invasione vascolare e/o linfatica) ed è quindi consigliabile la resezione chirurgica con linfoadenectomia. Una recente revisione dell'argomento di Hassan et al. (2005) (3) su 38 studi (1.900 pazienti) ha quantizzato il rischio di outcome sfavorevole in questi termini:

- se il margine di sezione è positivo, il rischio di malattia residua è del 30%, di recidiva del 17%, di metastasi linfonodali del 7%, di metastasi a distanza del 9% e di mortalità dell'8%;

- se la differenziazione è scarsa, il rischio di malattia residua è del 18%, di metastasi linfonodali del 23%, di metastasi a distanza del 10%, di mortalità del 15%:
- se vi è invasione vascolare, il rischio di malattia residua è del 18%, di metastasi linfonodali del 35%, di metastasi a distanza del 5% e di mortalità del 3%.

Se si eccettua la necessità di intervenire chirurgicamente in caso di resezione incompleta, la prevalenza di metastasi linfonodali nei casi ben differenziati e senza invasione vascolare è del 7-9%. Se nessuno dei fattori di rischio considerati fosse presente, il rischio di malattia residua è 1%, di recidiva 0%, di metastasi linfonodali 5%, di metastasi a distanza 0.3% e di mortalità 0.7%.

E' perciò evidente che il trattamento da farsi dopo una polipectomia endoscopica deve esser personalizzato: infatti, oltre ai parametri summenzionati, occorre tener conto dell'età del paziente, del rischio operatorio generale e specifico cioè legato alla sede della resezione. alla disponibilità del paziente in caso di astensione chirurgica di sottoporsi ad un controllo (eco)endoscopico periodico, alla difficoltà di reperire il tratto di colon-retto sede della polipectomia se l'operatore iniziale ha omesso di annotare reperi precisi del polipo. In particolare in soggetti anziani o con rischio operatorio elevato per comorbidità, si ritiene che, anche in caso di margini di resezione dubbi o polipectomia in frammenti, se il carcinoma è ben differenziato, si possa optare per un attento follow-up endoscopico per monitorare un'eventuale recidiva locale (4). L'endoscopia ha un ulteriore ruolo terapeutico nel carcinoma avanzato complicato da occlusione, sia come preparazione ad un intervento di resezione in elezione, sia come palliazione definitiva, in caso di metastasi a distanza.

Le protesi metalliche attualmente disponibili possono essere posizionate in tutti i segmenti colici, risolvendo l'ostruzione ed evitando nell'85% dei casi una colostomia temporanea od un intervento di resezione immediata che, in corso di occlusione, è gravato da morbilità e mortalità significative. Inoltre, risolta l'occlusione, si può procedere ad una stadiazione completa con scelte terapeutiche più ragionate (eventuale chemioterapia e/o radioterapia neoadiuvante).

Nel carcinoma metastatico o non operabile, le protesi metalliche risolvono l'ostruzione e consentono una qualità di vita migliore con un netto beneficio in termini di costi e complicanze rispetto ad una colostomia definitiva, che è evitabile in più di due terzi dei casi (5).

Nei carcinomi avanzati del tratto distale, sigma e retto, la fotocoagulazione laser mantiene ancor oggi un ruolo palliativo sia nel controllo del tenesmo sia del sanguinamento, con risultati efficaci nella quasi totalità dei casi, ma anche nel trattamento disostruttivo, soprattutto nelle neoformazioni a carattere prevalentemente vegetante, evitando la colostomia immediata nel 90% dei casi, ottenendo risultati consolidati nel 65% dei casi e mantenendo la canalizzazione in tre quarti dei pazienti trattati (6).

BIBLIOGRAFIA

- Waye JD. Colonoscopic polypectomy. Diagn Ther Endosc 2000; 6:111-24
- 2. Kaltenbach T, Friedland S, Maheshwari A, Ouyang D, Rouse RV, Wren S, Soetikno R. Short- and long-term outcomes of standardized EMR of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal lesions > or = 1 cm. *Gastrointest Endosc* 2007: 65:857-65
- 3. Hassan C, Zullo A, Risio M et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1588-1596
- 4. Hassan C, Zullo A, Winn S, Eramo A, Tomao S, Rossini FP, Morini S. The colorectal malignant polyp: scoping a dilemma. *Dig Liver Dis* 2007; 39:92-100
- 5. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004: 99:2051-2057
- 6. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:580-5

7.2 Chirurgico

Nella presentazione della strategia chirurgica si è fatto particolare riferimento alle "Guidelines 2000 for Colon and Rectal Surgery" (1), pubblicate nel 2001 ad opera di un gruppo di esperti sponsorizzato dal National Cancer Institute ed alla revisione della letteratura più recente, in proposito.

Va considerato che tutte le raccomandazioni esposte sono di grado C o D secondo la *evidence-based clinical practice*, a meno che non sia diversamente specificato nel testo. Questo significa che le procedure consigliate si basano, al massimo, su studi randomizzati di scarsa potenza statistica, esposti cioè a un forte rischio di errore di falsa positività e falsa negatività (tipo I e tipo II) e, più comunemente, su studi clinici non randomizzati, prospettici o retrospettivi o su analisi di semplici casistiche, con risultati non sempre coerenti tra loro.

Recentemente (primavera 2008), un gruppo di esperti della Commissione Oncologica della Regione Lombardia ha prodotto una "Linea Guida terapeutica per il carcinoma del colon" ed una "Linea Guida terapeutica per il carcinoma del retto" che rappresentano un riferimento per la pratica clinica nell'ambito della Rete Oncologica Lombarda (www.progettorol.it). Ulteriori approfondimenti sullo argomento sono liberamente accessibili nell'ambito del Progetto State of the Art (www.Startoncology.net). Relativamente ai tumori del retto si è recentemente svolta a Perugia la European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2), i cui risultati saranno pubblicati a breve.

Per ciascuna sede di tumore del colon e del retto, si è voluto presentare una trattazione uniforme del volume di resezione comprensiva del livello di sezione del peduncolo vascolo-linfatico, indicativo perciò dell'estensione della linfoadenectomia standard e della lunghezza dei margini di sezione sul viscere.

Carcinoma del colon

Livello di legatura-sezione del peduncolo linfovascolare

L'estensione ideale della resezione viene definita dalla legatura e sezione del peduncolo vascolare principale e del corrispondente drenaggio linfatico.

Se il tumore è equidistante dai due peduncoli vascolari principali, entrambi dovrebbero essere sezionati all'origine. Tuttavia, va precisato che la vascolarizzazione del colon non segue un pattern

costante, come hanno dimostrato i moderni studi di anatomia radiologica.

Per il colon destro, e conseguente emicolectomia destra, occorre considerare che l'arteria ileocolica è il vaso arterioso più costante e nasce a circa 7 cm dall'origine dell'arteria mesenterica superiore (lato destro), di cui costituisce l'ultima collaterale. Da essa può originare un ramo colico superiore che, di fatto, funziona come arteria colica destra. Questa ha un'origine distinta dall'arteria mesenterica superiore solo nel 13% dei casi e più comunemente è sostituita da rami dell'arteria ileocolica o dell'arteria colica media. Nel 46% dei casi, questa si divide in due rami, uno per l'angolo colico destro e l'altro per il traverso. Quando l'arteria dell'angolo colico destro ha origine dalla mesenterica superiore (32% dei casi), manca l'arteria colica destra e viceversa

Per quanto concerne il colon traverso, e la colectomia trasversa, occorre tener presente che l'arteria colica media non è sempre un singolo vaso, ma possono esistere più arterie:

- colica media unica (46% dei casi), che si divide in un ramo per l'angolo colico destro e uno per il traverso;
- per l'angolo colico destro (32%);
- per il colon traverso (12%);
- accessoria per il colon traverso (3%);
- colica sinistra accessoria (7%); quest'ultima è importante perché si associa ad assenza (86%) od atrofia (9%) dell'arteria colica media e quindi, quando presente, è l'unica arteria afferente all'angolo splenico.

Infine, per quanto attiene al colon sinistro, e relativa emicolectomia sinistra e resezione anteriore del retto-sigma, la prima collaterale dell'arteria mesenterica inferiore è la colica sinistra, seguita dai rami sigmoidei dopo i quali l'arteria mesenterica inferiore viene denominata arteria rettale superiore. Nel 38% dei casi, l'arteria colosigmoidea ha origine dalla colica sinistra.

E' importante ricordare che la normale arteria colica sinistra può mancare.

Linfoadenectomia

Il livello della sezione del peduncolo vascolare condiziona anche il volume della linfoadenectomia che, a sua volta, ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Il volume ideale della linfoadenectomia non è unanimemente accettato e generalmente si ritiene che un campione di almeno 12 linfonodi nel pezzo operatorio sia adeguato (1,2) anche se solo il 40% delle Istituzioni americane, secondo una recente indagine, si adegua a questo standard (3). Una recente ampia revisione della letteratura (4) su 17 studi, che includeva globalmente 61.371 pazienti, ha dimostrato in 16 un incremento nella sopravvivenza nei pazienti in II stadio con l'aumento del numero di linfonodi nel pezzo operatorio e analogamente 4 studi su 6 di pazienti in III stadio riportavano un'associazione positiva. Anche se non è stato possibile definire chiaramente un valore *cut-off* del numero dei linfonodi che si associa ad una miglior sopravvivenza, (in alcuni studi, il beneficio oncologico era presente nei casi in cui il numero dei linfonodi superava 17 ed in altri 40!), emerge l'indicazione per un'ampia linfonodectomia.

Vi è un solo studio randomizzato dell'Associazione Francese per la Ricerca in Chirurgia (5) che ha paragonato, in 270 pazienti con tumori del colon sinistro, l'emicolectomia sinistra (legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine, resezione di circa 32 cm di colon, anastomosi trasversorettale) alla resezione segmentaria (legatura dell'arteria colica sinistra e delle arterie sigmoidee, resezione di circa 22 cm di colon, anastomosi colon discendente-retto superiore o sigmoidectomia) con risultati sovrapponibili nei due gruppi, in termini di sopravvivenza e frequenza di stadi II/III.

Tale studio ha peraltro un valore limitato, perché l'entità delle due resezioni è troppo simile per discriminare un'eventuale differenza tra resezioni limitate e resezioni estese.

Margini di resezione

Benché vi sia qualche divergenza di opinione, 5-10 cm di intestino su entrambi i lati del tumore costituiscono probabilmente il volume minimo, nei tumori del colon, di resezione viscerale adeguato ad asportare i linfonodi pericolici e paracolici (lungo l'arcata marginale) e ridurre le recidive anastomotiche.

Nei pazienti con due o più neoplasie coliche o con HNPCC si deve prendere in considerazione la colectomia totale con ileorettoanastomosi o la proctocolectomia.

Va precisato che l'ampiezza della resezione intestinale ed il volume della linfoadenectomia sono strettamente correlati e non è possibile definire il ruolo indipendente dell'ampiezza della resezione viscerale sulla frequenza di recidive e sulla sopravvivenza.

No-touch isolation technique

La preoccupazione che, durante la mobilizzazione del tratto colico sede del tumore, potessero staccarsi microemboli neoplastici, origine di future metastasi, ha costituito lo stimolo per la messa a punto, negli anni '60 da parte di Turnbull, della cosiddetta *no-touch isolation technique*, che consisteva nella legatura precoce dei peduncoli vascolari principali prima di qualunque manovra sul colon. Mentre un certo numero di studi ha, di fatto, confermato che la manipolazione del tumore si accompagna ad una maggior frequenza di cellule neoplastiche in circolo, fenomeno peraltro in parte prevenibile con il clampaggio precoce e simultaneo del peduncolo arterioso e venoso, tuttavia, il significato biologico di questo fenomeno non è affatto chiaro.

Di fatto, l'unico studio randomizzato su 236 pazienti non ha dimostrato alcuna significativa differenza nella sopravvivenza a 5 anni tra braccio trattato con *no-touch isolation technique* e braccio trattato con chirurgia convenzionale (6).

Chirurgia laparoscopica del colon

Sebbene la prima serie di resezioni coliche videolaparoscopiche per cancro sia stata pubblicata nel 1991, questa tecnica non è stata subito accettata dai chirurghi quale trattamento per le patologie oncologiche colorettali.

Oggi tuttavia si dispone di ampie casistiche di studi randomizzati e meta-analisi (7-9) che rendono possibili alcune conclusioni di massima.

1 Diversi studi hanno dimostrato un'equivalenza dei risultati a breve termine (10) e dei risultati a lungo termine (11) tra laparoscopia e chirurgia aperta. Una recente revisione della *Cochrane Library* (12) su 12 RCT (3.346 pazienti) ha dimostrato che non vi erano significative differenze tra chirurgia laparoscopica e chirurgia aperta per quanto concerne frequenza di ernie incisionali, reinterventi per aderenze, recidive sulla cicatrice laparotomica o metastasi ai *port-sites*. Inoltre, incidenza di recidive locali, sopravvivenza globale e libera da malattia erano sovrapponibili. I recentissimi dati (13) del COLOR RCT riportano conclusioni simili, ma più conservative in quanto la sopravvivenza a 3 anni era dell'81.8% nella resezione laparoscopica contro l'84.2% in quella aperta, un'equivalenza che non è statisticamente smentita.

- 2 Resta confermato che la chirurgia laparoscopica si accompagna ad un più precoce ritorno alla normalità dei pazienti operati anche quando confrontata con una chirurgia aperta che si associ ad un programma di ottimizzazione dell'assistenza peri-operatoria (14), anche se i benefici in termini di qualità della vita, nel breve termine, sono stati definiti minimi (15).
- 3 Va sempre considerato che i risultati degli studi comparativi tra chirurgia laparoscopica e chirurgia aperta non possono essere *tout court* estesi a tutte le neoplasie del colon, poiché molti RCT escludevano i pazienti obesi od occlusi o precedentemente operati sul colon ipsilaterale o con tumori multipli od estrinsecati od aventi sede nel colon traverso.

In ultima analisi, i dati attualmente disponibili rivelano una sostanziale equivalenza relativamente alla radicalità oncologica, alla morbilità, alle recidive locali e alla sopravvivenza globale e libera da malattia.

I limiti della chirurgia laparoscopica, da quanto emerge dalle casistiche segnalate, sono la necessità di un'adeguata esperienza laparoscopica del Centro e di un'adeguata curva di apprendimento dei Chirurghi.

Sono inoltre necessarie ulteriori analisi relative ai costi.

Carcinoma del retto

Anatomicamente, il retto comincia dove finisce il mesocolon del sigma, in corrispondenza del tratto medio della III sacrale e termina a livello della superficie superiore del pavimento pelvico.

Nell'accezione delle *Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery* (1), il retto comprende i 12 cm distali di intestino crasso fino al margine anale, misurati con rettoscopio rigido.

Il mesoretto è il tessuto cellulo-adiposo a contenuto linfovascolare, grasso e nervoso che circonda il retto, cui aderisce, iniziando a livello del promontorio sacrale ove l'arteria emorroidaria superiore si divide nei due rami rettali sinistro e destro. Il mesoretto si assottiglia progressivamente in senso caudale, in corrispondenza del III distale del retto, fin sotto la fascia di Waldeyer che ricopre i muscoli elevatori

Nonostante il retto così definito misuri circa 12 cm, un insieme di considerazioni cliniche e anatomo-chirurgiche tende a definire specificamente l'approccio chirurgico per i tumori degli ultimi 8 cm di retto.

Tali considerazioni sono:

- Il tumore in questa sede, al contrario di tutti gli altri segmenti intestinali, è ben stadiabile perché palpabile e ben raggiungibile eco-endoscopicamente. Ciò ha consentito l'attuazione di studi randomizzati per stadi di malattia ben definiti e particolarmente riguardanti l'impiego di un trattamento neoadiuvante.
- 2 Il retto medio-distale è un tratto di intestino fisso, parzialmente extrapelvico e che, quindi, si presta bene ad una radioterapia pre o post-operatoria.
- I vari tipi di trattamento chirurgico per tumori di questo distretto si debbono confrontare non solo sul piano del risultato oncologico (sopravvivenza a distanza, sopravvivenza libera da malattia e recidiva locale), ma anche su quello, importantissimo, della conservazione sfinteriale e quindi della qualità di vita, anche se i rapporti tra mantenimento o meno della funzione sfinteriale e qualità di vita sono lungi dall'esser chiari e costanti.

La problematica si pone essenzialmente per i tumori del III distale del retto, cioè i tumori che occupano gli ultimi 5 cm e sono subito sopra la giunzione (anello) anorettale.

Gli interventi conservativi per via addominale comprendono perciò, la resezione anteriore alta per tumori del retto superiore o sigma distale, la resezione anteriore per tumori del III medio, la resezione anteriore bassa per tumori del III inferiore, che non si estendono nell'ultimo centimetro distale di retto. In quest'ultimo caso, se il retto viene asportato *in toto* con sezione a livello della giunzione anorettale, si ha una resezione anteriore ultrabassa e se la resezione si estende ancora più distalmente nel canale anale, la continuità è ottenuta con un'anastomosi coloanale.

Livello di legatura-sezione del peduncolo linfovascolare prossimale Il peduncolo vascolare principale è costituito dall'arteria emorroidaria (rettale) superiore che va legata alla sua origine dopo l'emissione della colica sinistra e delle arterie sigmoidee.

Una recente revisione sistematica della letteratura (16) ha analizzato se il livello della legatura dell'arteria emorroidaria (rettale) superiore, "alta", in corrispondenza dell'origine dell'arteria mesenterica inferiore o "bassa", subito dopo l'emissione della colica sinistra e/o delle arterie sigmoidee, potesse avere un'importanza oncologica o compromettere l'innervazione e la vascolarizzazione del moncone prossimale con conseguenze sulla tenuta dell'anastomosi. L'analisi ha concluso che la

legatura alta compromette la perfusione e la vascolarizzazione del moncone prossimale ed è oncologicamente ininfluente. Pertanto la legatura "bassa", che è meno invasiva, è preferibile. Si rende però spesso necessaria la legatura alta per una mobilizzazione *tension-free* del colon sino al piccolo bacino.

Linfoadenectomia

Il drenaggio linfatico del retto superiore è longitudinale lungo il peduncolo vascolare, quello del retto inferiore è longitudinalecraniale, ma anche laterale ai linfonodi iliaci, ipogastrici, sacrali, inguinali e lungo i vasi emorroidali medi ed i legamenti laterali.

La chirurgia standard che comporta la legatura dei rami dell'arteria mesenterica inferiore a valle dei rami colosigmoidei consegue un buon controllo del distretto linfonodale longitudinale-craniale ed è noto che un'ulteriore estensione craniale non è oncologicamente utile.

La dissezione linfonodale laterale rimane un argomento estremamente controverso

Un'ottima, recente ed ampia revisione di tutta la letteratura (17) su circa 3.000 pazienti fornisce le seguenti informazioni:

- l'incidenza di N+ laterali nei pazienti sottoposti a dissezione laterale è pari a 14.6 % ed è numericamente rilevante solo nel retto inferiore (16.7%):
- la frequenza di recidive locali è del 26.1% a 5 anni;
- la sopravvivenza pari a 39.8% a 5 anni.

Nel mondo occidentale si tende a considerare l'interessamento dei linfonodi laterali come diffusione metastatica a distanza (nel TNM sono classificati M1), ma la Società Giapponese per i tumori colorettali (18) considera tali linfonodi come distretto loco-regionale e cita sopravvivenze del 25-80% in studi selezionati di pazienti N+trattati con dissezione laterale allargata.

Poiché l'intervento di dissezione laterale allargata si associa ad una morbilità peri-operatoria più elevata e a sequele urogenitali importanti, anche gli autori giapponesi limitano la dissezione laterale ai tumori del retto sottoperitoneali T3/4.

Nel mondo occidentale si tende a considerare la dissezione linfonodale laterale superata dall'impiego della RT pre-operatoria. Una recente pubblicazione della *Cochrane Library* (19) ha confrontato la semplice chirurgia a chirurgia preceduta da RT (19 RCT) e la RT pre-operatoria verso chemio-RT pre-operatoria (9 RCT). I risultati di questa meta-analisi dimostrano che la RT si associa ad un modesto

miglioramento della sopravvivenza (~2%) e ad una diminuzione delle recidive locali e che la riduzione delle recidive locali è ulteriormente potenziata dal trattamento combinato. Una dissezione laterale non aggiunge alcun beneficio se il paziente riceve un trattamento di RT pre-operatoria (20).

Margine di resezione

Il margine di resezione importante è quello distale, perché sono i rapporti con lo sfintere che condizionano l'esecuzione di un intervento conservativo o demolitivo. Attualmente, si ritiene adeguato un margine di resezione prossimale di almeno 5 cm ed uno distale di almeno 1 cm

I criteri di scelta tra interventi conservativi e demolitivi dello sfintere riposano su dati anatomo-patologici e clinici ben assodati:

- 1 propagazione microscopica distale intramurale: è limitata entro 2 cm dal bordo distale del tumore in oltre il 95% dei casi. Se la propagazione distale supera 1.5 cm, ciò avviene in tumori poco differenziati, a prognosi pessima indipendentemente dall'ampiezza del margine di sezione che si vuole mantenere;
- 2 rapporto tra ampiezza del margine di sezione, recidive locali e sopravvivenza. Se si mantiene un margine distale < 1 cm, aumenta la frequenza di recidive locali, ma ciò non condiziona la sopravvivenza. Negli ultimi 15 anni, però, l'impiego crescente di radiochemioterapia pre-operatoria nei carcinomi del retto basso localmente avanzati ha ridotto significativamente il numero di interventi chirurgici demolitivi, senza incremento del rischio di recidiva locale;
- 3 diffusione nel mesoretto. La diffusione nel mesoretto costituisce un importante fattore prognostico negativo, specialmente quando è > 2 cm. Nei tratti distali del retto, dove lo spessore del mesoretto è ampiamente < 2 cm anche diffusioni di minore spessore possono comportare un significato prognostico sfavorevole. Pertanto, la diffusione mesorettale deve essere rapportata, ai fini prognostici, con lo spessore del mesoretto nella sede interessata dalla neoplasia;
- 4 linfonodi nel mesoretto. In corrispondenza del III distale del retto, il mesoretto è particolarmente povero di linfonodi, contenendone in media uno solo.

Escissione totale del mesoretto (TME)

L'aspetto controverso non concerne la necessità di asportare il mesoretto, procedura che va sempre eseguita, perché la diffusione neoplastica nel mesoretto (pT3) rappresenta un importante indicatore di gravità della malattia. L'infiltrazione radiale marginale costituisce un fattore prognostico negativo indipendente di sopravvivenza (oltre che di recidiva) ed un interessamento del margine circonferenziale dopo TME è indicativo di malattia avanzata, non di chirurgia inadeguata.

Il contenzioso concerne il reale ruolo terapeutico della procedura a cui le *Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery* (1) attribuiscono un livello di evidenza III ed un grado di raccomandazione C affermando testualmente che la TME "resterà una procedura controversa finché l'evidenza scientifica di studi randomizzati non dimostrerà un vantaggio".

I risultati a favore della TME provengono da studi prospettici su larga scala, ove Unità di Chirurgia colorettale dedicate, che hanno centralizzato il trattamento chirurgico dei pazienti con carcinomi del retto, hanno riportato un miglioramento dell'*outcome* oncologico dopo l'adozione di tale tecnica (21).

Ad un reale ruolo terapeutico della TME, si contrappone l'esperienza di molti Autori che hanno continuato a riportare elevata frequenza (> 10%) di recidive locali nonostante l'adozione della TME e la vasta esperienza dell'Università di Heidelberg e di Sydney dimostra che il miglioramento nel tempo dei risultati della chirurgia rettale non corrisponde all'introduzione della TME. Infine, la recente esperienza del *Dutch Colorectal Cancer Group* (22,23) ha dimostrato, con uno studio randomizzato, che l'aggiunta della RT alla TME riduce a circa metà l'incidenza di recidive locali, ridimensionando così il ruolo terapeutico della sola TME.

Attualmente, si ritiene che l'escissione del mesoretto possa essere parziale, limitata a pochi cm caudalmente per i tumori del retto superiore e totale nei tumori del retto medio e distale.

Resezione anteriore, amputazione per via addomino-perineale, resezioni inter-sfinteriche

Sulla base di queste acquisizioni, la chirurgia radicale del retto extraperitoneale deve attuare, ove possibile, una resezione con conservazione dello sfintere con una sezione distale che cada in

tessuto sano (resezione anteriore bassa, ultrabassa, con anastomosi coloanale).

Se lo sfintere è compromesso per infiltrazione neoplastica o la sua integrità anatomo-funzionale è ridotta per la necessità di mantenere un margine di sicurezza dal bordo distale del tumore di 1-2 cm, va eseguito un intervento demolitivo secondo Miles (ossia con asportazione ano-rettale).

In tempi recenti, l'intervento di amputazione del retto per via addomino-perineale è stato severamente criticato perché la sua esecuzione su piani non anatomici comporterebbe un alto rischio di recidiva locale. Va peraltro osservato che una recentissima ed ampia revisione della letteratura (24), che ha confrontato resezioni conservative del retto (resezioni anteriori) ad interventi demolitivi (amputazioni del retto per via addomino-perineale), non solo non ha convalidato queste accuse, ma ha chiaramente dimostrato come l'intervento di amputazione per via addomino-perineale venga eseguito in pazienti portatori di tumori con fattori prognostici sfavorevoli (tumori localmente più avanzati, poco differenziati, con metastasi linfonodali, di maggiori dimensioni, più frequentemente in soggetti di sesso maschile od obesi).

Nel tentativo di preservare la funzionalità sfinteriale, alcuni autori hanno proposto per tumori il cui limite inferiore si posizioni a 0.5-3 cm dalla linea dentata, una resezione inter-sfinterica. Si tratta di accedere al piano inter-sfinterico mediante un'incisione lungo la linea dentata (0,5 cm al di sotto) e quindi dissecare *in toto* od in parte lo sfintere interno a seconda che tale piano venga raggiunto immediatamente od un poco più cranialmente a seguito di una breve mucosectomia.

Secondo una recente revisione di 21 studi (612 pazienti di 13 unità chirurgiche), la percentuale di recidive locali era di 9.5% (*range* 0-31%) con una sopravvivenza media a 5 anni di 81.5% (25).

I risultati funzionali sono tuttora oggetto di discussione perché una sintomatologia di urgenza defecatoria è presente nel 58.8% dei pazienti ed episodi di incontinenza diurna e notturna sono riportati rispettivamente nel 15-41% e nel 20-76% dei casi (25). Inoltre, l'impiego della chemioradioterapia se offre dei benefici in termini oncologici, tuttavia incide negativamente sulla funzionalità sfinteriale e ciò indica che è necessaria un'accurata selezione dei pazienti per conseguire risultati accettabili sul piano oncologico e su quello funzionale.

Uno dei problemi attuali nella programmazione terapeutica del carcinoma rettale è infatti proprio l'accurata selezione dei pazienti per evitare una RT pre-operatoria, qualora non sia necessaria, proprio in considerazione del possibile danno funzionale sfinteriale nei pazienti con anastomosi molto basse.

Chirurgia laparoscopica del retto

Gli unici dati disponibili sull'*outcome* oncologico concernono i risultati a 3 anni di RCT progettati per tumori del colon e del retto insieme

In generale, finora risulta un'equivalenza delle due procedure in termini oncologici, però, come anche osservato nella recente metaanalisi della *Cochrane Library* (26), per quanto concerne il retto, i dati sugli esiti oncologici non sono ancora maturi.

Una recente meta-analisi (27) ha preso in considerazione 21 studi (2.071 pazienti) ed ha riportato, come atteso, un beneficio nella rapidità di ripresa della funzionalità intestinale e della durata della degenza ospedaliera di 1-2 giorni, senza differenza nell'incidenza di complicanze precoci e tardive.

E' però motivo di preoccupazione che uno studio randomizzato (28) abbia segnalato come la disfunzione sessuale maschile fosse significativamente maggiore nei pazienti trattati con resezione laparoscopica a confronto con la chirurgia aperta (47% vs 5%) e che nel RCT CLASICC (29) i pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica avessero un'incidenza doppia (12% vs 6%) di margine distale infiltrato da neoplasia, anche se questo non si traduceva in un maggior rischio di recidiva locale.

È necessario pertanto, per quanto riguarda il retto, attendere i risultati degli studi randomizzati in corso prima di proporre un confronto statisticamente significativo tra la tecnica "open" e la tecnica "mini invasiva laparoscopica". Allo stato attuale, sembrerebbe che la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia e l'incidenza di recidive locali siano analoghe con un trend forse favorevole per la chirurgia mini-invasiva, in particolare per i tumori precoci Dukes'A (29).

Anche con una ragionevole esperienza laparoscopica, la possibilità di conversione a chirurgia aperta può superare il 20% pur trattandosi di pazienti e neoplasie selezionate favorevolmente dal punto di vista chirurgico (30,31).

Situazioni cliniche particolari

uT0

Il trattamento di carcinomi rettali non più apprezzabili all'esame clinico e strumentale (uT0) è diventata una realtà dopo trattamento neoadiuvante con chemioradioterapia (32% circa dei casi).

L'indicazione alla terapia chirurgica è problematica soprattutto quando l'asportazione della lesione originaria dovrebbe comportare un intervento demolitivo dello sfintere. La scelta di procedere con l'intervento programmato inizialmente, prescindendo dal tipo di risposta ottenuto oppure con un intervento conservativo (che può rischiare di essere R1) visto che il tumore non è più apprezzabile od ancora di adottare una politica di attesa deve essere discussa apertamente con il paziente.

Innanzitutto, va segnalato (32) che solo il 25% delle remissioni complete cliniche e strumentali (cCR) sono tali all'esame istologico e che inoltre metastasi linfonodali o depositi neoplastici nel mesoretto sono mediamente presenti nel 6.6% dei casi yT0. L'esperienza della letteratura sull'esito di un approccio di semplice periodica osservazione è scarsissimo, ma Habr-Gama et al. (33) su 260 pazienti hanno riportato solo il 4.2% di recidiva locale.

Una politica di compromesso è pertanto quella adottata in taluni centri americani, in cui ogni decisione è posposta ad un'exeresi/macrobiopsia della sede originale di malattia e quindi ad un accertamento istologico del parametro T.

Tale procedura peraltro non è scevra da rischi perché all'asportazione di un grosso spicchio di tessuto che interessi a tutto spessore la parete rettale pesantemente irradiata può residuare un'ulcerazione sintomatica che stenta a guarire e può, nei casi più gravi, richiedere una colostomia a fini palliativi.

Early rectal cancer

Questi tumori, quando sono di piccole dimensioni, ≤ 3-4 cm, (pari o meno di un terzo della circonferenza rettale) ampiamente mobili, esofitici e situati nel III medio-distale del retto, possono essere trattati con exeresi locali: escissione con tecnica transanale "a paracadute" o con *Transanal Endoscopic Microsurgery* (TEM) oppure con tecnica solo endoscopica (polipectomia, dissezione sottomucosa).

La critica più importante a tale approccio è che esso non considera la presenza di metastasi linfonodali, che nel T1 del III distale del retto

sarebbero presenti nel 22-34% dei casi (dati del *Memorial Sloan Kettering* e della *Mayo Clinic*, rispettivamente).

Un'estesa revisione del *National Cancer Database* (34) ha dimostrato che le recidive locali a 5 anni dopo exeresi locale erano rispettivamente del 12.5% nel T1 e del 22.1% nel T2 (significativamente maggiori rispetto alla chirurgia standard: 6.9% e 15.1% rispettivamente) e la sopravvivenza nel T2 (ma non nel T1) significativamente più ridotta (67.6% vs 76.5%).

Analogamente, aggregando 54 pubblicazioni che hanno analizzato le recidive locali dopo TEM (35) risultano percentuali piuttosto alte di recidive: 6%, 12%, 20% nel T1, T2, T3, rispettivamente.

In questi casi, le recidive sono spesso localmente avanzate e la chirurgia di salvataggio richiede talora un'estesa dissezione pelvica con resezione in blocco degli organi adiacenti, con sopravvivenza malattia-specifica a 5 anni di circa il 50%.

Dai dati cumulativamente disponibili in letteratura si evince che:

- 1 non vi è alcun paziente a rischio di recidiva zero o quasi con l'escissione locale:
- 2 il successo terapeutico dipende da una stringente selezione dei pazienti idonei;
- 3 il ruolo terapeutico della radiochemioterapia adiuvante non è ancora totalmente definito.

Resezioni in blocco di tumori adesi a strutture/organi attigui

Se durante la laparotomia si scopre che il tumore è adeso o infiltra le strutture circostanti, la cui resezione può esser effettuata in modo radicale, occorre allargare, se possibile, il volume della resezione.

Va considerato che solo una frazione (circa 50%) delle aderenze tra tumore ed organi adiacenti è di tipo neoplastico (pT4), mentre molte sono solo di tipo infiammatorio (pT3). Non è spesso possibile discriminare tra i due tipi di infiltrazione ed in genere non è proponibile un accertamento bioptico, pena la perforazione del viscere ed eventuale disseminazione neoplastica. La procedura consigliata è pertanto quella dell'asportazione in blocco del colon-retto e della struttura adiacente, evitando di discontinuare le strutture adese.

La sopravvivenza finale dipende dal tipo di infiltrazione (pT3 vs pT4) e soprattutto dallo stato linfonodale (36).

Ovariectomia

L'indicazione all'ovariectomia, procedura di per sé molto semplice, può trovare indicazione, oltre che se un ovaio è morfologicamente alterato od adeso al tumore, sulla presunzione dell'esistenza di metastasi occulte (fino al 17% nello stadio III), di possibili localizzazioni future di malattia e di rischio di sviluppo di una neoplasia ovarica primitiva, la cui incidenza è fino a 5 volte superiore nelle donne con neoplasia colorettale. Due studi comparativi retrospettivi non hanno riportato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza tra pazienti ovariectomizzate o non (37,38). Pertanto, attualmente, la ragione principale per eseguire un'ovariectomia di principio è l'abolizione del rischio di una neoplasia ovarica primitiva, soprattutto in donne in post-menopausa o in quelle in cui vi sia un ragionevole sospetto di familiarità neoplastica.

Lavaggio intestinale

Una serie di studi ha dimostrato che vi sono cellule neoplastiche vitali nel lume del colon e del retto alla fine della resezione e/o del tempo anastomotico

Il lavaggio intestinale con diverse soluzioni, dalla fisiologica a quella contenente iodio, ha la capacità di ridurre drasticamente il numero di cellule vitali, anche se nessun studio ha finora documentato che tale pratica si rifletta in una riduzione delle recidive locali.

Procedure in urgenza

Un tumore colorettale che evolve verso un quadro clinico acuto di occlusione intestinale, di perforazione o di emorragia richiede un provvedimento chirurgico d'urgenza.

I principi di radicalità oncologica permangono invariati, ma possono essere le condizioni del paziente ad esigere soluzioni più limitate o in più tempi. Mentre, talora, il quadro emorragico, specie se distale, può essere temporaneamente tamponato con provvedimenti endoscopici e la chirurgia posposta in un regime di semi-elezione, la perforazione può essere trattata solo chirurgicamente.

La rottura/perforazione del tumore, non quella diastasica a monte del tumore, rappresenta un fattore prognostico negativo per il rischio di disseminazione peritoneale ed esige un trattamento adiuvante post-chirurgico.

Più articolato è l'approccio nel paziente con occlusione del grosso intestino, perché la disponibilità di un trattamento endoscopico

mediante il posizionamento di *stent* può risolvere l'urgenza chirurgica e consentire una successiva terapia più ragionata in condizioni di semi-elezione

Uno studio recente (39) ha confrontato l'outcome di pazienti con occlusione del colon sinistro sottoposti a chirurgia resettiva d'emblée o a semplice deviazione e chirurgia resettiva in secondo tempo. I pazienti resecati subito avevano una maggior incidenza di fistole anastomotiche ed una tendenza a maggior morbilità post-operatoria. Anche la sopravvivenza a lungo termine era tendenzialmente inferiore nonostante questo gruppo di pazienti fosse stato in qualche modo selezionato favorevolmente.

Tumori con metastasi a distanza alla presentazione clinica

Una neoplasia colorettale può presentarsi con metastasi a distanza all'esordio clinico o alla laparotomia.

Il corretto comportamento terapeutico non è dettato da studi controllati, che non esistono, ma dalla conoscenza della storia naturale della malattia e delle reali possibilità dell'attuale terapia oncologica. Se la diagnosi di malattia avanzata (ad esempio: metastasi epatiche multiple, carcinosi peritoneale) è posta prima della laparotomia, occorre valutare se vi è una sintomatologia intestinale (alterata canalizzazione, compressione / infiltrazione di organi cavi, sanguinamento ecc.) che esige una palliazione e se vi è anche un'eventuale alternativa endoscopica all'esplorazione chirurgica. Invece, se la diffusione della malattia è diagnosticata in corso di laparotomia, una palliazione di tipo chirurgico appare il provvedimento più naturale nel paziente sintomatico.

Diversa è la situazione in pazienti più o meno asintomatici: partendo dal detto che "è difficile far star meglio, chi sta abbastanza bene", l'effetto di una palliazione anticipata per prevenire una complicanza che non si è nemmeno sicuri se avverrà o se il paziente soccomberà prima, è quanto meno poco prevedibile.

Una recente meta-analisi (40) ha dimostrato che nei pazienti asintomatici con metastasi epatiche la resezione intestinale porta a minimi benefici palliativi, si accompagna a complicanze e mortalità significative e può ritardare l'inizio di un trattamento chemioterapico. Perciò, in occasione di una diagnosi laparotomica, una palliazione "anticipata" può essere concessa solo se comporta rischi minimi (resezione limitata, *bypass*) e non inficia la qualità della vita (ad esempio: allestimento di una colostomia in previsione di una futura occlusione).

Oltre ad una buona conoscenza della malattia di base, che consente di formulare una prognosi sulla durata di sopravvivenza del paziente ed una previsione della causa dominante dell'*exitus*, ad esempio l'insufficienza d'organo per compromissione epatica o polmonare, un aspetto importante da considerare è la necessità di un trattamento chemioterapico tempestivo.

In presenza di una possibile/incipiente complicanza legata al tumore, l'eventuale concomitanza di una depressione midollare iatrogena potrebbe amplificare la gravità dell'evento ed orientare verso una chirurgia riduttiva o palliativa anticipata.

Recentemente, Eisenberger et al. (41) hanno rivisto 10 anni di letteratura sull'argomento e hanno concluso che "la resezione di un tumore asintomatico primario era frequentemente associata con una sopravvivenza prolungata"; tuttavia, poiché anche in questa ottima revisione tutti gli studi disponibili sono retrospettivi, non è dato sapere con certezza se i pazienti resecati o no fossero prognosticamente paragonabili ed è presumibile che la chirurgia resettiva sia stata risparmiata ai pazienti più compromessi. Infatti, anche negli studi in cui appariva un vantaggio nella sopravvivenza con chirurgia immediata, l'analisi multivariata faceva emergere altri fattori - ad esempio l'effettuazione di un trattamento oncologico (42) e la sua efficacia (43) - quali determinanti prognostici. Nell'ambito dei pazienti resecati, infatti, la sopravvivenza era di 4.2 mesi in presenza di metastasi epatiche che interessavano più del 50% dell'organo contro il 14.4% se l'interessamento era minore (44).

Nella Tabella seguente, è illustrato un ragionevole approccio al problema, come suggerito da Cohen (45).

Sede T primitivo	Sintomi enterici	Entità di M	Chirurgia del T
Colon	nessuno	minima	sì
Colon	nessuno	estesa	no
Colon	sì	qualunque	sì
Retto-sigma	qualunque	minima	sì
Retto-sigma	no	estesa	no
Retto	no	minima	no
Retto	sì	minima	sì: Miles o RT
Retto	sì	estesa	colostomia/endoprotesi

Recidiva locale nei tumori del retto

L'indicazione al trattamento chirurgico di una recidiva pelvica di carcinoma rettale già operato è assai complessa ed i fattori da prendere in considerazione sono notevoli: innanzitutto, occorre una stadiazione accurata con TC e RM per escludere i pazienti che hanno metastasi a distanza e per definire quali e quante pareti pelviche siano interessate dalla malattia. Maggiore è il numero di pareti infiltrate (quelle pelviche laterali contano di più di quelle anteriori e posteriori) e minori sono le possibilità di radicalità chirurgica. Occorre poi bilanciare il rischio operatorio di un intervento di chirurgia maggiore con la possibilità non trascurabile di una demolizione senza garanzie di radicalità e con i postumi di un intervento che può compromettere anche la funzionalità genito-urinaria. Alcuni autori considerano che la presenza di edema da compressione venosa dell'arto inferiore, la siano controindicazioni sciatalgia l'idroureteronefrosi intervento con finalità curative.

La letteratura offre poche certezze, poiché spesso non è dato di capire come e quanto sia stata selezionata la popolazione di pazienti trattati e se i successi di interventi altamente demolitivi anche sulle strutture ossee (tipo resezioni addomino-sacrali-pelviche di Wanebo) siano merito dell'intervento o di situazioni particolarmente favorevoli che hanno portato a resezioni estese di recidive relativamente piccole o slow-growing.

Secondo l'esperienza dell'Istituto Tumori di Milano (46) e la recente letteratura (47), la resecabilità è quasi del 50% ed i risultati migliori si ottengono quando si reinterviene dopo una pregressa resezione anteriore con un intervento tipo Miles o Hartmann o *exenteratio*, per una recidiva "anastomotica" (che a volte è un secondo primitivo), diagnosticata in fase pre-sintomatica durante il *follow- up* e, secondo alcuni studi, quando il paziente è di sesso femminile ed il CEA nei limiti della normalità. L'impossibilità ad eseguire un controllo periodico endoscopico o ecoendoscopico (nel maschio) dopo una Miles fa sì che soprattutto nei maschi, le recidive situate nel "letto" del retto precedentemente asportato siano mal localizzate e mal resecabili.

Il fattore prognostico di gran lunga più importante è il tipo di resezione: con intervento R0 si ottiene una sopravvivenza di circa il 44% a 5 anni, ma anche con R1 è stata riportata una sopravvivenza del 38% in pazienti operati dopo radioterapia, mentre con R2 nessun paziente sopravvive a 4 anni. I fattori che si associano ad una maggior

probabilità di intervento R0 comprendono ancora: una pregressa resezione anteriore ed una recidiva peri-anastomotica, l'assenza di sintomi ed un CEA normale. I primi tre fattori sono risultati statisticamente significativi anche all'analisi multivariata.

I risultati sono indubbiamente amplificati se si fa precedere la chirurgia da un trattamento combinato di chemioterapia e radioterapia e se si possono irradiare intra-operatoriamente (IORT) le sedi residue di dubbia radicalità (48). Le recidive locali non trattabili chirurgicamente vanno avviate ad un trattamento palliativo locale: laserterapia endoscopica, posizionamento di endoprotesi e chemio o radioterapia esterna.

Carcinoma colon-retto: metastasi epatiche

Metastasi epatiche sono presenti nel 15-25% dei pazienti al momento della diagnosi di tumore colorettale ed in un ulteriore 25-50% compariranno entro 3 anni dalla resezione del tumore primitivo. In circa la metà di questi pazienti, le metastasi sono confinate al fegato come pure sono limitate al fegato nel 20% dei pazienti che muore per neoplasia colorettale.

Dal 1976, anno in cui Wilson e Adson per primi dimostrarono che la resezione di una metastasi epatica può avere un potenziale curativo, vi è stato un tale progresso nel trattamento chirurgico e nell'approccio alle metastasi epatiche, che è molto improbabile che il chirurgo colorettale possa affrontarle correttamente. L'approccio moderno al trattamento delle metastasi epatiche da neoplasia colorettale è infatti multidisciplinare e la chirurgia ha un posto ben preciso nella terapia combinata di queste lesioni.

Infatti, se il paziente è operato per la neoplasia colorettale in condizioni di elezione e dopo un adeguato *staging* oncologico, il riscontro inatteso alla laparotomia di metastasi epatiche, e quindi un intervento del chirurgo colorettale, dovrebbe essere un'evenienza sempre più rara.

L'analisi della letteratura (49) ha dimostrato l'esistenza di vari fattori che risultano all'analisi multivariata determinanti ai fini prognostici: clinici/demografici (età, sesso, stadio di T, metastasi sincrone vs metacrone, emotrasfusioni, ipotensione pre-operatoria), biologici (CEA, *labelling index*, ploidia, p53, presenza di BAX) e chirurgico/patologici (numero delle lesioni, dimensioni, presenza di malattia extraepatica, di margini di sezione infiltrati, invasione venosa portale o arteriosa epatica, assenza di una pseudocapsula, grado di

differenziazione). Sulla base di alcuni di questi sono stati costruiti anche scores predittivi.

In che misura questi fattori rappresentino un'assoluta controindicazione alla resezione è fonte di discussione, in quanto per esempio la sopravvivenza a 3 anni dopo epatectomia associata a linfonodectomia epatica completa per la presenza di adenopatie lungo il peduncolo epatico è solo il 5-19% (valore che è pur sempre migliore della sopravvivenza senza resezione). Non vi è invece sopravvivenza con metastasi all'asse celiaco.

L'orientamento attuale pertanto, così come emerge dal *consensus* di un gruppo di esperti nel 2009 (50), è quello di considerare i pazienti con fattori prognostici negativi identificabili pre-operatoriamente (> 1 fattore oncologico sfavorevole: > 4 metastasi, dimensioni > 5 cm, metastasi sincrone, Stadio Dukes' C del primitivo, marker elevati) quali candidati ad un trattamento oncologico pre-operatorio (e postoperatorio) ed eseguire una chirurgia d'emblée seguita da terapia adiuvante negli altri pazienti.

Questo approccio si basa sulle seguenti considerazioni:

- 1 la chemioterapia neoadiuvante è in grado di rendere resecabili metastasi inizialmente non resecabili (51,52);
- 2 il successo, ai limiti della significatività, di studi di chemioterapia adiuvante, sistemica od intra-arteriosa epatica (53-57);
- 3 la recentissima evidenza scientifica (58) che nei pazienti resecabili, con ≤ 4 metastasi epatiche, il trattamento pre- e post- operatorio con FOLFOX4 riduce il rischio di ripresa di malattia di circa un quarto.

Carcinoma colon-retto: metastasi polmonari

Le metastasi polmonari sono presenti come unica sede di malattia nel 10-20% dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto. Tale evenienza è più probabile per le neoplasie rettali, ma si osserva anche in alcuni casi di carcinoma del colon, specie se precedentemente resecati per metastasi epatiche. In pazienti selezionati la resezione delle metastasi polmonari può essere un'opzione ragionevole. La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione varia dal 25% al 40%. Il Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari (IRLM) (59) mostra in una casistica di 653 pazienti trattati con chirurgia radicale una sopravvivenza del 37% a 5 anni e del 22% a 10 anni, con una sopravvivenza mediana di 41 mesi (60-65). Ad un'analisi multivariata, l'intervallo libero da malattia,

maggiore o minore di 36 mesi, ed il numero di metastasi, singola o multiple, sembrano avere significato prognostico indipendente.

La resezione combinata di metastasi epatiche e polmonari rimane invece controversa e non supportata da sufficienti evidenze.

Direzioni future

Le tecniche sia della chirurgia del colon sia di quella del retto sono ormai da tempo standardizzate. Nella pratica clinica, gli sviluppi futuri saranno conseguenti da un lato ad una diagnosi più precoce grazie soprattutto ai programmi di *screening* (ormai avviati in tutte le regioni italiane), dall'altro ad un rigoroso approccio interdisciplinare che consenta di definire una strategia terapeutica alla prima osservazione del tumore, in modo che siano possibili trattamenti integrati sequenziali, dal momento che il chirurgo non può trattare "da solo" un paziente con neoplasia del grosso intestino, in particolare nel caso di un tumore del retto

a) Le grandi opportunità future nel trattamento dei tumori del colon retto dopo l'introduzione dei programmi regionali di screening (66) I programmi di screening consentono di identificare tumori in soggetti asintomatici. Si tratta di neoplasie spesso iniziali (ad esempio, polipi cancerizzati) con caratteristiche biologiche probabilmente particolari e con necessità di trattamenti anche innovativi, quali studio del linfonodo sentinella con approccio mininvasivo per identificare i polipi cancerizzati asportati endoscopicamente in modo completo, in cui limitarsi ad una semplice sorveglianza clinica oppure procedere a una radicalizzazione chirurgica.

Nell'anno 2006, in Regione Lombardia sono stati identificati con il programma di *screening* ben 721 carcinomi in soggetti asintomatici, (in 101 casi si è trattato di polipi cancerizzati, la maggior parte dei quali è stata trattata solo con polipectomia endoscopica) (67). Nella sola città di Milano (1.300.000 abitanti), per una *compliance* al test di *screening* del 40%, sono previsti 272 polipi cancerizzati ogni anno.

b) Il futuro ruolo della chirurgia nel trattamento integrato, in particolare dei tumori del retto

Nei tumori del retto "localmente avanzati" (cT2-3 cN+ cM0), è ormai documentato che la chirurgia demolitiva deve essere preceduta da un trattamento neoadiuvante di RT/CT

In studi multicentrici osservazionali, è necessario valutare le indicazioni ad una chirurgia radicale *open* verso laparoscopia o mininvasiva con componente robotica (66). Studi ulteriori sono necessari per meglio definire le modalità di trattamento nei pazienti in cui la RT/CT neoadiuvante ha consentito una remissione clinica completa (chirurgia demolitiva secondo i tradizionali criteri di radicalità oncologica verso escissione nella sede in cui era stato inizialmente osservato il tumore verso solo sorveglianza clinica) (68). Nei tumori del retto "iniziali" (polipi cancerizzati, carcinomi cT2 cN0 cM0), gli studi futuri dovranno precisare il trattamento ottimale: chirurgia demolitiva *open* verso chirurgia demolitiva mininvasiva o escissione transanale, con tecnica chirurgica "a paracadute" oppure con TEM (*Transanal Endoscopic Microsurgery*) oppure con tecnica endoscopica.

c) La qualità di vita dopo il trattamento chirurgico

I risultati del trattamento, in particolare nei tumori del retto, non devono essere valutati solo come sopravvivenza globale e come sopravvivenza libera da malattia, ma anche come qualità di vita. I chirurghi sono ormai consapevoli che, ove possibile, è necessario applicare tecniche *nerve sparing*, facendo cioè particolare attenzione alla integrità nervosa e *sphincter saving*. In futuro, sarà necessario confrontare la funzionalità della sfera uro-genitosessuale e la continenza conseguenti le differenti tecniche chirurgiche (chirurgia *open* verso chirurgia laparoscopica o chirurgia mininvasiva con "componente robotica").

d) La valutazione dei costi delle prestazioni chirurgiche

Considerate le limitate risorse economiche disponibili, è necessario approfondire l'analisi dei costi di prestazioni chirurgiche "appropriate" e di "qualità". Il rapporto costo/benefici deve considerare non solo i costi specifici del trattamento chirurgico nell'Ospedale, ma anche i costi "sociali" nel Territorio.

e) Il ruolo del chirurgo negli studi translazionali

In futuro, il chirurgo dovrebbe partecipare sempre più a studi interdisciplinari in collaborazione con i ricercatori di base per meglio valutare i fattori prognostici e auelli predittivi. grazie ad un'approfondita analisi del materiale patologico asportato chirurgicamente oppure di quello biologico prelevato dal paziente. nelle varie fasi del trattamento integrato quali lo studio del significato delle cellule tumorali circolanti (CTC), nel carcinoma del retto localmente avanzato

f) La chirurgia mini-invasiva con componente robotica

La chirurgia del retto con approccio robotico non modifica le linee essenziali della chirurgia laparoscopica. Sono stati pubblicati alcuni studi che dimostrano alcuni potenziali vantaggi della chirurgia robotica del retto, che meritano di essere meglio valutati in ulteriori studi multicentrici (69.70).

La chirurgia robotica permette trazioni costanti e delicate durante la TME, con eccellente visualizzazione delle strutture nervose e potenziale miglioramento degli esiti funzionali urinari e sessuali. Tale valutazione funzionale rappresenta quindi un aspetto importante in qualsiasi studio con un braccio robotico.

Inoltre, sono state riportate alcune evidenze relative a perdite ematiche contenute nella resezione del retto con TME ed una minore incidenza di conversioni in *open* rispetto alla laparoscopia, anche nei pazienti obesi. Conseguentemente, un numero maggiore di pazienti può beneficiare dell'approccio mini-invasivo con componente robotica (71).

g) Staff multidisciplinare nel management clinico

Negli ultimi 10 anni, l'approccio multidisciplinare al paziente con carcinoma colorettale si è reso possibile nei centri nazionali di riferimento e ha prodotto un miglioramento dei risultati oncologici e della qualità di vita. In particolare, la discussione collegiale di ogni caso clinico da parte di chirurgo, oncologo medico, radioterapista, radiologo, patologo, endoscopista, psico-oncologo e biologo rappresenta ormai il Gold Standard.

In tal modo sono stati ottimizzati i percorsi diagnostici, le sequenze terapeutiche, gli schemi di *follow-up*, il trattamento delle ricadute di malattia e le terapie di supporto.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D, National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8):583-96
- 2. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum 2004; 47:1269-1284*
- 3. Bilimoria KY, Bentren DJ, Stewart AK, Talamonti MS et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *J Natl Cancer Inst 2008*; 100:1310-1317
- 4. Chang JG, Rodriguez-Bigas MA, Skibbber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic review. *J Natl Cancer Inst 2007*; 99:433-441
- 5. Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:651-659
- Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkorst AP et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. Br J Surg 1988: 75:409-415
- Chapman AE, Levitt MD, Hewett P et al. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies. A systematic review. Ann Surg 2001: 234(5):590-606
- 8. Bonjer HJ, Hoo WC, Nelson H et al. Laparoscopically assisted versus open resection for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg 2007;* 142:298-303
- 9. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a meta-analysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 204:439-446
- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004 May 13; 350(20):2050-9
- 11. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 May 14-20; 365(9472):1718-26
- 12. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a Cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:498-504
- 13. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:44-52

- 14. King PM, Blazeby JM, Ewings P, Kennedy RH. Detailed evaluation of functional recovery following laparoscopic or open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Int J Colorect Dis* 2008: 23:795-800
- 15. Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al. Short-tem quality of life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer. A randomized trial. *JAMA* 2002; 287:321-328
- 16. Lange MM, Buunen M, Van de Velde CJH, Lange FJ. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1139-1145
- 17. Yano H, Moran BJ. The incidence of lateral pelvic side-wall nodal involvement in low rectal cancer may be similar in Japan and the West. *Br J Surg 2008*; *95*:33-49
- 18. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Guidelines for Colon and Rectal Cancer 2005. *Kanehara, Tokyo 2005*
- 19. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Systematic Review issue 1, 2009*
- 20. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y et al. Lateral node dissection vs nerve-sparing resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum 2001; 44:1274-1280*
- 21. Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Viale G, Orecchia R, Pruneri G, Andreoni B. "Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer". *J Surg Onc* 2006; 94:182-193
- 22. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345(9):638-46
- 23. Kapiteijn E, van de Velde CJH. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin N Am 2002; 82(5):995-1007*
- 24. Bozzetti F. Cancer of the rectum: outcome after abdominoperineal resection and sphincter-saving resection. In MA Hayat ed. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis, Elsevier Publ 2009
- 25. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphineteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007: 10:3-16
- 26. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R et al. Long-term results of laparoscopic colorectal resection. *The Cochrane Library 2009; issue 1(Review)*
- 27. Aziz O, Costantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 18:413-424

- 28. Quah HM, Jayne Dg, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89(12):1551-6
- 29. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MCR CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3061-3068
- 30. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol 2007*; 21:2996-2998
- 31. Thorpe H, Jayne DG, Guillou PJ, Quirke P et al. Patients factors influencing conversion from laparoscopically assisted to open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008; 94:199-205
- 32. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JIL, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum 2008*; 51:10-20
- 33. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer: correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:90-101
- 34. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer database. *Ann Surg* 2007; 245:726-733
- 35. Maslkar S, Beral DL, White TJ et al. Transanal endoscopic microsurgery: where are we now? *Dig Surg 2006; 23:12-22*
- 36. Bonfanti G, Bozzetti F, Doci R, Baticci F et al. Results of the extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. *Br J Surg 1982;* 69:305-307
- 37. Ballantyne GH, Reigel MM, Wolff BG, Ilstrup DM. Oophorectomy and colon cancer. Impact on survival. *Ann Surg 1985; 202(2):209-214*
- 38. Cutait R, Lesser ML, Enker WE. Prophylactic oophorectomy in surgery for large bowel-cancer. *Dis Colon Rectum 1983; 26(1):6-11*
- Jiang JK, Lan YT, Lin TC et al. Primary vs delayed for obstructive leftsided colorectal cancer: impact of surgery. Dis Colon Rectum 2008; 51:306-311
- 40. Scheer MGW, Sloots CEJ, van der Wilt GJ, Ruers TJM. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008; 19:1829-1835
- 41. Eisenberger A, Whelan RL, Neugut AI. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:559-568
- 42. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg 2000;* 135:530-534 (discussion 534-5)

- 43. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:954-960
- 44. Liu SK, Church JM, Lavery IC, Fazio VW. Operation in patients with incurable colon cancer-is it worthwhile? *Dis Colon Rectum 1997;* 40:11-14
- 45. Cohen AM. What is the best treatment for colorectal cancer stage IV? *Annals Surgical Oncology 2005; 12(8):581-582*
- 46. Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C et al. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum 1997: 40:1421-1424*
- 47. Wiig J, Larsen SG, Dueland S, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for local recurrence of rectal and rectosigmoid cancer. Prognostic factors with regard to survival and further local recurrence. *Colorectal Dis* 2008; 10:48-57
- 48. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, van den Brule AJ, van den Berg HA, Rutten HJ. Radical resection after IORT containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients for lacally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1937-47
- 49. Bozzetti F, Bignami P, Baratti D. Surgical strategies in colorectal cancer metastatic to liver. *Tumori 2001; 86:1-7*
- 50. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al, on behalf of 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 Jan 19*; (Epub ahead of print)
- 51. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. Eur J Cancer 2007; 43:2037-2045
- 52. Van Cutsem E, Nordlnger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006: 42:2212-2221
- 53. Lorenz M, Muller HH, Schramm H et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases from colorectal cancer. German Cooperative Group on Liver Metastases. *Ann Surg 1998*; 228:756-762
- 54. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med 1999*; 341:2039-2048
- 55. Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal cancer to the liver: surgical resection of

- hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20:1499-1505
- 56. Mitry E, Fields A, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer. A meta-analysis of two randomised clinical trials. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24:152s
- 57. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomised trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 TRIAL J Clin Oncol 2006: 24:4976-4982
- 58. Nordlinger B, Sarbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for respectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised clinical trial. *Lancet* 2008: 371:1007-1016
- 59. IRLM. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:37-49*
- 60. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol 1996*; 14:2047-2053
- 61. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992: 53:780-785
- 62. Oophorectomy and colon cancer. Impact on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:867-874*
- 63. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg 2003*; 126:732-739
- 64. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007-1013
- 65. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg 2004*; 91:1066-1071
- 66. G.I.S.Co.R. "Sorveglianza Endoscopica vs Chirurgia di radicalizzazione nei polipi cancerizzati del colon-retto dopo polipectomia endoscopica completa (SEC-GISCOR)"- "Valore predittivo del Sentinel Node nei tumori del colon iniziali (SN-GISCOR)" "Trattamento endoscopico chirurgico nei tumori del retto". www.giscor.it
- 67. Regione Lombardia Sanità. I programmi di screening del carcinoma colon rettale in Regione Lombardia. *Attività e risultati biennio 2005-2006. Dic 2007*

- 68. Valentini V. Retrostadiazione preoperatoria dei tumori del retto extraperitoneale T3. INTE.R.A.C.T.- L.E.A.D.E.R. Trial 2006
- 69. Cadiere GB, Himpens J, Germay O et al. Feasibility of robotic laparoscopic surgery: 146 cases. *World J Surg 2001; 25:1467-77*
- 70. D'Annibale A, Morpurgo E, Fiscon V et al. Robotic and laparoscopic surgery for treatment of colorectal diseases. *Dis Colon Rectum 2004*; 47:2162-8
- 71. Luca F, Cenciarelli S, Biffi R et al. "Full robotic left colon and rectal cancer resection: technique and early outcome". *Ann Surg Oncol 2009*; 16(5):1274-8

7.3 Radiante

Il cancro del retto differisce dal cancro del colon per la maggiore propensione a recidivare localmente dopo exeresi chirurgica anche se apparentemente radicale. Le principali motivazioni di tale evenienza sono rappresentate dalla mancanza, in una larga parte del retto, del rivestimento sieroso, dalla ricca rete vascolare e linfatica presente nel tessuto adiposo immediatamente a contatto con la parete rettale e dalla stretta prossimità con il sacro, che rappresenta un confine invalicabile da parte del chirurgo, limitando l'estensione delle exeresi. La recidiva locale dopo exeresi chirurgica si manifesta nella gran parte dei casi nei tessuti presacrali e origina dai residui microscopici rimasti nelle vie linfatiche, nei capillari o nelle guaine perineurali del tessuto adiposo perirettale, non asportato durante l'intervento; la stretta contiguità con il sacro rende assai problematica una chirurgia di salvataggio e la stessa diagnosi è spesso tardiva, perché la recidiva neoplastica si sviluppa dentro il tessuto cicatriziale ed è da questo difficilmente differenziabile con le indagini di imaging, compresa la RM. La recidiva locale da cancro del retto può rappresentare la sola modalità di ricaduta della malattia ed essendo difficilmente controllabile può condurre a morte il paziente con un'evoluzione relativamente lunga, caratterizzata da grave sintomatologia dolorosa e da deficit funzionali progressivi della funzione evacuativa e minzionale.

Per questi motivi, pur rimanendo la chirurgia la terapia curativa primaria, a partire dagli anni '90, la radioterapia è divenuta una componente standard dell'approccio terapeutico complessivo nel cancro del retto, come trattamento adiuvante alla chirurgia con l'obiettivo principale di evitare la comparsa della recidiva locale. Le modalità di impiego e le stesse indicazioni della radioterapia adiuvante nel cancro del retto hanno tuttavia subito nel tempo una considerevole evoluzione e sono state oggetto di controversie, alcune tuttora aperte. Prima di descrivere le basi scientifiche delle fasi di questa evoluzione, che servono a capire come si è arrivati all'attuale stato dell'arte, è opportuno ricordare alcuni elementi innovativi introdotti in questi ultimi 15 anni, che ad essa hanno contribuito in maniera rilevante. Tali elementi innovativi comprendono:

1 il sostanziale miglioramento della capacità di definire con metodiche strumentali prima dell'intervento chirurgico, l'estensione della malattia nello spessore della parete e nel grasso perirettale, attraverso l'Ecografia Endoscopica (Ecoendoscopia o

- EUS) e la Risonanza Magnetica con bobina multicanale (*phased array*); quest'ultima ottenendo immagini di alta risoluzione, consente l'identificazione della fascia mesorettale;
- 2 la diffusione in tutti gli ambienti chirurgici specialistici della *Total Mesorectal Excision* (TME) che contrariamente alla tradizionale *blunt dissection* segue piani anatomici definiti (la fascia mesorettale) e fornisce un pezzo anatomico sul quale il patologo può definire, oltre allo stadio della malattia, l'effettiva radicalità (e qualità) dell'intervento:
- 3 la definizione di una procedura dettagliata per l'esame macro e microscopico del pezzo operatorio da parte del patologo;
- 4 la dimostrazione dell'attività nel cancro colorettale, oltre al tradizionale 5-Fluorouracile (5-FU), di numerosi altri farmaci chemioterapici e più recentemente anche di alcuni farmaci a bersaglio molecolare, tutti potenzialmente associabili alla radioterapia;
- 5 il considerevole sviluppo della tecnologia delle apparecchiature per radioterapia;
- 6 l'accresciuta abitudine all'attività multidisciplinare.

Basi scientifiche dell'evoluzione dell'impiego della radioterapia adiuvante nel carcinoma del retto

La Consensus Conference del NIH (National Institute of Health), svoltasi nel '90 a Bethesda (1) definiva l'associazione di radioterapia con dosi di 40-48 Gy e 5-FU alla dose di 500 mg/m² in bolo nei giorni 1-3 della I e V settimana di radioterapia come trattamento standard nei pazienti operati radicalmente, che presentavano all'esame istologico del pezzo operatorio l'invasione del grasso perirettale (pT3) e/o l'interessamento di 1 o più linfonodi (pN1,2). Tale indicazione si basava sui risultati dello studio randomizzato svolto dal GITSG (2). cui seguivano a breve intervallo un secondo studio statunitense del **NSABP** (3) ed successivo studio ıın norvegese Complessivamente, questi 3 studi, se pur con disegni diversi, dimostravano la superiorità dell'associazione chemioradioterapica rispetto alla sola radioterapia o alla sola chemioterapia come trattamento adiuvante post-operatorio, con una riduzione del rischio di recidiva loco-regionale del 50% rispetto alla sola chirurgia (incidenza assoluta di recidive ≤ 15%) ed un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 10% (p < 0.01). A fronte di questi vantaggi, il trattamento

chemioradioterapico con queste modalità presentava tuttavia una morbilità non indifferente (tossicità ematologica > G3 nel 20% dei casi e gastrointestinale nel 15%) con una *compliance* del 70% ed un 4% di morti tossiche. Nessuna conclusione era possibile sull'efficacia della chemioterapia adiuvante, impiegata con regimi di diversa intensità dopo la chemioradioterapia concomitante nei due studi statunitensi ed omessa del tutto nello studio norvegese. La sopravvivenza a 5 anni risultava infatti esattamente sovrapponibile nei 3 studi: 58%, 56% e 58%, rispettivamente.

Lo studio INT-NCCTG pubblicato nel '94 (5) dimostrava la possibilità di ridurre sostanzialmente la tossicità ematopoietica senza perdita di efficacia, con la somministrazione del 5-FU in infusione continua (225 mg/m²/die) durante tutta la durata della radioterapia. Tale regime, per l'ottima tolleranza, specie se associato a tecniche di radioterapia adeguate con campi conformati (e con l'aggiunta del *Belly Board* per escludere le anse ileali dal campo di RT), è divenuto la modalità di riferimento di associazione tra radiazioni e 5-FU anche in altre patologie neoplastiche.

In nord Europa nel frattempo, invece di aderire alle raccomandazioni di Bethesda, veniva promossa una serie di studi randomizzati (6-8) che confrontavano la sola chirurgia verso uno schema di radioterapia pre-operatoria ipofrazionata indicata come short course, consistente nella somministrazione di 4-5 sedute di 500 cGy in 4-5 giorni consecutivi, seguiti immediatamente dall'intervento chirurgico. Complessivamente, tali studi dimostravano un vantaggio significativo della radioterapia short course pre-operatoria rispetto alla sola chirurgia, con una riduzione delle recidive locali del 50% ed un valore assoluto dell'incidenza di recidive inferiore al 10%. Nei pazienti che ricevevano la radioterapia pre-operatoria anche la sopravvivenza assoluta a 5 anni era significativamente migliore con un incremento assoluto del 10%. Tali risultati, complessivamente migliori di quelli ottenuti negli studi di chemioradioterapia post-operatoria, devono però essere valutati tenendo conto della diversa tipologia dei pazienti inseriti. Gli studi di radioterapia pre-operatoria short course includevano, infatti, tutti i pazienti clinicamente considerati resecabili senza selezione per fattori di rischio (30% risultavano all'intervento chirurgico in stadio I), mentre gli studi di chemioradioterapia postoperatoria includevano solo pazienti che risultavano allo stadio II o III all'esame anatomo-patologico del pezzo operatorio.

In concomitanza con gli studi di radio o chemioradioterapia adiuvante venivano pubblicati, in diversi ambienti chirurgici specialistici, i risultati ottenuti dalla sola chirurgia effettuata con la tecnica della TME, che riportavano un'incidenza di recidive locali ampiamente inferiore al 10% (9-11). Tali risultati, se pur relativi alla casistica complessiva operata, mettevano in dubbio la necessità della terapia adiuvante.

Per verificare l'effettiva necessità del trattamento adiuvante anche nei pazienti operati con la tecnica della TME, il gruppo cooperativo nordeuropeo CKVO promuoveva un ulteriore studio, randomizzando pazienti con neoplasie clinicamente operabili a ricevere una chirurgia con la tecnica della TME da sola o preceduta da una radioterapia preoperatoria con il regime short course. Tutti i chirurghi che partecipavano allo studio avevano ricevuto uno specifico training ed i pazienti arruolati erano selezionati sulla base del giudizio clinico di operabilità, come nei precedenti effettuati con lo stesso regime. I risultati pubblicati nel 2001 su una casistica di 1.718 pazienti (12) dimostravano nel gruppo sottoposto a radioterapia pre-operatoria, un vantaggio significativo sull'incidenza di recidive locali (2.4% vs 8.2% p < 0.001), ma non sulla sopravvivenza. L'analisi per stadio patologico dimostrava che il vantaggio più consistente riguardava le neoplasie in stadio III e IV (5.1% vs 16.1%) e quelle localizzate nel terzo medio (1% vs 10.1%) e distale (5.8% vs 10%) del viscere, mentre era assente o trascurabile nelle neoplasie in stadio I-II e/o localizzate nel terzo superiore (13).

Complessivamente lo studio del CKVO forniva alcune importanti conclusioni:

- 1 la TME era da considerarsi trattamento loco-regionale unico adeguato solo negli stadi I-II e nelle neoplasie intraperitoneali;
- 2 nelle neoplasie extraperitoneali o in stadio clinico più avanzato la sola TME era seguita da recidiva loco-regionale in oltre il 15% dei casi;
- 3 l'aggiunta della radioterapia pre-operatoria in questo gruppo di pazienti riduceva il rischio di oltre il 50%.

In un'ulteriore analisi di questo studio (14), gli Autori evidenziavano inoltre l'importanza prognostica della distanza minima tra la periferia del tumore ed il margine di resezione (*Circumferential Resection Margin*, CRM): nei pazienti sottoposti a TME senza RT *short course* pre-operatoria, infatti, l'incidenza di recidive locali era pari a 5.8% con CRM > 2 mm, a 14.9% con CRM 1-2 mm e a 16.4% con CRM < 1 mm. L'incidenza di recidive locali non veniva ridotta dall'impiego in questi

casi della RT post-operatoria; nel gruppo sottoposto a RT *short course* pre-operatoria lo stato del CRM conservava un peso prognostico sul rischio di ripresa solo con CRM < 1 mm; l'incidenza di recidive locali era comunque significativamente minore per tutti i 3 valori di CRM (rispettivamente 0.9%, 0%, 9.3%).

Contemporaneamente agli studi nord-europei di RT pre-operatoria *short course* venivano pubblicati attorno alla seconda metà degli anni '90 numerosi studi non randomizzati di fase II, in casistiche monoistituzionali numericamente limitate (15-18), sull'impiego pre-operatorio dell'associazione concomitante di radioterapia alla dose di 45 Gy (frazionamento convenzionale) con 5-FU in infusione continua per tutta la durata della radioterapia, come nei regimi post-operatori, in pazienti con neoplasie avanzate considerate inoperabili o con malattia localmente avanzata (T3-4), selezionati in base all'ecografia transrettale entrata in uso routinario. L'intervento chirurgico era dilazionato di 4-6 settimane dalla fine del trattamento per consentire la regressione sia delle tossicità acute sia della massa tumorale.

Questi studi dimostravano complessivamente:

- l elevata *compliance* della CTRT pre-operatoria, portata a termine in oltre il 90% dei pazienti con manifestazioni di tossicità acuta di grado G3 limitata al 30% dei casi, lievemente maggiore (45%) nei pazienti di età > 70 anni;
- 2 regressione obiettiva (*downsizing*) del tumore nella larga maggioranza dei casi (75-80%);
- 3 riconduzione a resezione R0 in oltre l'80% dei casi inizialmente valutati inoperabili;
- 4 riconversione a resezione anteriore di una larga quota dei pazienti inizialmente assegnati ad amputazione, portando ad 80-85% la percentuale di interventi conservativi;
- 5 regressione di stadio (*downstaging*) in oltre il 69% dei casi, con la completa scomparsa istologica del tumore in circa il 15%;
- 6 modesto aumento della morbilità peri-operatoria, prevalentemente rappresentata dalla maggiore incidenza di infezioni della ferita e di deiescenze anastomotiche, per lo più senza conseguenze con il ricorso ad una colostomia provvisoria ed avendo l'accortezza di assicurarsi che l'ansa anastomotica prossimale fosse esclusa dal territorio irradiato;
- 7 incidenza di recidive locali < 10% e quindi più favorevole rispetto ai valori rilevati negli studi di CTRT post-operatoria; l'incidenza di recidive locali risultava inoltre particolarmente bassa (< 5%)

nei pazienti che presentavano una completa regressione della neoplasia all'esame anatomo-patologico del pezzo operatorio.

Sulla base di questi dati, nella seconda metà degli anni '90 è stata disegnata una serie di studi multicentrici di fase III basati sull'impiego della CTRT pre-operatoria, i cui risultati sono stati pubblicati negli ultimi anni e che ne hanno definitivamente stabilito il ruolo di trattamento di riferimento nelle neoplasie del retto extraperitoneale clinicamente classificate come T3-4 o come N+.

Il vantaggio dell'aggiunta della chemioterania alla radioterania preoperatoria è stato dimostrato in due studi clinici randomizzati europei. Nello studio multifattoriale a 4 bracci condotto dal *Radiotherapy Group* dell'EORTC (19), 1.011 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento pre-operatorio con radioterapia (45 Gy- 50 Gy in 25 sedute) da sola o associata a 5-FU ed Acido Folinico in bolo la prima e la quinta settimana: ognuno dei due gruppi dopo l'intervento chirurgico era ulteriormente randomizzato a ricevere altri 4 cicli di 5-FU adiuvante oppure ad essere avviato a solo *follow-up*. Nello studio coordinato dalla Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD). 733 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pre-operatoriamente sola radioterapia (45 Gv in 25 sedute) o radioterapia associata a 5-FU ad Acido Folinico la prima e la quinta settimana; dopo l'intervento, entrambi i gruppi ricevevano 4 ulteriori cicli di chemioterapia con lo stesso regime (20). In entrambi gli studi il regime di CTRT preoperatorio è risultato superiore alla sola radioterapia pre-operatoria in termini di incidenza di recidive locali (8.7% e 8.1% vs 17.1% e 16.5%), e di risposte patologiche complete (14% e 12.1% vs 5.3% e 3.9%): nello studio dell'FFCD la tossicità acuta > G3 è risultata un po' superiore nel braccio di CTRT (13.5% vs 2.2%) con uguale tossicità tardiva

La CTRT pre-operatoria è stata confrontata con la CTRT postoperatoria in 2 studi clinici randomizzati, uno statunitense condotto dal NSABP ed uno europeo, condotto da un gruppo cooperativo tedesco (*German Rectal Cancer Study Group*). Entrambi gli studi hanno utilizzato il 5-FU somministrato la prima e la quinta settimana della radioterapia; 4 cicli di chemioterapia adiuvante sono stati somministrati dopo l'intervento chirurgico nel braccio di CTRT preoperatoria e dopo il trattamento combinato nel braccio di CTRT postoperatorio. Il primo studio, riportato solo all'ASCO *meeting* (21), è stato chiuso dopo soli 267 pazienti per insufficienza di reclutamento; nessuna differenza è stata rilevata nell'incidenza delle recidive locali

(9% nel braccio pre- rispetto al 5% in quello post-operatorio), mentre sono risultate superiori nel braccio pre-operatorio la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (64% vs 53%) e la percentuale di interventi conservativi dello sfintere (48% vs 39%). Nel secondo studio (22). 803 pazienti sono stati randomizzati nei due bracci di trattamento: la dose di radioterapia era in entrambi di 50.4 Gv in 28 frazioni: i pazienti randomizzati nel braccio post-operatorio ricevevano un boost addizionale di 540 cGy. Il regime pre-operatorio ha dimostrato una maggiore compliance (circa 90% dei pazienti ha ricevuto l'intero trattamento previsto rispetto a poco più del 50% nel braccio postoperatorio): una maggiore percentuale di pazienti inizialmente assegnati ad amputazione sono risultati operabili con resezione anteriore (39% vs 19%): minore è risultata la tossicità > G3 (14% vs 24%); minore l'incidenza cumulativa di recidive locali (6% vs 13%). Nessuna differenza significativa è invece risultata nell'incidenza di metastasi a distanza (36% vs 38%) e nella sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (68% vs 65%).

L'analisi degli studi di CTRT pre-operatoria ha inoltre fornito alcune indicazioni addizionali sui principali fattori prognostici della malattia. La risposta patologica al trattamento pre-operatorio, riscontrata all'esame anatomo-patologico del pezzo operatorio (identificata facendo precedere la definizione del pTN dalla sigla "v") si è confermata come parametro prognostico altamente significativo; la risposta patologica completa (pCR) deve comprendere sia l'assenza di malattia a livello del tumore primitivo (ypT0) sia l'assenza di linfonodi invasi (vpN0) e la significatività di questo ultimo parametro richiede che almeno 12 linfonodi siano stati esaminati (23). Nei pazienti con downstaging si è evidenziata la possibilità di differenziare ulteriormente la prospettiva prognostica attraverso l'applicazione di sistemi di grading istologico della risposta tumorale (24,25). La negatività del margine circonferenziale (distanza minima tra tumore e margine inchiostrato non inferiore a 2 mm) è risultata nei pazienti con malattia residua il parametro predittivo principale di recidiva locale (26).

Gli studi randomizzati dell'ultimo quinquennio hanno quindi codificato come trattamento adiuvante di riferimento nel cancro del retto localmente avanzato, l'associazione CTRT pre-operatoria con 5-FU in infusione continua.

Nonostante questo generale consenso, numerosi sono tuttavia gli aspetti ancora controversi ed evidente è la necessità di miglioramento dei risultati. In particolare, è da sottolineare che mentre l'incidenza

complessiva di recidive locali è scesa al di sotto del 10%, è rimasta elevata (25-30%) l'incidenza generale di metastasi a distanza e di conseguenza, insoddisfacente la sopravvivenza a lungo termine. La larga variabilità della risposta al trattamento ha inoltre evidenziato la necessità di una maggiore personalizzazione.

Tra i quesiti oggetto dell'attuale ricerca clinica, questi sono i principali:

La CTRT pre-operatoria può essere omessa in alcune categorie di pazienti in stadio II-III?

La possibilità di omettere la CTRT è stata suggerita per i pazienti in stadio clinico cT3, N0 e cT1-2, N1 sulla base della bassa incidenza di recidive locali riportata per i pazienti risultati in stadio patologico pT3, N0 o pT1-2, N1 dopo sola TME (27,28) o dopo chirurgia primaria seguita da CT senza RT (29,30). L'applicabilità di questo criterio di selezione in fase pre-operatoria richiede tuttavia la disponibilità di una metodica di stadiazione clinica sufficientemente affidabile. In realtà, né l'ecografia transrettale né la RM hanno dimostrato una sufficiente sensibilità e specificità nell'identificazione delle adenopatie. Due recenti lavori (31,32) hanno riportato la presenza, all'intervento, di linfonodi invasi nel 16% e nel 22% di pazienti classificati clinicamente T3N0 rispettivamente con ecografia transrettale e con RM; poiché in entrambi i lavori l'intervento era preceduto da CTRT pre-operatoria è probabile che i falsi negativi fossero in numero maggiore.

Un diverso impiego della RM è suggerito dallo studio multicentrico Mercury (33), nel quale pazienti che presentavano una distanza della neoplasia dalla fascia mesorettale > 1 mm venivano avviati a chirurgia primaria direttamente o dopo radioterapia *short course*, riservando la CTRT pre-operatoria solo ai casi con distanza < 1 mm. Nei 290 pazienti del primo gruppo, l'esame anatomo-patologico ha confermato la RM nel 92.8% dei casi, suggerendo un possibile criterio per la selezione dei pazienti nei quali omettere la CTRT pre-operatoria. Il lavoro non riferisce tuttavia lo stato dei linfonodi e non riporta informazioni sul *follow-up*.

In conclusione allo stato attuale, pur essendo probabile che per una quota di pazienti in stadio T3N0 o T1-2N1 la CTRT pre-operatoria rappresenti un *overtreatment*, non abbiamo gli strumenti per identificarli con sufficiente attendibilità.

Nella pratica clinica, i tumori T3N0 del retto alto vengono in genere avviati alla chirurgia, mentre quelli del retto medio-basso ricevono il trattamento neoadiuvante

Il 5-Fluorouracile rappresenta ancora lo standard nella CTRT pre-operatoria?

Il quesito nasce dall'attuale disponibilità di altri farmaci oltre al 5-FU con evidenza di attività nella malattia metastatica da carcinoma colorettale e ha sostanzialmente due motivazioni: la sostituzione del 5-FII con un farmaço che non richieda l'infusione continua e la ricerca di nuovi regimi intensificati in grado di incrementare il downstaging e ridurre l'incidenza delle metastasi a distanza. La possibilità, ai fini del primo obiettivo, di sostituzione del 5-FU con Capecitabina è stata oggetto di numerosi studi di fase I-II a partire dal 2004 (34-36). Ouesti hanno identificato in 825 mg/m² x2 / die per 7 giorni consecutivi la dose consigliata in associazione alla radioterapia e hanno documentato una sostanziale equivalenza con il 5-FU per quando riguarda il downstaging. l'incidenza di risposte patologiche complete ed il profilo di tossicità. E' in corso uno studio randomizzato con Capecitabina vs 5-FU i.c. da parte del NSABP (R-04), in attesa del quale la sostituzione del 5-FU con la Capecitabina dovrebbe essere riservato ad indicazioni specifiche o nell'ambito di studi clinici

Per quanto riguarda il secondo obiettivo, la gran parte degli studi si è indirizzato all'impiego di regimi a due farmaci associando al 5-FU (o alla Capecitabina in sostituzione del 5-FU) Oxaliplatino, Cisplatino o Irinotecano. Un'ampia revisione degli studi di fase I-II sull'impiego di tali regimi di combinazione recentemente pubblicata (37) riporta una significativa associazione tra l'uso di 2 farmaci e l'entità della pCR ottenuta; per nessuna delle combinazioni esiste tuttavia evidenza di maggiore efficacia rispetto alle altre, mentre è più elevata rispetto al solo 5-FU l'incidenza di effetti tossici. Sono in corso 2 studi randomizzati in cui il trattamento standard con 5-FU i c. è confrontato con l'associazione 5-FU-Oxaliplatino (studio STAR) o Capecitabina-Oxaliplatino (studio RTOG 0247). In conclusione, l'impiego di regimi a 2 farmaci sembra produrre un maggior numero di risposte del solo 5-FU, ma in assenza di conferme da parte degli studi randomizzati in corso ed in considerazione della più elevata tossicità acuta, dovrebbe essere riservato a pazienti con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli.

Esistono risultati del tutto preliminari sull'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare in associazione alla radiochemioterapia.

Quale ruolo per la Chemioterapia adiuvante dopo CTRT preoperatoria?

A differenza di quanto rilevato nel cancro del colon, la chemioterapia adiuvante post-operatoria non ha avuto un'equivalente dimostrazione di efficacia nel carcinoma del retto. Nonostante ciò, la CT adiuvante viene correntemente impiegata nella pratica clinica, anche dopo CTRT pre-operatoria. Nello studio randomizzato multifattoriale condotto dal Radiotherapy Group dell'EORTC (38), l'aggiunta della CT adjuvante con 5-FU secondo il regime Machover, dopo CTRT o sola RT preoperatoria, non ha dimostrato vantaggio sulla sopravvivenza fino al terzo anno: successivamente le curve di sopravvivenza cominciano a differenziarsi a favore del braccio con CT adiuvante senza tuttavia raggiungere la significatività statistica: un maggior livello di significatività (p=0.011) è riportato complessivamente per il sottogruppo di pazienti che avevano avuto un downstaging del T (vpT0-2), suggerendo che la responsività alla CTRT possa condizionare anche una maggiore sensibilità alla CT adiuvante. A questo dato si contrappongono tuttavia i risultati di una pooled analysis, che ha raccolto da più centri italiani ed europei 566 casi in pCR (ypT0/ypN0) dopo CTRT pre-operatoria, nella quale la CT adiuvante, effettuata in 439, è risultata un fattore peggiorativo sulla probabilità di sopravvivenza cancro specifica (39). Risultati simili sono riportati da un analogo studio retrospettivo monoistituzionale tedesco su 72 pazienti, per i quali la sopravvivenza libera da malattia a 4 anni è risultata, nei 43 sottoposti a CT adiuvante, equivalente ai 29 non trattati (40).

Sulla base di questi dati l'utilità della CT adiuvante con 5-FU rimane dubbia e controversi sono anche i criteri per un suo eventuale impiego in specifici sottogruppi di pazienti; in considerazione dell'efficacia dimostrata nel cancro del colon, il suo uso continua tuttavia ad essere giustificato. E' da sottolineare che non esistono dati relativi all'impiego adiuvante di regimi con altri farmaci.

Quale ruolo per il regime pre-operatorio short course?

Nonostante i risultati favorevoli emersi dagli studi svedesi precedentemente riportati e nonostante gli indubbi vantaggi in termini di costi ed impegno di tempo e risorse di questo regime, sia per i

pazienti sia per le strutture, il suo impiego non ha avuto seguito negli altri Paesi europei e negli Stati Uniti. Le motivazioni di questa resistenza sono rappresentate dal timore di effetti tardivi, dall'assenza di downstaging e dalla non idoneità di questo schema all'associazione con la chemioterapia. Vanno tuttavia sottolineati, a favore del regime short course, i risultati di due studi randomizzati uno polacco su 316 pazienti con tumori T3, T4 (41) ed uno inglese su 1.350 pazienti classificati clinicamente operabili (42), che hanno confrontato tale regime rispettivamente con CTRT pre-operatoria convenzionale e con CTRT post-operatoria selettiva, limitata cioè ai pazienti randomizzati per tale braccio di trattamento, che presentavano all'intervento invasione extraparietale od interessamento linfonodale. In entrambi gli studi, il regime short course dimostrava risultati equivalenti ai regimi convenzionali, in termini di sopravvivenza e di recidive locali; nello studio polacco il braccio short course presentava minore tossicità acuta ed equivalente percentuale di interventi conservativi. Ouesti risultati rendono quindi il regime short course proponibile in particolare nei pazienti nei quali si documenti l'esistenza di un margine libero ampio tra tumore e fascia mesorettale.

Il regime *short course* è stato inoltre proposto con chirurgia dilazionata in pazienti con malattia non resecabile e non idonei a CTRT per controindicazioni mediche o, a scopo palliativo, in pazienti con metastasi sincrone che non siano suscettibili di exeresi (43).

È in corso uno studio randomizzato nord-europeo che valuta l'efficacia della chirurgia immediata rispetto la radioterapia *short course* con chirurgia dilazionata verso la radioterapia con frazionamento convenzionale e chirurgia dilazionata (44).

Nei pazienti con risposta clinica completa dopo CTRT pre-operatoria l'escissione locale può sostituire l'exeresi radicale?

Il quesito riguarda le neoplasie del retto distale nelle quali l'exeresi radicale conservativa (resezione anteriore ultrabassa) comporta un risultato funzionale non sempre ottimale (evacuazioni multiple, continenza imperfetta) e nel maschio si accompagna, in un largo numero di casi, a perdita dell'erezione. Nei casi che presentano dopo CTRT pre-operatoria un'apparente risposta completa alla valutazione clinica endoscopica e all'*imaging* transrettale, è stata pertanto proposta, in alternativa alla resezione, l'escissione transanale, con reintervento di resezione, solo nei casi in cui l'esame della parete escissa dimostri persistenza di cellule neoplastiche.

L'attendibilità dell'exeresi transanale a tutto spessore nel definire la risposta patologica completa del T è tuttavia altamente dipendente dall'esperienza del chirurgo e non fornisce comunque informazioni sulla risposta linfonodale. La probabilità di positività linfonodale, in presenza di risposta patologica completa sul T. è in realtà non trascurabile con valori variabili fra il 3% ed il 17%, a seconda degli Autori (21,32,45,46), anche se la maggior parte dei lavori si allinea sui valori più bassi. L'unico dato di una certa consistenza sulla possibilità di evitare la resezione, dopo risposta clinica completa. deriva dall'esperienza di un gruppo argentino (47), che in una serie di 99/361 pazienti con T2-T4, andati in risposta clinica completa dopo CTRT, ha seguito solo follow-up: di questi, solo 6 (6%) hanno presentato una recidiva accompagnata in 1 caso da metastasi a distanza. La sopravvivenza a 5 anni (con recupero chirurgico) è stata del 95%. Sono a favore di una chirurgia limitata dopo CTRT preoperatoria anche i dati di un gruppo italiano (48), se pur relativi ad una casistica selezionata di T2 con fattori prognostici favorevoli, randomizzati dopo CTRT pre-operatoria o a resezione o ad exeresi transanale, con la tecnica della TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery): sia l'incidenza di recidive sia di metastasi a distanza è risultata nei due gruppi del tutto simile.

Nonostante questi dati, al momento la resezione deve essere considerata il trattamento standard dopo CTRT pre-operatoria anche in caso di risposta clinica completa. Solo nell'ambito di protocolli di studio o su espressa richiesta del paziente, dopo dettagliata informazione, la resezione può essere sostituita dall'exeresi transanale

Esiste un ruolo per la CTRT post-operatoria?

Benché due studi randomizzati (21,22) abbiano dimostrato la superiorità dell'approccio pre-operatorio, il trattamento adiuvante post-operatorio nel cancro del retto è tuttora abbastanza largamente impiegato. Gli svantaggi del trattamento radiochemioterapico post-operatorio (maggiore tossicità acuta e tardiva a carico del tenue, minore *compliance*, minor effetto sull'incidenza di recidive locali) sono già stati illustrati precedentemente. La scelta per l'approccio post-operatorio è spesso dettata dalla non accettazione, sia da parte del paziente sia da parte del chirurgo, della lunga attesa prima dell'intervento chirurgico, considerato come l'atto terapeutico risolutivo. A seguito dell'introduzione delle moderne metodiche di

imaging ha invece perso gran parte della sua ragione di essere la motivazione della migliore selezione dei pazienti basata sulla stadiazione patologica. L'approccio post-operatorio non ha quindi attualmente giustificazione se non nei casi avviati direttamente all'intervento, perché classificati clinicamente T1-2. N0, nei quali la stadiazione patologica individui uno stadio più Ouesta evenienza riguarda principalmente l'invasione linfonodale, la cui diagnosi clinica è tuttora assai più incerta della definizione dell'estensione parietale del T. In questi casi tuttavia l'utilità della radioterapia post-operatoria va attentamente valutata tenendo conto del limitato vantaggio atteso sul controllo locale, in particolare se l'intervento è stato effettuato con la tecnica della TME, e dei possibili effetti negativi della radioterapia, in particolare nei pazienti giovani di sesso femminile

BIBLIOGRAFIA

- 1. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer *JAMA 1990*; 264:1444-50
- 2. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med 1985*; 312:1465-72
- 3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med 1991; 324:709-15*
- 4. Tveit KM, Guldvog S, Hagen E et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *British J Surgery 1997; 84:1130-1135*
- 5. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving radiation therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med 1994*; 331:502-507
- 6. Cedemark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995: 75:2269-2275
- Stockolm Rectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1996; 3:423-430

- 8. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336-980-987
- 9. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg 1998; 227:800-811*
- 10. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995: 181:335-346
- 11. Havenga K, Enker WE, Norstein J et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. Eur J Surg Oncol 1999; 25:368-74
- 12. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 30:638-46
- 13. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:6199-206
- 14. Marinjnen CAM, Nagtegaal ID, Kapitejn E et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margin in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1311-20
- 15. Bosset JF, Magnin V, Maigon P et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:323-327
- Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative fluorouracil, low dose leucovorin and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:515-522
- 17. Rich TA, Skibber JA, Buchholz DJ et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1025-1029
- 18. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation in three consecutive studies *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:371-383
- 19. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med 2006; 355:1114-23*
- 20. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent flurouracil and Leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-4625

- 21. Roh MS, Petrelli N, Wieand S et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *ASCO Meeting 2001, Abst 490*
- 22. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med 2004*; 351:1731-40
- 23. Rodel C, Martus P, Papadoupolos T et al. Prognostic significance of tumour regression after radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688-96
- 24. Dworak O, Keilholtz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:19-23
- 25. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico pathological correlations. *Cancer* 1994: 73:2680-6
- 26. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008: 26:303-312
- 27. Picon AI, Moore HG, Sternberg SS et al. Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3 N0 M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Int J Colorect Dis* 2003: 18:487-492
- Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg 2004*; 240:260-68
- 29. Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42:167-73
- 30. Gunderson L, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1785-96
- 31. Guillem JG, Diaz-Gonzales, Minsky B et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008: 26:368-73
- 32. Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B et al. Preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:56-63
- 33. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Brit Med J 2006*; 333:779-85
- 34. Kim JC, Kim TW, Kim JH et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:346-53

- 35. De Paoli A, Chiara S, Luppi G et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006: 17:246-51
- 36. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006: 66:762-71
- 37. Sanghera P, Wong DWY, McConkeyy CC et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clinical Oncology 2008*, 20:176-83
- 38. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant Fluorouracil-Based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007: 25:4379-86
- 39. Capirci C, Valentini V, Cionini L. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1):99-107
- 40. Fietkau R, Barten M, Klautke G et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0 category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1284-92
- 41. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg 2006; 93:1215-23*
- 42. Sebag-Montefiore D, Steele R, Quike P et al. Short-course preoperative radiotherapy results improves outcome when compared with highly selective postoperative radiochemotherapy. Preliminary results of the MRC -Cr07 randomized Trial. *Radiother Oncol 2006: 81:s19 abst*
- 43. Radu C, Berglund A, Pahlman L et al. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer a retrospective study. *Radiother Oncol 2008; 87:343-9*
- 44. Ortholan C, Francois E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum 2006 Mar; 49(3):302-10. Review*
- 45. Pucciarelli S, Capirci C, Urso E et al. Relationship between pathologic T-stage and Nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:111-16
- 46. Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J et al. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of

- pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? *Int J Colorect Dis* 2006; 21:11-17
- 47. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg 2006*; 10:1319-29
- 48. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini EM et al. Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3 years minimum follow up period. *Surg Endosc* 2005; 19:751-6

7.4 Medico

Chemioterapia adiuvante del carcinoma del colon

In accordo con le indicazioni emerse dalla ormai lontana Consensus Conference del 1990 (1), i pazienti con carcinoma del colon in stadio III dovrebbero ricevere un trattamento adjuvante a base di 5-Fluorogracile (5-FU). Tutti gli studi effettuati hanno evidenziato in questi pazienti un vantaggio sia in termini di intervallo libero (DFS) sia di sopravvivenza globale (OS), se confrontati con il solo trattamento chirurgico: la chemioterapia è in grado di aumentare il DFS a 5 anni rispettivamente dal 55% al 67% e la OS dal 64% al 71% (2). L'impiego del 5-FU è stato studiato sia in monoterapia sia in associazione con diversi farmaci ad effetto modulante come l'Acido Folinico, il Levamisole, il Methotrexate, l'α-Interferone e secondo differenti tempi e modalità di somministrazione. Dai risultati osservati, si è giunti a definire come terapia standard l'associazione di 5-FU con Acido Folinico (FA) da somministrare per 6 mesi dopo l'intervento chirurgico (regime Machover in Europa: regime Mavo Clinic in USA). Dai vari studi condotti si è osservato infatti che 6 mesi di terapia con 5-FU/FA sono equivalenti a 12 mesi di trattamento con 5-FU/Levamisole o a 5-FU/FA/Levamisole (3,4); basse dosi di FA sono equivalenti ad alte dosi di FA in combinazione con 5-FU (5); 36 mesi di trattamento con 5-FU/FA non hanno mostrato alcun beneficio in più rispetto ad un trattamento di 24 mesi (6).

Negli ultimi anni, il confronto si è posto tra regimi infusionali e schemi che prevedono la somministrazione di 5-FU in bolo, in quanto si è osservato che i regimi infusionali sono meglio tollerati con risultati comparabili sia in termini di sopravvivenza globale sia di sopravvivenza libera da malattia. Lo studio GERCOR (7), per esempio, ha dimostrato come il regime infusionale (LV5FU2) sia molto meglio tollerato e presenti un'efficacia equivalente, in pazienti agli stadi II e III, con DFS pari al 73% a 4 anni. Lo stesso studio X-ACT ha dimostrato che la Capecitabina orale è meglio tollerata del regime 5-FU in bolo, eccetto che per la sindrome mano-piede in pazienti in stadio III, con risultati sovrapponibili (8).

Una svolta interessante nel trattamento del tumore del colon-retto si è raggiunta con l'introduzione dell'Irinotecan, inibitore della topoisomerasi I e dell'Oxaliplatino, un diaminocicloesano-platino composto. Per quanto riguarda l'impiego dell'Irinotecan (CPT-11) nella terapia adiuvante, in realtà non si sono ottenuti risultati

soddisfacenti: lo studio CALGB C89803 (9) ha esaminato 1.265 pazienti in stadio III. confrontando lo schema FU/FA bolo + Irinotecan (IFL) con FU/FA da solo. I risultati a 3 anni non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di DFS e OS ed il regime IFL è risultato più tossico. Uno studio successivo. PETACC 03 (10), ha valutato l'impiego dello schema FU/FA in infusione settimanale o bimensile con lo stesso regime associato ad Irinotecan (FOLFIRI). senza raggiungere un vantaggio significativo a favore della combinazione. L'impiego di Oxaliplatino in fase adiuvante ha riportato invece risultati più promettenti; infatti, l'ampio studio multicentrico ed internazionale MOSAIC (11) ha riportato una riduzione del rischio di recidiva pari al 25% negli stadi III, a 4 anni, con la combinazione LV5FU2+Oxaliplatino (FOLFOX-4) rispetto al solo trattamento infusionale LV5FU2 (p = 0.002). Lo studio ha valutato anche pazienti in stadio II, nei quali si è osservata una riduzione pari al 5.4% del rischio di recidiva della malattia nei sottogruppi ad alto rischio (T4, occlusione intestinale, perforazione, G3, invasione vascolare od un numero < 10 linfonodi esaminati). Tali risultati sono stati ulteriormente convalidati dallo studio NSABP C-07 (12), che ha randomizzato 2.407 pazienti tra 5-FU/FA bolo settimanale solo o in associazione con Oxaliplatino (FLOX). Sulla base di tali risultati nel settembre 2004. la European Medicines Evaluation Agency (EMEA) ha approvato la combinazione di Oxaliplatino e 5-FU/LV come terapia standard nel trattamento adiuvante degli stadi III. L'impiego di tale combinazione sembra verosimilmente utile anche per gli stadi II ad alto rischio, risultato che dovrà essere validato con studi successivi, ma non dimostra alcun beneficio per la globalità dei pazienti in stadio II. Molte domande rimangono però ancora aperte, tra cui, quale sia il regime ideale: FOLFOX-4 oppure FOLFOX-6 o FOLFOX-7. che impiegano una maggiore dose-intensità di 5-FU e se l'impiego di fluoropirimidine orali, come la Capecitabina, potrà sostituire l'utilizzo del 5-FU/FA infusionale. A tal proposito, sono tuttora in corso studi che valutano l'impiego di Oxaliplatino con Capecitabina. Se verranno convalidati i dati di efficacia rispetto al regime infusionale, questa combinazione ha la potenzialità di abbassare i costi, riducendo gli accessi ospedalieri di oltre il 60% ed il costo dell'inserzione di cateteri venosi centrali con il rischio di infezioni associate e delle loro conseguenze (ospedalizzazioni, reinserimenti di nuovi CVC) (13). L'avvento dei nuovi farmaci molecolari (Bevacizumab e Cetuximab) apre una breccia nella terapia del tumore del colon-retto e, considerati

i discreti risultati finora ottenuti nel trattamento di II e III linea, ciò non esclude la possibilità di poter avere dei vantaggi anche nella terapia adjuvante. Per quanto riguarda il Bevacizumab numerosi studi sono in corso: lo studio NSABP C-08, che confronta l'impiego del regime FOLFOX-6 con o senza Bevacizumab per 24 settimane in 2.700 pazienti in stadio II e III: lo studio AVANT, che sta valutando in 350 pazienti in stadio II e III l'impiego di FOLFOX-4 per 24 settimane, verso FOLFOX-4 + Bevacizumab per 24 settimane seguito da Bevacizumab per altre 24 settimane, verso XELOX (Oxaliplatino e Capecitabina) + Bevacizumab per 24 settimane seguito da Bevacizumab per 24 settimane. Un altro studio interessante è l'ECOG E5202, il primo studio di fase III nel quale i pazienti in stadio II ad alto rischio di recidiva vengono randomizzati a ricevere FOLFOX con o senza Bevacizumab sulla base della stabilità dei microsatelliti e della perdita dell'eterozigosi del cromosoma 18. Per quanto riguarda il Cetuximab, è in corso uno dell'intergruppo NO147 che confronta il regime FOLFOX-6 per 24 settimane con o senza Cetuximab in pazienti in stadio III. Il PETACC-8 valuta invece l'impiego di FOLFOX-4 con o senza Cetuximab per 24 settimane. Sicuramente, potrebbero essere interessanti anche studi rivolti a valutare la durata dei trattamenti. come il confronto tra 6 e 12 cicli di terapia con FOLFOX con conseguente riduzione di neurotossicità.

Un grosso capitolo ancora aperto riguarda la necessità di una terapia adiuvante nei pazienti in stadio II (Dukes B2) ad alto rischio, che rappresentano una popolazione molto eterogenea. Vi sono alcuni parametri patologici che costituiscono dei fattori prognostici, ormai convalidati, come il grado di penetrazione del tumore (T4), il grado di differenziazione cellulare (G3), l'invasione vascolare e linfatica. l'ulcerazione, il numero di linfonodi asportati/esaminati (da 8 a 12) ed altri parametri clinici come la presenza di perforazione e di occlusione intestinale, che sono in grado di identificare pazienti ad alto rischio di recidiva in misura simile ai pazienti con linfonodi positivi (14). sono stati identificati anche fattori biologici Più recentemente. predittivi come possibili marcatori tumorali: l'instabilità microsatellitare (MSI), la delezione 18q, le mutazioni Ras, TP53. TGFBR2, DCC e l'espressione genica della timidilato sintetasi (TS). Molti degli studi già in corso, come sopra citato, stanno valutando anche i sottogruppi di pazienti in stadio II ad alto rischio, al fine di individuare le sottopopolazioni di pazienti che possano realmente

beneficiare di un trattamento adiuvante, che presenta comunque dei costi e delle tossicità

Allo stato dell'arte, i pazienti a più alto rischio (stadio IIIB, IIIC) dovrebbero essere sottoposti sempre ad un trattamento comprendente Oxaliplatino (FOLFOX4 0 FLOX). salvo in presenza controindicazioni all'impiego di questo farmaco. I pazienti in stadio IIIA ed in stadio II ad alto rischio (IIB. IIA con caratteristiche sfavorevoli) devono essere sottoposti a trattamento adiuvante (preferibilmente comprendente Oxaliplatino), mentre non vi sono dati sufficienti per proporre un trattamento adiuvante, il cui beneficio è del 2-5% in termini assoluti in questo sottogruppo, nei pazienti a basso rischio (IIA senza fattori sfavorevoli).

Chemioterapia adiuvante del carcinoma del retto

Fino a due decadi fa, la terapia adjuvante post-operatoria del retto raccomandata per tutti i pazienti pT3, pN1-2 era una terapia combinata con chemioterapia a base di 5-FU per 6 mesi dopo chirurgico associata radioterapia l'intervento a somministrata al 3°-4° mese di trattamento. Nell'ultima decade, molti studi hanno modificato radicalmente l'approccio chirurgico e clinico di questi pazienti rompendo così i criteri dettati dalla Consensus Conference. L'impiego di una tecnica chirurgica differente, che consiste nell'escissione totale del mesoretto e l'asportazione di un numero minimo di 12 linfonodi ha permesso di ottenere una migliore definizione patologica della malattia (15,16). Dal punto di vista clinico, una svolta decisiva è stata riportata dal German Rectal Cancer Study Group, che ha dimostrato come ci sia un notevole miglioramento nel controllo della malattia locale, sia nel profilo tossicologico sia nella preservazione dello sfintere, nei pazienti trattati con radiochemioterapia pre-operatoria rispetto ai pazienti trattati radiochemioterapia post-operatoria (17).

La questione aperta si pone quindi su quali pazienti possano realmente beneficiare di un trattamento adiuvante post-operatorio quando precedentemente sottoposti ad una radiochemioterapia pre-operatoria. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia per un tumore pT3N0 presentano un basso rischio di recidiva locale dopo la sola chirurgia (18-20). Tali risultati sono stati confermati successivamente anche dal *National Cancer data Base* (21). L'analisi retrospettiva riportata da Gunderson et al. ha dimostrato che i pazienti T3N0 trattati con chirurgia e sola chemioterapia

presentavano a 5 anni una sopravvivenza globale simile ai pazienti sottoposti a terapia combinata (22). Infine. lo studio condotto dall'EORTC, uno dei due studi prospettici condotti negli ultimi anni, non ha confermato un beneficio significativo dall'impiego della chemioterapia post-operatoria a base di 5-FU nei pazienti con linfonodi positivi (23). I dati di questo stesso studio evidenziano però un possibile beneficio della chemioterapia adiuvante nei pazienti che avevano ottenuto un downstaging con il trattamento pre-operatorio e l'assoluta assenza di utilità di una chemioterapia simile alla preoperatoria nel caso in cui non si sia osservata riduzione della malattia con il trattamento pre-operatorio. I risultati di tali studi non permettono però di escludere un trattamento adiuvante postoperatorio, come ad esempio 4 mesi di chemioterapia, nei pazienti che non hanno risposto alla terapia pre-operatoria, impiegando regimi differenti, come il FOLFOX (Oxaliplatino, Leucovorin e 5-FU infusionale). Considerato che la chemioterapia del tumore del retto localmente avanzato è stata spostata dal momento post-operatorio a quello pre-operatorio, è necessario ricercare marcatori patologici e molecolari predittivi, al fine di identificare i sottogruppi di pazienti che possono trarre vantaggio da una terapia adiuvante dopo la chirurgia, oltre al trattamento pre-operatorio.

Carcinoma del colon-retto metastatico

I pazienti con malattia metastatica (stadio IV) alla diagnosi rappresentano circa il 30% delle nuove diagnosi di carcinoma del colon-retto. Complessivamente, si ritiene che almeno il 35% dei pazienti operati radicalmente svilupperà una malattia metastatica.

Nei pazienti affetti da carcinoma del colon in fase metastatica l'obiettivo terapeutico è prevalentemente palliativo; ciò significa che il prolungamento della sopravvivenza ed il miglioramento della qualità di vita sono obiettivi raggiungibili, mentre la guarigione è un evento molto raro in categorie molto selezionate di pazienti. La terapia medica sistemica rappresenta l'opzione più importante, ma anche altre procedure terapeutiche possono contribuire alla palliazione, come la terapia medica loco-regionale, la radioterapia, le procedure ablative e la chirurgia, mentre in casi selezionati una appropriata integrazione di chirurgia e procedure mediche può consentire di ottenere una seppur minima possibilità di guarigione. Ne deriva che l'intensità e l'aggressività dei trattamenti disponibili devono essere attentamente commisurati agli obiettivi clinici ragionevolmente raggiungibili,

tenendo conto della storia naturale della malattia e delle condizioni cliniche del singolo paziente, onde evitare di influenzare negativamente la qualità di vita.

In linea generale, bisogna sottolineare che la somministrazione della chemioterapia in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità di vita rispetto alla somministrazione posticipata alla comparsa dei sintomi.

Per anni. il carcinoma avanzato del colon-retto è stato sostanzialmente trattato con 5-FU che. sintetizzato a metà degli anni '50, ancora oggi rimane un punto di riferimento. Negli anni '80 e '90, il 5-FU è stato impiegato dapprima in monochemioterapia, poi in associazione con Acido Folinico (Leucovorin, LV), in bolo ed in infusione continua. La biomodulazione del 5-FU con LV è in grado di incrementare l'inibizione farmacologica della timidilato sintetasi, con impatto favorevole sui risultati terapeutici della pratica clinica. Negli anni '80 è stata utilizzata anche la sequenza Methotrexate → 5-FU, che ha prodotto risultati discreti in termini di risposte obiettive, mentre la combinazione di 5-FU con Interferone non ha mostrato vantaggi significativi. Nella seconda metà degli anni '90, si è rapidamente imposta l'associazione del 5-FU/LV con i nuovi farmaci CPT-11 od Oxaliplatino (OHP). Gli schemi con CPT-11 e 5-FU/LV in bolo (24) (Nord America) od infusione continua (25) (Europa) hanno migliorato significativamente la sopravvivenza rispetto al solo 5-FU/LV. Nel 2000, la Food and Drug Administration ha approvato la combinazione del CPT-11 e 5-FU/LV nella prima linea del carcinoma del colon-retto avanzato, mentre la registrazione di OHP è avvenuta nel 2002.

Tra gli schemi di polichemioterapia, ha trovato spazio anche la monochemioterapia con fluoropirimidine orali: Capecitabina (CAP) e Uracil/Ftorafur (UFT). Le fluoropirimidine orali rappresentano un'alternativa alla terapia con 5-FU/LV, come monoterapia. Come terapia di prima linea per il carcinoma del colon-retto metastatico, ad esempio, la Capecitabina (CAP) ha mostrato produrre un tasso di risposta più elevato (26%) rispetto al 5-FU/LV in bolo (17%), secondo Mayo Clinic e ha evidenziato effetti equivalenti sia sul tempo alla progressione tumorale, sia sulla sopravvivenza globale (26).

La somministrazione di fluoropirimidine orali, da sole o in combinazione con altri farmaci registrati per la patologia del colonretto, può essere presa in considerazione quale alternativa all'infusione continua di 5-FU.

La combinazione tra 5-FU, preferenzialmente infusionale ed OHP (schema FOLFOX) o CPT-11 (schema FOLFIRI) è considerata lo standard in tutti i pazienti, in cui le condizioni generali consentano l'impiego di una polichemioterapia. Alla progressione, deve essere proposto un *cross-over* con il farmaco non impiegato in prima linea. I dati disponibili evidenziano l'equivalenza di attività tra i due schemi in prima linea (27) e non dimostrano superiorità di una sequenza rispetto all'altra (FOLFOX) FOLFIRI vs FOLFIRI FOLFOX) (28). La sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi da neoplasia del colon-retto correla con l'impiego sequenziale di tutti e tre i principali farmaci (5-FU, CPT-11 e OHP), secondo le combinazioni sopra elencate. Si stima che solo il 50-60% dei pazienti trattati con una prima linea di chemioterapia riesca a ricevere una successiva chemioterapia.

In alcuni casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza linea. Lo sviluppo di nuovi farmaci biologici ed il loro impiego nella fase adiuvante (attualmente solo in studi clinici) ed in quella avanzata hanno aperto nuovi scenari. Per tale motivo, i pazienti con malattia metastatica dovrebbero essere inseriti in studi clinici per individuare le nuove sequenze di chemioterapia efficaci.

Per farmaci biologici, si intendono gli anticorpi monoclonali diretti verso il fattore di crescita endoteliale (VEGF) ed il fattore di crescita epidermico (EGFR). Questi farmaci, impiegati in combinazione con i farmaci convenzionali, dovrebbero essere somministrati in pazienti selezionati (29). Attualmente, la ricerca traslazionale si propone di identificare fattori predittivi di risposta per un uso più razionale dei farmaci biologici.

L'attività degli anticorpi diretti contro VEGE EGFR e combinazione chemioterapici dovrebbe ai essere valutata attentamente, secondo le precise indicazioni di registrazione. Attualmente, in Italia il Bevacizumab può essere impiegato in associazione con la chemioterapia in tutte le linee di trattamento della malattia avanzata, mentre è controindicato in caso di metastasi cerebrali e deve essere impiegato con cautela, in concomitanza a terapie anticoagulanti.

Studi osservazionali ed uno studio di fase III hanno evidenziato che il Bevacizumab in combinazione alla chemioterapia aumenta la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione (30). Il beneficio si evidenzia anche in pazienti progrediti ad una precedente chemioterapia (31). I dati disponibili sono però controversi per quanto

riguarda la sua associazione in prima linea con schemi contenenti Oxaliplatino, dove, a fronte di un beneficio in tempo alla progressione statisticamente significativo, ma clinicamente modesto, non si osserva vantaggio né in percentuale di risposte né in sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia (32). Anche se il beneficio medio del trattamento con Bevacizumab è significativo solo una parte dei pazienti trattati ottiene un risultato favorevole; per tale motivo sarebbe importante cercare di individuare fattori predittivi che consentano di selezionare i pazienti da sottoporre a tale trattamento.

L'impiego di anticorpi anti EGFR ha dimostrato di poter ottenere un vantaggio in sopravvivenza limitato in pazienti resistenti a precedenti linee di chemioterapia comprendenti Oxaliplatino ed Irinotecan. Ciò è dimostrato sia per Cetuximab (anticorpo ibrido) che per Panitumumab (anticorpo umanizzato), ma sembra limitato a pazienti che non presentano mutazioni di K-ras. Tale mutazione dovrebbe quindi essere prima di impiegare questi farmaci. In particolare Panitumumab è registrato solo per l'impiego in pazienti gia trattati con precedenti chemioterapie e che risultino EGFR positivi e K-ras wild-type. Il Cetuximab, attualmente, trova indicazione nel caso in cui vi sia espressione di EGFR: la presenza di K-ras wild-type non è ancora indispensabile per il suo impiego anche se ormai ci sono numerosi dati di letteratura che dimostrano l'inefficacia del farmaco nei pazienti con tumori K-ras mutato, in cui quindi l'impiego comporta aggravio di spesa e di effetti collaterali senza reale beneficio. In Italia, il Cetuximab può essere impiegato in combinazione con la chemioterapia o come agente singolo in pazienti con evidenza di progressione alla chemioterapia contenente OHP e CPT-11 o nei pazienti intolleranti al CPT-11.

Il Cetuximab in associazione a CPT-11 ha evidenziato un vantaggio in tempo alla progressione rispetto al solo Cetuximab (33).

In un recente studio, il Cetuximab più terapia di supporto è stato posto a confronto con la sola terapia di supporto (34) in pazienti pretrattati con fluoropirimidine, CPT-11 e OHP. Il Cetuximab in associazione alla terapia di supporto ha prodotto un aumento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione, senza compromettere la qualità di vita. Dati ancora più recenti evidenziano una sua efficacia in prima linea di terapia in associazione a regimi di chemioterapia contenenti Oxaliplatino od Irinotecan anche se il beneficio clinico appare modesto (35,36). Tale beneficio sembra però incrementato qualora vengano considerati solo i pazienti *K-ras wild-type* ed in

questi ultimi appare clinicamente significativo in termini di percentuale di risposta e tempo alla progressione, ma non in termini di sopravvivenza (36,37). Uno studio in seconda linea di trattamento in associazione con CPT-11, in pazienti non selezionati, evidenzia un vantaggio in tempo alla progressione, rispetto al solo CPT-11, senza ottenere un beneficio in sopravvivenza, che rappresentava l'*end-point* primario dello studio (38).

A differenza di altre patologie neoplastiche, nel carcinoma del colonretto avanzato si è registrato un incremento della sopravvivenza nel
corso degli anni. Negli ultimi 25 anni, la sopravvivenza mediana del
carcinoma del colon-retto avanzato è decisamente migliorata passando
da circa 4-6 mesi, con la sola terapia di supporto (39), ai 9-11 mesi
con 5-FU in monochemioterapia (40), ai 10-12 mesi con 5-FU e LV o
5-FU in infusione continua (41-43) ed ai 16-18 mesi con trattamenti
contenenti 5-FU, LV, CPT-11 (24,25) o OHP (44-46). L'introduzione
di nuovi agenti per il trattamento del carcinoma del colon-retto
metastatico ed il loro utilizzo in sequenza ha incrementato la
sopravvivenza mediana da 6 mesi a più di 20 mesi (28,47).

Terapia delle metastasi epatiche

Il fegato è la sede di metastasi (come unica od in associazione ad altre) in circa il 20% dei pazienti alla diagnosi ed in oltre il 60% con malattia in progressione.

La chemioterapia, somministrata attraverso un accesso diretto nell'arteria epatica, è stata usata per diversi anni per il controllo della malattia tumorale nella fase della sola metastatizzazione epatica.

Il fondamento logico è basato su diverse osservazioni: 1) il fegato è spesso la prima e unica sede di malattia metastatica ed il trattamento aggressivo della malattia confinata al fegato può produrre una sopravvivenza prolungata in diversi pazienti; 2) le metastasi epatiche traggono il loro approvvigionamento di sangue dall'arteria epatica, mentre i normali epatociti traggono la maggior parte del loro rifornimento di sangue dalle vene portali; 3) alcuni farmaci hanno un'alta estrazione epatica al primo passaggio, con conseguenti alte concentrazioni locali ed una bassa tossicità sistemica.

La chemioterapia loco-regionale endoarteriosa epatica (HAI) deve essere considerata come un'opzione terapeutica ancora da confermare. Diversi studi hanno confrontato la HAI con la chemioterapia sistemica, ma in molti di questi era consentito il *cross-over* tra i gruppi. Uno studio (48), in cui non era permesso il *cross-over* tra i

bracci di confronto, ha evidenziato nei pazienti sottoposti ad HAI un numero più elevato di risposte obiettive ed una sopravvivenza più lunga rispetto a chi riceveva la chemioterapia sistemica. Tali dati si riferiscono però a trattamenti sistemici basati sul solo 5-FU e non esistono confronti con le più moderne e più efficaci terapie di combinazione. Il ruolo della HAI deve quindi essere completamente riconsiderato alla luce delle nuove terapie disponibili.

La maggior parte dei pazienti con metastasi da carcinoma del colonretto sono inizialmente non resecabili; la chemioterapia svolge un ruolo fondamentale nel trattamento delle metastasi epatiche in quanto può produrre una riduzione aumentando l'indice di resecabilità e consentendo interventi in pazienti inizialmente non operabili.

L'aggiunta di CPT-11 e OHP ai regimi contenti 5-FU ha reso potenzialmente operabili il 12-22% dei pazienti con malattia metastatica, su cui non era inizialmente ipotizzabile alcun trattamento chirurgico (49).

La tripletta FOLFOXIRI ha dimostrato un aumento significativo della resecabilità delle metastasi epatiche rispetto ad un regime a due farmaci in uno studio di fase III, in una sottoanalisi *post-hoc* (50).

I farmaci biologici come Bevacizumab hanno apportato un significativo contributo alle risposte obiettive ed alla sopravvivenza di questi pazienti (51). Risultati sono disponibili anche con l'impiego di Cetuximab. Tutte le esperienze con i farmaci biologici sono però riferite a piccole casistiche o a valutazioni *post-hoc*.

La meta-analisi di Mitry (52) ha valutato l'efficacia della chemioterapia adiuvante con fluoro-folati dopo resezione delle metastasi epatiche su una casistica proveniente da due studi europei. Entrambi gli studi sono stati chiusi prematuramente per il lento arruolamento. La chemioterapia con 5-FU sembra essere vantaggiosa, anche se in maniera non significativa, rispetto alla sola osservazione in termini di sopravvivenza libera da progressione.

Per quanto riguarda i farmaci biologici, non esistono dati in letteratura che sostengano il loro uso con intento adiuvante, dopo resezione epatica.

Le metastasi possono svilupparsi anche a livello polmonare e la maggior parte delle raccomandazioni poste per il trattamento delle metastasi epatiche sono valide anche per le metastasi sul polmone.

Nel caso di metastasi addominali e/o peritoneali il trattamento è palliativo, piuttosto che curativo.

Altre modalità d'uso della chemioterapia

La chemioterapia cronomodulata prevede l'infusione di farmaci con intensità variabile in rapporto alle diverse ore della giornata sulla base di conoscenze legate al ritmo circadiano dell'organismo che condiziona un differente metabolismo del farmaco in differenti momenti della giornata. Tale terapia sembra essere meglio tollerata.

Nei pazienti anziani, è importante scegliere una chemioterapia con un profilo di tossicità accettabile, ma allo stesso tempo in grado di garantire anche una buona efficacia. Nonostante l'incremento di incidenza del carcinoma del colon-retto dopo i settanta anni, questo gruppo di pazienti spesso è poco rappresentato negli studi clinici. Attualmente, nei pazienti anziani, sono scarse le informazioni per definire un regime standard, tuttavia non sembra esistere una differenza di tossicità ed efficacia delle chemioterapie impiegate nei pazienti più giovani. I fattori più rilevanti nella scelta della terapia per l'anziano sono il *performance status*, la presenza/assenza di comorbidità ed i fattori sociali.

Recidive pelviche

La recidiva pelvica è generalmente localizzata nello spazio presacrale e, nei pazienti sottoposti a resezione anteriore, coinvolge l'anastomosi chirurgica. La prognosi dei pazienti con recidiva locale è sfavorevole. Solo pochi pazienti possono essere sottoposti ad un trattamento chirurgico, eventualmente associato a radio e chemioterapia adiuvante, e la percentuale di ripresa di malattia è elevata. Anche la qualità di vita è scadente, in quanto gravata da dolore, emorragie, infezioni pelviche e sindromi ostruttive. Il trattamento della recidiva pelvica deve essere definito in modo interdisciplinare ed è condizionato dal trattamento effettuato precedentemente.

La chirurgia è comunemente considerata la pressoché unica possibilità di guarigione; nei casi non resecabili, la radioterapia avrebbe un ruolo palliativo per il controllo dei sintomi, soprattutto per il dolore (53).

Alcune esperienze hanno evidenziato la possibilità di identificare, in base ad indagini clinico-strumentali, sottogruppi di pazienti che possono avvantaggiarsi dei trattamenti radioterapici intensificati dell'associazione con la chemioterapia o di sovradosaggi intra-operatori di radioterapia (IORT). Alcuni gruppi prendono in considerazione il ritrattamento radiochemioterapico in pazienti che avevano ricevuto un trattamento radiante pre- o post-operatorio per la neoplasia rettale primitiva (54,55).

BIBLIOGRAFIA

- National Institutes of Health Consensus Conference. Jama 1990; 264:1444-1450
- 2. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004: 22:1797-806
- 3. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol 2005 Dec 1*; 23(34):8671-8
- 4. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:295-300
- 5. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. *Lancet 2000*; 355:1588-1596
- de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose LV and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose LV and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. J Clin Oncol 1997; 15:808-815
- 7. 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
- 8. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005 Jun 30; 352(26):2696-704
- 9. Salz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:246(abstr)
- 10. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts) (PETACC-3). J Clin Oncol 2005; 23(suppl 16S):S3s (abstr)
- 11. Andrè T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004: 350:2343-51
- 12. 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
- 13. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007 *Jan* 1; 25(1):102-9
- 14. Andrè T, Sargent D, Tabernero J et al. Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:887-898
- 15. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001: 345:638-646
- Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2001: 19:157-163
- 17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med 2004;* 351:1731-1740
- 18. Merchant NB, Guillem JG, Paty PB et al. T3N0 rectal cancer: Results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999: 3:642-647
- 19. Picon Al, Moore HG, Stenberg SS et al. Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3N0M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:487-492
- 20. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: Do all patients require postoperative irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42:167-173
- 21. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer. An analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1778-1784
- 22. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer. A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1785-1796
- 23. Bosset JF, Collette L, Bardet E et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med 2006*; *355:1114-23*
- 24. Saltz LB, Cox JV, Blande C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343:905-914
- 25. 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 multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047
- 26. Hoff PM, Cassidy J, Schmoll HJ et al. The evolution of fluoropyridine therapy: from intravenous to oral. *Oncologist 2001; 6(suppl 4):3-11*

- 27. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1; 23(22):4866-75
- 28. Tournigand C, Andrè T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004: 22:229-237
- 29. Van Cutsem EJD, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(suppl 2):ii33-ii34
- 30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med 2004; 350:2335-42*
- 31. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. 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
- 32. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol 2008*; 26(12):2013-9
- 33. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med 2004; 351:337-345*
- 34. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2040-8
- 35. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings part I vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007, 4000
- 36. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol 2009 Feb 10*; 27(5):663-71
- 37. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. J Clin Oncol 2008; 26:(May 20 suppl; abs 2)
- 38. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure

- in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008 May 10: 26(14):2311-9
- 39. Scheitauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Brit Med J* 1993: 306:752-755
- 40. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 330:1136-1142
- 41. Labianca R, Pancera G, Aitini E et al. Folinic acid plus 5-fluorouracil (5-FU) versus equidose 5-FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of "GISCAD" (Italian Group for the study of Digestive Tract Cancer). *Ann Oncol* 1991: 2:673-679
- 42. Di Costanzo F, Bartolucci R, Calabresi F et al. Fluorouracil-alone versus high-dose folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *Ann Oncol* 1992; 3:371-376
- 43. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998: 16:301-308
- 44. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicentre randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluouracilleucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000: 18:136-147
- 45. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000: 18:2938-2947
- 46. Grothey A et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil/folinic acid (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc ASCO 2002; 21:512 (abstract)*
- 47. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-1214
- 48. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24(9):1395-403
- Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005: 23:4853-55
- 50. Falcone A, Masi G, Brunetti I et al. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV as first

- line treatment of metastatic colorectal cancer: results of randomised phase III trial by the GONO. *Proc ASCO 2006; abstract 3513*
- 51. Michael M, Van Cutsem E, Kretzschmar A et al. Feasibility of metastasectomy in patients treated with bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer therapy: preliminary results from the first BEAT study. *Proc ASCO 2006; abstract 3523*
- 52. Mitry E, Fields A, Bleiberg H et al. adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Proc ASCO 2006; abstract 3524*
- 53. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Brit J Surg 1996*; 83:293-304
- 54. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993; 20:506-519
- 55. Valentini V, Morganti AG, De Franco A, Coco C, Ratto C, Dogliotto GB, Trodella L, Ziccarelli L, Picciocchi A, Cellini N. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma. *Cancer 1999*; 86(12):2612-2624

8.0 FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO CON INTENTI CURATIVI

Presupposto indispensabile per ogni adeguato programma di *follow-up* è la radicalità del trattamento che lo precede.

In particolare, si rende necessario escludere la presenza di lesioni sincrone intestinali mediante pancolonscopia, specialmente se la valutazione pre-chirurgica è risultata incompleta. Inoltre, deve essere esclusa la presenza di metastasi a distanza e/o di recidiva loco-regionale.

Nel periodo post-chirurgico, è utile la valutazione del CEA per documentarne la normalizzazione, entro 45-60 giorni, quando elevato nella valutazione pre-chirurgica.

Nel carcinoma del colon-retto, il *follow-up* viene correntemente eseguito, anche se con scarsa concordanza nelle metodiche utilizzate e nella loro frequenza.

In ogni caso, gli obiettivi di un programma di *follow-up* sono chiari e rappresentati da:

- identificazione precoce, in fase asintomatica, di recidive locali e/o di metastasi a distanza, nonché di tumori primitivi metacroni;
- benefici in termini di sopravvivenza libera da malattia;
- buona qualità di vita e *compliance* della popolazione sottoposta a *follow-up*;
- accettabile rapporto costi-benefici.

8.1 Follow-up dopo polipectomia

La sorveglianza dopo polipectomia, per via endoscopica o transanale chirurgica, è esclusivamente endoscopica e ha lo scopo di riconoscere una recidiva locale nel primo anno e negli anni successivi, consentire l'asportazione di polipi di nuova insorgenza e riconoscere un eventuale tumore primario metacrono.

La sorveglianza endoscopica si articola in maniera diversa in rapporto al fatto che il polipo rimosso fosse adenomatoso benigno o maligno, singolo o multiplo. Nei polipi maligni, il *follow-up* si differenzia nel caso di polipo sessile o di polipo peduncolato (con relativo livello d'invasione) ed in rapporto alla completezza della polipectomia

(margine di resezione libero da infiltrazione neoplastica, invasione vascolare, grado di differenziazione).

Il *follow-up* endoscopico si differenzia in base alle caratteristiche della lesione polipoide asportata:

- adenoma singolo: pancolonscopia a 5 anni;
- *adenomi multipli*: pancolonscopia a 1 e a 3 anni dall'asportazione e se negative ogni 5 anni;
- *polipo maligno*: pancolonscopia a 1 e 3 anni, se negative si procede con sorveglianza ogni 5 anni. Se la sede della polipectomia è il colon sinistro, può essere sufficiente una rettosigmoidoscopia.

Un *follow-up* endoscopico più intensivo può essere indicato in casi selezionati per la presenza di fattori prognostici negativi (grado di differenziazione, invasione vascolare, infiltrazione del margine di resezione, grandi dimensioni della lesione, ecc.).

Anche in caso di resezione chirurgica e linfoadenectomia per la presenza di un polipo maligno, la sorveglianza è prevalentemente endoscopica con controlli ad 1, 3 anni e poi ogni 5 anni.

8.2 Follow-up dopo trattamento chirurgico radicale di un carcinoma colorettale precoce (T1N0M0-Stadio I)

In questo gruppo di pazienti, il *follow-up* è prevalentemente endoscopico con controlli a 1, 3 anni e poi ogni 5 anni, a cui può aggiungersi una visita specialistica e misurazione del CEA secondo le seguenti indicazioni a:

- 3 mesi (qualora un margine di resezione sia a distanza di meno di 2-3 cm): endoscopia per verificare la linea anastomotica + CEA + visita clinica specialistica;
- 6 mesi: CEA:
- 1 anno: CEA + ecografia epatica + pancolonscopia + visita clinica specialistica;
- 2 anni: CEA;
- 3 anni: CEA + pancolonscopia + visita clinica specialistica.

8.3 Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma colorettale in stadio II e III (chirurgia con o senza radiochemioterapia adiuvante)

Al momento attuale, non esiste uno schema standard di *follow-up*; frequenti sono le diversità di comportamento tra le diverse Istituzioni e, a volte, anche all'interno di una stessa Struttura. Le stesse Organizzazioni Oncologiche Nazionali ed Internazionali presentano linee guida differenti sulla conduzione del *follow-up* in questa patologia, dopo trattamento con intento curativo.

Lo scarso consenso deriva dai risultati spesso contrastanti degli studi randomizzati di *follow-up*, intensivi rispetto a non intensivi, condotti negli ultimi 30 anni.

Alcuni di questi studi hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza e resecabilità delle metastasi e delle recidive a favore di programmi di sorveglianza intensiva (1,2).

Un recente studio randomizzato ha confermato, a 48 mesi di *follow-up*, questo vantaggio solo per lo stadio B (3).

Al fine di chiarire il significato e la validità dei vari regimi di *follow-up*, diverse meta-analisi hanno preso in considerazione gli studi randomizzati e conclusi per una riduzione di morte per ogni causa del 20-33% per quei soggetti che ricevevano un *follow-up* intensivo (4,5).

In particolare, nei gruppi che ricevevano una sorveglianza più intensiva si aveva una più precoce identificazione delle recidive di malattia ed un più elevato tasso di resezioni con intento curativo su metastasi e/o recidiva loco-regionale.

Tra le indagini inserite in un programma di *follow-up*, la valutazione del CEA viene raccomandata ogni 3 mesi per i primi 3 anni nei pazienti in stadio II e III. Questo esame si è dimostrato in grado di aumentare l'identificazione ed il tasso di resezione di recidiva/metastasi in pazienti asintomatici (6.7).

Un aumento del 25-30% del CEA tra due successive misurazioni, eseguite entro 2-4 settimane l'una dall'altra, deve considerarsi indicativo di ripresa di malattia. Il paziente deve essere quindi sottoposto a *re-staging* (ecografia, TC, colonscopia) e nel caso in cui questo si dimostri negativo, ad una PET, a completamento diagnosi. Se la PET è negativa, si consiglia controllo ulteriore del CEA e stretto *follow-up*.

Tra le procedure di *imaging*, viene raccomandata l'esecuzione di una TC del torace e dell'addome a cadenza annuale per i primi 3 anni,

mentre lo studio TC della pelvi dovrebbe essere riservato ai pazienti operati per neoplasia del retto (8).

Questa metodica si é infatti dimostrata in grado di identificare precocemente la comparsa di recidiva e/o metastasi e quindi di individuare quei soggetti potenzialmente candidati a resezione curativa (9).

Non esistono però dati precisi sulla frequenza con cui eseguire questo esame, ma dalle evidenze disponibili, il controllo TC annuale in pazienti ad alto rischio e candidati a resezione chirurgica sembrerebbe il miglior compromesso, anche dal punto di vista del rapporto costobeneficio

L'esame endoscopico completo del colon dovrebbe essere eseguito in fase pre- o peri-operatoria e comunque, entro un anno dall'intervento chirurgico. Successivamente, in caso di negatività, è sufficiente ripetere il controllo a 3 anni e poi al 5° anno dopo la resezione (9).

Invece, non esistono evidenze di supporto all'utilizzo durante il *follow-up* di indagini quali la ricerca del sangue occulto nelle feci, l'esecuzione di esami ematochimici di *routine* (emocromo, valutazione degli indici di funzionalità epatica) e radiografia del torace

Nonostante la presenza di alcuni dati contrastanti sulla frequenza e sulla tipologia degli esami da eseguire durante il *follow-up* dopo resezione di un carcinoma colorettale in stadio II e III, si possono comunque riassumere le principali raccomandazioni come segue:

- VISITA ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni e poi ogni 6 mesi durante il 4° e 5° anno; successivamente a discrezione del medico e del paziente. Nel caso di un carcinoma del retto, la visita deve comprendere un'esplorazione rettale;
- VALUTAZIONE del CEA ogni 3 mesi per i primi 3 anni e poi ogni 6 mesi fino al quinto anno dopo l'intervento chirurgico;
- PANCOLONSCOPIA entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico; se negativa, un nuovo controllo dovrebbe essere eseguito a 3 anni e poi a 5 anni;
- SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto è consigliata ogni 6 mesi per i primi 2 anni;
- TC TORACE e ADDOME annuale per i primi 3 anni in pazienti considerati ad alto rischio e candidabili a resezione curativa in caso di recidiva e/o metastasi;

- TC della PELVI nel carcinoma del retto in pazienti con fattori prognostici negativi e che non abbiano ricevuto un trattamento radioterapico, annualmente per i primi 3 anni;
- ECOGRAFIA dell'ADDOME SUPERIORE nei primi 3 anni ogni 6 mesi e nel 4° e 5° anno ogni 12 mesi in pazienti sottoposti a TC nel *follow-up* (intervallata alla TC nei primi tre anni); nei pazienti non suscettibili di resezione epatica e/o polmonare o con controindicazioni alla TC:
- PET non è raccomandata di *routine*; l'indicazione è invece appropriata per il *re-staging* in pazienti con sospetto laboratoristico e/o reperti di diagnostica per immagini dubbi o negativi oppure per lo studio di pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili.

Naturalmente, queste raccomandazioni sono da intendersi di ordine generale e riassumono le principali indicazioni al *follow-up* riportate nelle linee guida delle principali Organizzazioni Nazionali e Internazionali di Oncologia. Esse non devono sostituire il giudizio del Medico che potrà, in base ai diversi fattori prognostici legati alla neoplasia, al quadro clinico generale nonché alla *compliance* del paziente, modificare intensità e modalità della sorveglianza.

Un *follow-up* di media intensità è generalmente ben accolto dal paziente, permette di riconoscere precocemente segni e sintomi di ripresa di malattia e stabilire un adeguato rapporto di fiducia medicopaziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1127-33
- 2. Guyot F, Faivre J, Manfrei S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(5):756-61
- 3. Rodríguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Piqué JM, Castells A. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:386-93

- 4. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C and the members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3:26-38
- 5. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intense follow-up after curative resection of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Brit Med J* 2002; 324:1-8
- 6. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: Preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998: 228:59-63
- 7. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006: 24(33):5313-27
- 8. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Lopirinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ for the American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 Update of American Society of Clinical Oncology practice guidelines. *J Clin Oncol* 2005; 23:8512-19
- 9. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HE, Tebutt N, Tait D, Hill M, Ross PJ, Oates J. 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: 22:1420-29

9.0 CARCINOMA EPIDERMOIDE DELL'ANO

Il carcinoma del canale anale è una neoplasia rara, anche se la sua incidenza è andata progressivamente aumentando parallelamente alle infezioni virali trasmesse sessualmente.

Fino a 20-30 anni fa, il trattamento standard era la chirurgia demolitiva con resezione per via addomino-perineale secondo Miles: la sopravvivenza a 5 anni riportata nelle principali casistiche chirurgiche era di circa 50-70% (1.2).

La maggior parte delle recidive era loco-regionale, imputabile sia alla difficoltà tecnica (dovuta alla sede anatomica) di operare una resezione con ampi margini in tessuto sano, sia alla diffusione attraverso la ricca rete linfatica

Negli ultimi anni, l'approccio terapeutico a questa patologia è radicalmente cambiato: da chirurgico demolitivo è divenuto conservativo radiochemioterapico, rimanendo il ruolo della chirurgia confinato esclusivamente a supporto diagnostico e/o come trattamento di salvataggio nei fallimenti loco-regionali dopo radiochemioterapia.

La prima descrizione dell'impiego della radiochemioterapia risale agli anni '70, quando Nigro riporta un alto tasso di risposte complete in pazienti operati dopo trattamento pre-operatorio con basse dosi di radiazioni (30 Gy), somministrate in associazione a chemioterapia con 5-Fluorouracile e Mitomicina C.

Tale schema di trattamento, noto con l'acronimo FUMIR, modificato rispetto allo schema originale soprattutto per l'intento (da pre-operatorio a curativo) e per la dose (da 30 a 45-50 Gy) ha fatto registrare ottimi risultati terapeutici per controllo locale e preservazione d'organo ed è divenuto rapidamente lo standard di cura.

Definizione di canale anale

E' la porzione terminale dell'intestino lunga 3-4 cm, che si estende dall'anello ano-rettale (ano-rectal ring) alla giunzione con la cute perineale (anal verge).

L'epitelio che riveste questa parte del canale anale è di tipo colonnare. La linea dentata o pettinata è la sede in cui si aprono le ghiandole anali e rappresenta la zona di transizione tra l'epitelio colonnare del canale prossimale e l'epitelio squamoso stratificato del canale distale.

L'epitelio che riveste questo tratto di canale anale è globalmente detto di transizione e contiene epitelio di tipo colonnare, cuboidale, squamoso e transizionale.

Definizione di margine anale

E' la regione cutanea dove termina il canale anale che si sviluppa concentricamente per un raggio di 5 cm a partire dall'*anal verge* (margine propriamente detto del canale anale) ed è rivestita da epitelio squamoso cheratinizzato contenente follicoli piliferi.

Drenaggio linfatico

Il canale anale presenta una ricca rete linfatica che drena in 3 principali gruppi linfonodali: linfonodi mesorettali, linfonodi otturatori, linfonodi inguinali.

I vasi linfatici del margine anale drenano nei linfonodi inguinofemorali, che a loro volta drenano negli iliaci esterni e comuni; anche i vasi linfatici del canale anale, nel tratto al di sotto della linea pettinata, drenano principalmente nei linfonodi inguinali. Circa il 10% dei pazienti presenta localizzazioni inguinali (3).

Istologia

Circa l'80% dei tumori primitivi del canale anale presenta istologia squamosa. Vengono identificati differenti sottotipi: a grandi cellule cheratinizzanti, a grandi cellule non cheratinizzanti (transizionali) e basaloidi. Il termine "cloacogenico" viene usato per questi ultimi due sottotipi. Circa il 15% delle neoplasie del canale anale presenta istotipo adenocarcinomatoso. Il rimanente 5% si presenta con neoplasia a piccole cellule, indifferenziata o melanoma.

Le neoplasie primitive del margine anale sono assimilabili alle neoplasie cutanee di altri distretti: carcinomi squamocellulari, carcinomi a cellule basali, malattia di Bowen, sarcoma di Kaposi, malattia di Paget e Melanomi. Queste ultime hanno un comportamento differente da quelle del canale anale e quando è possibile una escissione chirurgica completa (*wide excision*) presentano una sopravvivenza a 5 anni dell'80% (4).

I tumori della porzione distale del canale anale tendono ad essere più frequentemente delle forme cheratinizzate, al contrario dei tumori della porzione prossimale che si presentano come forme cloacogeniche o basaloidi da cui tuttavia non differiscono per comportamento. Esiste una variante aggressiva della forma basaloide,

cosiddetta a piccole cellule, che ha una tendenza alla rapida diffusione

Gli adenocarcinomi a partenza dalle ghiandole o dai dotti ghiandolari hanno un comportamento simile agli adenocarcinomi del retto (5).

Storia naturale

Le neoplasie del canale anale presentano una lenta evoluzione locoregionale, con invasione diretta delle strutture limitrofe.

La via di diffusione più frequente è quella linfonodale, meno frequente quella ematica.

Le metastasi a distanza sono rare (10-17%) (6,7) e sono prevalentemente a carico di fegato e polmone.

Circa il 60-70% dei pazienti all'esordio si presenta con malattia di diametro > 4 cm a causa della genericità dei sintomi, che ne ritardano la diagnosi. Sono comuni il sanguinamento rettale, spesso discontinuo e nei casi di malattia di Bowen è frequente il prurito anale che talvolta precede di vari mesi la lesione sanguinante. Sintomi come il dolore durante la defecazione o una sostanziale alterazione dell'alvo sono indicatori di uno stadio avanzato di malattia.

Il tumore del canale anale si presenta come una lesione ulcerata ed infiltrante a margini rilevati e duri, talvolta accompagnata anche da una componente vegetante di aspetto polipoide.

L'estensione alla vagina, alla prostata ed allo spazio ischiorettale è riscontrabile nel 15-20% dei casi e talvolta si accompagna a presenza di fistole e/o ascessi (8.9).

Adenopatie clinicamente evidenti sono presenti in circa il 20% dei casi all'esordio (10), ma in serie sottoposte ad esplorazione chirurgica la percentuale varia dal 30-63% dei casi (11).

9.1 Epidemiologia

Le neoplasie del canale anale rappresentano il 4% di tutti i tumori del grosso intestino e sono più frequenti nel sesso femminile (1.5-2 volte). L'incidenza annuale è di 1/100.000 nella popolazione eterosessuale, circa 500 nuovi casi all'anno nel Regno Unito e 3.500 negli USA (12). Viene riportata un'incidenza più alta (35/100.000) nei maschi omosessuali che svolgono pratiche sessuali passive, il rischio raddoppia se il soggetto è HIV positivo.

La promiscuità sessuale e le malattie a trasmissione sessuale incrementano l'incidenza in entrambi i sessi. L'età mediana alla diagnosi è di circa 60 anni, con un ampio range (30-80 anni).

Etiologia e fattori di rischio

I dati di seguito riportati, indirizzano verso l'ipotesi di una etiologia multifattoriale

A tutt'oggi, tuttavia, non ci sono dati a favore di un programma di screening.

Infezioni

L'infezione da Papilloma virus (HPV) di tipo 13 e 16 (cosiddette forme ad alto rischio) associata allo sviluppo di condilomi acuminati nei genitali esterni sembra svolgere un ruolo promuovente l'insorgenza di neoplasie spinocellulari (rischio relativo di 26.9 negli uomini e di 32.5 nelle donne), con un periodo di latenza di più di 40 anni (13) analogamente alle neoplasie della cervice uterina (14). L'HPV-DNA (di tipo 16) è stato riscontrato nell'80% delle biopsie di tumori spinocellulari esaminati (15) e nelle neoplasie intraepiteliali ad alto grado (16), in particolare nei maschi omosessuali (17). Anche le infezioni da Herpes simplex di tipo 1, da Chlamidia tracomatis e da Gonococco sono associate ad un incremento del rischio relativo rispettivamente del 4.1, 2.3 e 17.2 (18).

In soggetti HIV positivi è elevata l'incidenza di neoplasie intraepiteliali (ASIL). Il rischio relativo dopo infezione da HIV è dell'84.1 per i maschi omosessuali e del 37.8 per gli eterosessuali. Da recenti osservazioni, sembra che il virus HIV favorisca la replicazione dei tipi oncogeni dell'HPV ed aumenti il rischio di ASIL e di neoplasie in questa popolazione, anche se il *Center for disease Control* non considera le neoplasie del canale anale come malattie correlate all'AIDS (19).

Fumo

Il fumo rappresenta un fattore di rischio solo per le donne in premenopausa ed è stato ipotizzato che agisca come antiestrogenico nel promuovere la cancerogenesi (20).

Altri fattori

In individui immunocompromessi, ad esempio dopo trapianto d'organo, il rischio di sviluppare una neoplasia del canale aumenta di

circa 100 volte (21), così come in soggetti affetti da una pregressa neoplasia vulvo-vaginale o della cervice uterina.

9.2 Fattori prognostici

Il più importante fattore prognostico è la sede di insorgenza.

I tumori del canale sono più aggressivi di quelli del margine (14). Nessuna sostanziale differenza è stata segnalata, considerando i vari sottotipi istologici della forma squamocellulare.

Il grading può essere considerato un fattore prognostico (22).

Altrettanto importante è lo stadio di T, al cui aumento è correlato un peggioramento della prognosi (22-24).

L'interessamento linfonodale è un fattore prognosticamente sfavorevole ed è correlato ad un più elevato tasso di ricadute locali come segnalato in letteratura da due studi di fase III (7,25). L'infezione da HIV sembrava rappresentare un fattore sfavorevole, tuttavia la terapia con antivirali ha permesso l'impiego di trattamenti standard con un DFS analogo a quello di pazienti HIV negativi (19,26). A causa delle implicazioni correlate alla presenza di infezione misconosciuta da HIV, come infezioni opportunistiche durante il trattamento radiochemioterapico, è consigliabile l'esecuzione del test in tutti i soggetti a rischio.

Una prognosi sfavorevole sembra associata all'elevata presenza di p53 nell'istotipo squamocellulare (27).

La tolleranza ai trattamenti multimodali sembra essere un fattore predittivo di successo (28).

9.3 Stadiazione

Indagini di stadiazione

Sono consigliati i seguenti accertamenti:

- biopsia con esame istologico;
- Rx torace;
- test HIV;
- esplorazione rettale <u>+</u> visita ginecologica;
- ano-retto-sigmoidoscopia, possibilmente con documentazione fotografica della lesione;

- ecografia od ecoendoscopia transanale per la definizione della estensione di T e del livello di infiltrazione neoplastica in profondità;
- TC addome e pelvi: è consigliabile estendere sistematicamente le scansioni almeno 5-6 cm, distalmente alle tuberosità ischiatiche;
- ecografia inguinale in casi di linfonodi clinicamente dubbi;
- agoaspirato o biopsia di linfonodi inguinali dubbi.

Altre indagini, ritenute opzionali, divengono indispensabili su indicazione clinica: TC torace, RM pelvi, ecografia epatica, scintigrafia ossea, TC-PET, ecc.

TNM (2007)

Tumore primitivo

TX: Tumore primitivo non definibile

T0: Tumore non evidenziabile

Tis: ca in situ

T1: $\leq 2 \text{ cm}$

T2: > 2 - 5 cm

T3: > 5 cm

T4: ogni T con invasione di organi o strutture

Linfonodi regionali

N0 linfonodi non valutabili

N1 linfonodi peri-rettali

N2 iliaci interni e/o inguinali monolaterali

N3 peri-rettali e inguinali e/o iliaci interni e/o inguinali bilaterali

STADIO I	T1	N0	M0
STADIO II	T2-3	N0	M0
STADIO III A	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
STADIO III B	T4	N1	M0
	ogni T	N2-3	M0
STADIO IV	ogni T	ogni N	M1

9.4 Trattamento

Ruolo storico della radioterapia esclusiva

La radioterapia quale trattamento esclusivo è stata inizialmente impiegata nelle forme molto avanzate e/o non trattabili chirurgicamente.

Fu subito evidente una chiara relazione dose-risposta, poiché un più alto controllo locale si ottenne quando la dose di radioterapia era superiore a 55 Gy (29-31).

Un sovradosaggio variabile tra 19-25 Gy è stato somministrato con brachiterapia interstiziale mediante impianti con ¹⁹²Iridio (32).

Tuttavia, date le alte dosi di radioterapia somministrate, le sequele tardive (stenosi anali, fistole, sanguinamento, ulcere) sono state elevate (10-30% a seconda delle casistiche), con ricorso alla colostomia nel 6-12% dei casi (29,33-35).

La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 39-76%, quella libera da colostomia del 67-74% (36,37).

Con questi risultati, la radioterapia esclusiva si pose come ragionevole alternativa alla chirurgia nei tumori di piccole dimensioni, mentre per le forme più avanzate e profondamente infiltranti i risultati clinici non erano soddisfacenti

Ruolo della radiochemioterapia

Nel tentativo di migliorare le risposte e di ridurre l'incidenza di ricadute locali, sulla scorta di dati preclinici (38) che ne sostenevano l'effetto potenziante si associarono alcuni farmaci chemioterapici al trattamento radiante.

Nel 1974, Nigro (39) pubblicò l'esperienza della radioterapia preoperatoria condotta a 30 Gy (dose ritenuta compatibile con limitate complicanze post-operatorie) in associazione alla somministrazione di 5-Fluorouracile (5-FU) in infusione continua ($1^{\circ} \rightarrow 4^{\circ}$ giorno) e Mitomicina C (MMC) in bolo (solo il 1° giorno).

Tale associazione, nota con l'acronimo di FUMIR, si è mostrata in grado di sterilizzare la neoplasia (RC patologiche) nel 74% dei pazienti, comunque sottoposti in seguito a Miles.

Questa elevata percentuale di risposte indusse a riservare la chirurgia demolitiva ai soli pazienti non responsivi, aprendo così la strada alla conservazione d'organo con indubbio impatto sulla qualità della vita.

Numerosi studi di fase I-II successivi hanno confermato l'efficacia del trattamento radiochemioterapico concomitante esclusivo secondo lo

schema FUMIR (40), segnalando percentuali di controllo locale e di sopravvivenza analoghe a quelle ottenute con chirurgia demolitiva e con l'indubbio vantaggio di favorire la conservazione d'organo nella maggioranza dei pazienti.

Lo schema FUMIR rappresentò presto lo standard di comparazione per ogni altro trattamento.

Studi randomizzati

Negli anni '80, due studi di fase II (41,42) hanno confrontato i risultati ottenuti con un trattamento combinato radiochemioterapico con la casistica storica trattata con sola radioterapia, segnalando un vantaggio considerevole nel controllo locale.

Due studi randomizzati hanno confermato questo risultato.

Sia lo studio dell'EORTC (7) sia quello dell'UKCCR (43) hanno riportato un vantaggio nel controllo locale, nella conservazione dello sfintere e nella sopravvivenza cancro-specifica senza un significativo incremento della tossicità tardiva nel braccio di radiochemioterapia.

Tale risultato è particolarmente significativo negli stadi più avanzati di malattia.

Lo studio americano di fase III RTOG 8704/ECOG 1289 (25) ha confrontato lo schema FUMIR con una radiochemioterapia con solo 5-FU, riportando un vantaggio statisticamente significativo derivato dalla combinazione dei due farmaci: il ruolo positivo della MMC si tradusse in una maggiore percentuale di risposte complete, in una minore incidenza di recidive locali e di colostomie definitive, sebbene a costo di una più spiccata tossicità acuta.

Nuovi farmaci

Il riscontro di tossicità dello schema FUMIR ha sollecitato la ricerca di nuovi farmaci da associare al 5-FU.

Il Cisplatino (CDDP) è stato studiato per il suo effetto radiosensibilizzante come possibile sostituto della MMC, in quanto presenta uno spettro di tossicità diverso dal 5-FU.

Sono stati condotti numerosi studi di fase I-II che ne hanno testato la tossicità e l'efficacia.

Tutte le esperienze effettuate hanno riportato una efficacia terapeutica sovrapponibile in termini di controllo locale e conservazione dello sfintere (31,44,45) a quella dello schema FUMIR con una tossicità minore in alcuni studi (45).

Pur non essendo ancora disponibili i risultati di studi di fase III ancora in corso (46) che validino la combinazione, lo schema di chemioterapia contenente il CDDP è entrato nella pratica clinica di molte Istituzioni di riferimento.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio cooperativo di fase III RTOG 98-118 (47) dove il braccio di controllo è stato trattato con lo schema con FUMIR e quello sperimentale con 2 cicli di PLAFUR (Platino e 5-FU) neodiuvante e successiva radiochemioterapia con PLAFUR.

Nessun incremento della DFS e delle colostomie è stato evidenziato con lo schema contenente il Cisplatino.

Ruolo della chirurgia

Attualmente, la strategia terapeutica generale si avvale prevalentemente di trattamenti conservativi radiochemioterapici.

La chirurgia mantiene un ruolo soltanto in alcuni casi, ad esempio piccoli tumori T1-2 N0 del margine anale possono essere resecati con adeguato margine (24,43,48), così come le forme *in situ* possono avvalersi di un escissione locale o mediante laser (49).

Una temporanea colostomia può essere necessaria in pazienti con malattia avanzata, per consentire loro di eseguire i trattamenti integrati radiochemioterapici oppure in pazienti con fistola retto-vaginale.

La chirurgia demolitiva può essere considerata una opzione come trattamento di salvataggio in caso di recidiva/residuo dopo radiochemioterapia (50).

E' ancora in fase di validazione la tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (51).

Radioterapia

La radioterapia a fasci esterni impiega radiazioni di energia superiore a 6 MV.

Quando l'irradiazione è concomitante alla chemioterapia può essere presa in considerazione una modulazione di dose e volumi, guidata dallo stadio iniziale di malattia e dalla riduzione delle dimensioni della stessa neoplasia durante il corso della radioterapia.

Se il trattamento radiante non prevede l'associazione con la chemioterapia, la dose consigliata al tumore primitivo ed ai linfonodi metastatici é di 65-70 Gy.

La dose da prescrivere ai linfonodi regionali clinicamente negativi è di 45-50 Gy. Il frazionamento consigliato è quello convenzionale di 180-200 cGy al giorno.

Controindicazioni al trattamento radiante

1) Assolute

- pregressa radioterapia pelvica
- paziente non collaborante
- gravidanza in atto

2) Relative

- malattie autoimmuni
- malattie croniche intestinali
- diabete insulino-dipendente

SPLIT (pausa programmata)

Nonostante la quasi totalità di pazienti sottoposti a radioterapia continuativa necessiti di una interruzione durante il trattamento per tossicità G3 (specie cutanea), la maggior parte dei radioterapisti continua ad essere perplessa nell'introdurre una pausa "programmata" per il timore di favorire la ricrescita tumorale durante lo *split*.

Nella successione di schemi FUMIR proposti dal *Princess Margareth Hospital*, la modalità di trattamento che prevedeva 2 cicli di 24 Gy intervallati da una pausa di 3-4 settimane si era dimostrata in grado di favorire i migliori risultati sul controllo di malattia e la minore tossicità. Cummings giustificava lo *split*, sottolineando che la neoplasia anale può presentare un tempo di *clearance* lento (2-36 settimane) e che dopo l'interruzione può essere ridefinito un volume radioterapico ridotto conformato sul residuo neoplastico, con ovvia riduzione degli effetti collaterali ed infine, che la pausa è comunque compensata dalla intensificazione della chemioterapia.

L'uso dello *split* non trova ancora un accordo unanime; il suo utilizzo va messo sicuramente in relazione sia alla dimensione iniziale della neoplasia e quindi alle dosi ed ai volumi scelti per il trattamento, sia allo schema di chemioterapia concomitante impiegato. Nessuna interruzione programmata è stata, per esempio, prevista nei trattamenti effettuati con PLAFUR ed i Centri che hanno adottato questo schema hanno comunque riportato una discreta tolleranza.

Pertanto, si ritiene consigliabile l'introduzione di una pausa "programmata" (ridotta a 2 settimane) dopo 45 Gy, soprattutto se si impiega lo schema FUMIR.

Schemi di chemioterapia concomitante

FI/MIR

Il 1° ciclo viene effettuato in concomitanza con l'inizio della radioterapia, il 2° ciclo in concomitanza della seconda fase di radioterapia dopo opportuna pausa programmata, secondo lo schema seguente:

- Mitomicina-C mg 10/m² e.v. in bolo (die 1)
- 5-Fluorouracile mg 1.000/m²/die in infusione venosa protratta di 4 giorni (die 1-4)

PLAFUR

Il 1° ciclo viene effettuato in concomitanza con l'inizio della radioterapia, il 2° ciclo dopo quattro settimane dal primo, secondo lo schema seguente:

- Cisplatino mg 100/m² e.v. (die 1)
- 5-Fluorouracile mg 1.000/m²/ die in infusione venosa protratta di 4 giorni (die 1-4)

Durante il trattamento, è raccomandato un controllo settimanale del paziente al fine di rilevare la presenza di tossicità locali, enteriche, vescicali, rettali ed ematologiche.

Si raccomanda la registrazione in cartella mediante l'impiego di opportune scale di valutazione delle tossicità (RTOG, WHO ecc.)

Valutazione della risposta

Allo scopo di monitorare la tossicità locale, si consiglia una prima valutazione clinica a tre-quattro settimane dalla fine della radiochemioterapia.

Vi sono molte controversie in merito al momento migliore di valutazione della risposta ai trattamenti primari.

Questa viene generalmente valutata in sesta-ottava settimana dal termine del trattamento radiochemioterapico, anche se alcuni autori ritengono ancora possibile una regressione entro la dodicesima settimana (52), data la lenta *clearance* di questa neoplasia.

Una malattia residua che tende progressivamente a ridursi può essere ancora definita in risposta e non va sottoposta ad accertamento

bioptico, per il potenziale rischio di complicanze locali dovute alla manovra. In quest'ambito, appare di buon ausilio il recente impiego dell'*imaging* biologico mediante PET che, insieme alla tradizionale anoscopia, può meglio evidenziare i veri casi di fallimento.

Brachiterapia (BRT)

La brachiterapia nel trattamento del canale anale viene impiegata con lo scopo di somministrare una dose supplementare sul letto tumorale al termine del tempo radiochemioterapico, per incrementare il controllo locale, preservando la funzionalità sfinterica.

Sono consigliate tecniche che impiegano ¹⁹²Ir:

- *after-loading* (LDR)
- tecnica remote after-loading (PDR)

La dose consigliata è di 15-25 Gy (a seconda della dose precedentemente somministrata e delle dimensioni dell'impianto).

Controindicazioni alla BRT

- infiltrazione anulare all'esordio > 2/3 della circonferenza del canale anale:
- infiltrazione longitudinale residua > 5 cm;
- spessore dell'infiltrazione residua > 1.5 cm;
- diffusione alla cute perianale all'esordio, che non permette una adeguata copertura da parte dell'impianto.

9.5 Principali indicazioni di trattamento

Stadio 0

Lo stadio 0 è rappresentato dalla forma *in situ*, che non oltrepassa la membrana basale. Per questo stadio è indicata:

• escissione chirurgica limitatamente all'area interessata per via tradizionale o mediante laser.

Stadio I e II

Per questi stadi sono indicati:

• radiochemioterapia concomitante con finalità curativa.

Esistono due opzioni chemioterapiche:

- associazione di 5-Fluorouracile + Mitomicina C (FUMIR)
- associazione di 5-Fluorouracile + Cis-platino (PLAFUR).
- brachiterapia esclusiva, in casi selezionati

Stadio III A

Per questo stadio è indicato:

• radiochemioterapia concomitante con finalità curativa come descritto per lo stadio I e II.

Stadio III B

Per questo stadio è indicato:

 radiochemioterapia come descritto per lo stadio II seguito da resezione chirurgica dell'eventuale residuo del tumore primitivo (escissione locale o resezione addominoperineale) e/o dell'eventuale residuo linfonodale mono o bilaterale.

Stadio IV

Per questo stadio non può essere indicato un trattamento standard. È consigliata la palliazione dei sintomi mediante varie opzioni terapeutiche:

- chirurgia palliativa
- radioterapia palliativa
- radiochemioterapia palliativa

Residuo di malattia

In caso di risposta non completa al primo trattamento curativo, lo standard è rappresentato dalla chirurgia demolitiva.

Qualora le dimensioni del residuo di malattia lo consentano, può essere effettuato un tentativo con sovradose di brachiterapia.

Recidiva locale

In caso di recidiva locale è indicata una chirurgia radicale demolitiva. In alternativa, una chemioterapia con schema differente da quello effettuato concomitante ad un ritrattamento radiante (anche con brachiterapia se indicata) può essere effettuata in casi selezionati, al fine di evitare una colostomia definitiva.

9.6 Esami di follow-up

Sono raccomandati i seguenti esami di follow-up (53)

	1*-2* anno	3*-5* anno
Esplorazione rettale	Trimestrale	Semestrale
Ecoendoscopia	Trimestrale	Semestrale
Tac pelvi	Semestrale*	Annuale
Anoscopia	Trimestrale	Annuale
Rx torace	Semestrale	Annuale
Esame obiettivo	Trimestrale	Semestrale
Ecografia addome e	Semestrale	Semestrale
regioni inguinali		
Esami ematochimici	Trimestrali	Semestrali
Visita ginecologica	Semestrale	Annuale
Pap test	Annuale	Annuale

^{*} se positiva all'esordio

Oualità della vita

La valutazione della qualità di vita riveste un importante ruolo nelle misurazione del risultato terapeutico, soprattutto in considerazione dell'impiego di trattamenti conservativi dell'organo e della sua funzione.

Pertanto, è consigliabile l'impiego di questionari pertinenti (funzione sfinterica, funzione sessuale).

Direzioni future

Il trattamento radiochemioterapico concomitante rappresenta una ottima applicazione di una strategia multimodale, volta alla preservazione dell'organo e della sua funzione. Tuttavia, è ancora da definire quale sia lo schema terapeutico migliore e restano aperti ancora diversi problemi che, per quanto riguarda la radioterapia, sono fondamentalmente volti all'ottimizzazione della tecnica di trattamento.

Un ulteriore miglioramento dei risultati potrà essere ottenuto grazie a:

- recenti progressi tecnologici che permetteranno l'individuazione dei volumi con massimo rispetto degli organi critici in considerazione della maggiore tossicità attesa dal trattamento concomitante:

- definizione del livello di dose adeguato;
- scelta della tecnica per l'effettuazione della sovradose sul volume tumorale (con tutto lo spettro di controversie relative all'impiego della brachiterapia);
- trattamento a dosi adeguate delle aree linfonodali clinicamente positive.

La migliore tollerabilità attesa dal perfezionamento della tecnica potrà consentire, inoltre, di ridefinire il ruolo della pausa programmata, correlato con il potenziale rischio di ripopolamento neoplastico.

Rimane ancora da valutare il ruolo della chemioterapia di mantenimento sul controllo locale, incidenza di metastasi e sopravvivenza.

A questo proposito, due studi in corso (54,55) potrebbero dare in futuro nuovi orientamenti.

Studi volti a definire una migliore caratterizzazione biologica della neoplasia potranno consentire di modulare le varie opzioni terapeutiche per ciascun paziente, limitando così l'esposizione al rischio di tossicità dei trattamenti multimodali.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Northover JMA. Management of anal cancer: past and present policy at Saint Mark's hospital. *Acta Chirurgica Austriaca 1994*; 26:361-65
- 2. Boman BM, Moertel CG et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer 1984: 54:114-25*
- 3. Gerard JP, Chapet O et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of anal canal: experiences in a series of 270 patients treated in Lyon and review of literature. *Cancer* 2001; 92:77-84
- 4. Deans GT, McAlleer JJ et al. Malignant anal tumours. *Brit J Surg 1994;* 81:500-58
- 5. Perkowski PE, Sorrells DL et al. Anal duct carcinoma: case report and review of literature. *Am Surg 2000; 66:1149-52*
- 6. Arnott SJ, Cunningham D et al. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet 1996; 348:1049-1054*

- 7. Bartelink H, Roelofsen F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and treatment of cancer Radiotherapy and gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997: 15:2040-49
- 8. Klas JV, Rothenberger DA et al. Malignant tumours of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer 1999;* 85:1686-93
- 9. Semelka RC, Pedro MS et al. Gastrointestinal tract. *In: Semelka RC (eds) Abdominal pelvic MRI, 1 ed. New York Wiley-liss, 2002; 257-649*
- 10. Cummings BJ. Anal cancer. In Perez CA, Brady LJ ed. Principles and practice of Radiation Oncology, Third Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 1511-24
- 11. Golden GT, Horsley JS et al. Surgical management of epidermoid carcinoma of the anus. Am J Surg 1976; 131:275-80
- 12. Greenlee RT, Murray T et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33
- 13. Zur HH. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol 1977; 78:1-30
- 14. Frisch M, Fenger C et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59:753-7
- 15. Frish M, Glimelius B et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997; 337:1350-8
- 16. Palefsky JM, Holly EA et al. Detection of papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51:1014-9
- 17. Scholefield IH, Sonnex C et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet 1989*; 2:765-9
- 18. Daling JR, Weiss NS et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. N Engl J Med 1987; 317:973-7
- 19. Peddada AV, Smith DE et al. Chemotherapy and low dose radiotherapy in the treatment of HIV infected patients with carcinoma of the anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997*; 37:1101-5
- Frish M, Glimelius B et al. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism. J Natl Cancer Inst 1999; 91:708-15
- 21. Ogunbiyi OA, Scholefield JH et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg 1994; 81:365-7*

- 22. Goldman S, Auer G et al. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987: 30:444-8
- 23. Schleinger M, Krzisch C et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognosis variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989: 17:1141-1151
- 24. Peiffert D, Bey P et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid caners of the anal canal: prognostic factors of tumor control and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:310-324
- 25. Flam M, John M et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996: 14:2527-39
- 26. Cleator S, Fife K et al. Treatment of HIV associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer 2000; 36:754-758*
- 27. Wong CS, Tsao MS et al. Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:309-14
- 28. Roohipour R, Patl S, Goodman KA, Minsky B, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR, Neuman HB, Shia J, Schrag D, Temple LKF. Squamous cell carcinoma of the anal canal: predictor of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008: 51:147-53
- 29. Martenson JAJ, Gunderson LL et al. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer 1993;* 71:1736-40
- 30. Willett CG. Organ preservation in anal and rectal cancers. Curr Opin Oncol 1996; 8:329-33
- 31. Gerard JP, Ayzac L et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients. *Radiother Oncol 1998*; 46:249-56
- 32. Sandhu AP, Symonds RP et al. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: 10 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:575-81*
- 33. Allal A, Kurtz JM et al. Chemotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993: 27:59-66
- 34. Doggett SW, Green JP et al. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:1069-72
- 35. Allal A, Mermillod B et al. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer 1997*; 79:2329-35

- 36. Papillon J. Radiation Therapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal region. *Dis Colon Rectum 1974; 17:184-87*
- 37. Newman G, Calverley DC et al. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother Oncol* 1992: 25:196-202
- 38. Byefield IE, Frankel SS et al. Phase I and pharmacologic study of 72 hours-infused 5FU and Hyperfractionated cyclical radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:781-800
- 39. Nigro ND, Vaitnevicius VK et al. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum 1974; 17:354-356*
- 40. Doci R, Zucali R et al. Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann Surg 1992; 215:150-56*
- 41. Cummings B, Keane T et al. Results and toxicity of treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer 1984; 54:2062-68*
- 42. Papillon J, Montbarbon JF et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: a series of 276 cases. *Dis Colon Rectum 1987*; 30:324-33
- 43. UKCCCR. Epidermoid anal cancer: result from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone vs radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348:1049-54
- 44. Rich TA, Ajani JA et al. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol 1993*; 27:209-15
- 45. Doci R, Zucali R et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol 1996*; 14:3121-3125
- 46. Martenson JA, Lipsitz SR et al. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5 fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): a Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 35:745-49
- 47. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, Mitomycin, and radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin and Radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomised controlled trial. *Jama* 2008; 299(16):1914-1921
- 48. Mendenhall WM, Zlotecki RA et al. Squamous cell carcinoma of the anal margin treated with radiotherapy. *Surg Oncol 1996*; 5:29-35
- 49. Bandieramonte G, Bono A et al. Laser surgery for small perineal neoplasms. Eur J Cancer 1993; 29A:1528-31
- 50. Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, Birnbaum E, Fleshmann F, Mayerson R, Diez D. Salvage surgery after failed chemoradiation for anal canal

- cancer: Should the paradigm be changed for high-risk tumors? *J Gastrointest Surg 2007*; 11:1744-1751
- 51. Rabbitt P, Pathma-Nathan N et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the anal canal. ANZ J Surg 2002; 72:651-54
- 52. Meropol NJ, Niedzwiecki D et al. Combined modality therapy of poor risk anal canal carcinoma: A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Proc Am Soc Clin Oncol 1999*; 18:273a (abst 909)
- 53. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review) *In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2002*
- 54. James R, Meadows H et al. The second UK phase III anal cancer trial of chemoradiation and maintenance therapy (ACT II): Preliminary results on toxicity and outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:287 (abst)
- 55. Peiffert D, Seits JF et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5FU with CDDP chemotherapy for patients with anal cancer: a French Cooperative Study. *Annals Oncology 1997; 8:575-581*

10.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Le linee guida sono un insieme di "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere operatori sanitari e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche" (1). Vale a dire: "raccomandazioni di comportamento clinico. elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (2,3). L'obiettivo di una linea guida è quindi quello di migliorare l'intervento e la qualità dell'assistenza rispetto al problema di cui si occupa. L'efficacia, invece, è connessa alla capacità di applicazione della stessa ad un progetto "locale". regionale o nazionale condiviso. Per valutarne la realizzazione è necessario individuare criteri di valutazione del percorso assistenziale e gli indicatori di *performance* che permettano di stabilire se, come e quanto dette linee guida siano state applicate alla pratica professionale quotidiana nel territorio dove sono state poste in atto.

10.1 Ruolo del Medico di Medicina Generale

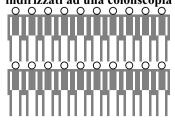
L'impegno del Medico di Medicina Generale (MMG) nella gestione delle neoplasie spazia dalla prevenzione al farsi carico dei pazienti con sintomi sospetti per neoplasia, con paure inerenti a queste patologie o con rischio aumentato per familiarità o stile di vita personale. Il suo intervento copre l'intero spettro della malattia dalla prevenzione alla palliazione, compreso il supporto per gli aspetti psicologici e sociali al malato ed ai suoi familiari (4,5). Il ruolo del MMG nella gestione del cancro del colon-retto è fondamentale. Il suo coivolgimento è indispensabile in progetti volti a prevenire e trattare le patologie neoplasiche dell'intestino. E' essenziale che egli conosca i risultati previsti per uno screening di popolazione per il tumore del colonretto, per una fattiva collaborazione al progetto. È utile poi che conosca i tassi di incidenza e di mortalità di queste neoplasie nella popolazione italiana e quale possa essere la frequenza di esse tra i suoi assistiti durante l'arco della sua pratica professionale (Tabelle 1 e 2)

Tabella 1

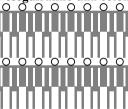
Risultati previsti di uno screening per tumore del colon-retto (6)

Per ogni 1.000 persone che completano la ricerca di sangue occulto nelle feci

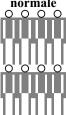
Circa 20 avranno un esame positivo e saranno indirizzati ad una colonscopia



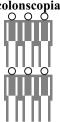
Circa 16 eseguiranno una colonscopia*



Circa 8 avranno una colonscopia normale



Circa 6 avranno un riscontro di polipo alla colonscopia



Circa 2 avranno un riscontro di cancro dell'intestino alla colonscopia



^{*:} basato su un tasso di adesione del 78%. Le ragioni per cui i partecipanti allo screening possono non sottoporsi alla colonscopia possono includere: non essersi presentati, aver eseguito l'esame privatamente, essere già in terapia o essere già in un programma di follow- up dei polipi, aver già avuto recentemente una colonscopia diagnostica, non avere più il colon.

Tabella 2

ELEMENTI PRATICI UTILI PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (7)

Il tumore del colon-retto:

tra il 1998-2002 (come sede aggregata), è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate negli uomini (11.3% del totale dei tumori), e al 3° posto nelle donne (11.5% del totale)

tra le cause di morte da tumore è stata la seconda in ordine di frequenza sia fra gli uomini (10.4% di tutti i decessi per neoplasia) sia fra le donne (12.4%)

nell'area AIRT sono stati diagnosticati in media ogni anno 88.8 casi di tumore del colon-retto ogni 100.000 uomini e 70.3 ogni 100.000 donne.

In Italia ci sono ogni anno 20.457 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e 17.276 fra le femmine

nel 2002 si sono verificati 10.526 decessi per tumore del colon-retto fra i maschi e 9.529 decessi fra le femmine.

Il rischio di avere un tumore del colon-retto nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è: di 5.09% fra i maschi (1 caso ogni 20 uomini) di 3.13% fra le femmine (1 caso ogni 32 donne)

il rischio di morire è di:

1.73% fra i maschi (1 caso ogni 58 uomini) e 1.0% fra le femmine (1 caso ogni 100 donne).

Numero cumulativo di cancri attesi da un MMG nella sua attività professionale (8):

Cancri attesi (cumulativi) nell'arco della vita professionale di un medico con 1.000 assistiti												
	femmine			maschi			totale					
anni attività	10	20	30	40	10	20	30	40	10	20	30	40
mammella	3	7	12	18	0	0	0	0	3	7	12	18
polmone	0	0	0	0	2	6	12	18	2	6	12	18
stomaco	1	2	4	6	1	2	5	7	2	4	9	13
colon	1	2	4	6	1	2	3	5	2	4	7	11
retto	0	1	2	3	0	1	2	3	0	2	4	6
melanoma	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2
tutti	9	29	53	74	9	28	53	81	18	57	106	155

In attesa che siano definiti progetti nazionali di *screening* sulla neoplasia del colon-retto da parte del SSN ed in tutte le realtà dove non sia già stato coinvolto in progetti "locali", al medico di famiglia spetta sempre il duplice compito di vagliare per i suoi assistiti interventi sia di "medicina di iniziativa" sia di "medicina di attesa vigile" per la prevenzione ed il trattamento delle neoplasie dell'intestino

E' compito del medico di famiglia individuare tra i suoi assistiti quelli a rischio per l'insorgenza del tumore del colon-retto da avviare alle opportune procedure di screening ("medicina di iniziativa"). Allo stesso modo, spetta al MMG individuare i pazienti che presentano sintomi compatibili con il sospetto di neoplasia del colonretto ed avviarli tempestivamente ad eseguire le indagini all'individuazione dell'eventuale appropriate neoplasia. provvedere a mettere in atto gli interventi più adeguati per controllare la progressione della malattia ("medicina di attesa vigile"). Per la corretta messa in pratica delle linee guida è fondamentale la stretta collaborazione tra MMG e specialisti di riferimento nel territorio in cui il MMG opera, al fine di ridurre il più possibile le inutili attese in fase di accertamento

10.2 Prevenzione, screening e diagnosi precoce

I fattori ambientali che si associano ad un rischio aumentato di cancro colorettale sono prevalentemente di tipo alimentare (soprappeso e obesità, dieta ipercalorica, consumo di carni animali e di carni rosse). La particolarità e la specificità del modello assistenziale svolto dal MMG, che conosce profondamente l'ambiente, il tessuto sociale e il contesto familiare in cui opera, lo rendono il più adatto a svolgere un'opera capillare di counselling alimentare nei confronti dei propri assistiti e delle loro famiglie. Infatti, spetta al medico di famiglia il compito di informare sui regimi dietetici che possono favorire una più bassa incidenza di tumori colorettali quale, in particolare, una dieta ricca di verdura e frutta (preferibilmente consumate fresche), cereali e legumi, carni bianche e pesce. Il suo ruolo è essenziale per promuovere un regime dietetico di "tipo mediterraneo", in contrapposizione a quello "tipo fast-food" (con abbondante uso di cibi poco raffinati e poveri di fibre insieme a grandi quantità di proteine e

grassi animali) che, spesso per esigenze lavorative, si sta sempre più diffondendo anche nel nostro Paese.

Parimenti, possono risultare efficaci le sue raccomandazioni nel controllo e nella riduzione del peso, non solo attraverso una dieta adeguata, ma anche con la promozione di un'attività fisica costante.

Pertanto, risulta fondamentale l'impegno del MMG nella divulgazione del "Codice Europeo contro il cancro" (9), con particolare attenzione alle norme alimentari.

Detta azione, se eseguita in modo metodico, capillare e continuativo, potrebbe contribuire nel medio-lungo periodo a modificare l'incidenza di questa patologia.

Per raggiungere questo obiettivo, è fondamentale che la Medicina Generale abbia una formazione specifica su questi temi e che collabori in ciascun ambito territoriale con le Aziende Sanitarie, le associazioni di malati e cittadini a contrastare il "rumore di fondo" fuorviante prodotto da altre fonti di "pseudo-informazione sanitaria" in tema di alimentazione (media, pubblicità, moda, ecc).

Un punto chiave dell'impegno del medico di famiglia nello *screening* del tumore del colon-retto è quello di valutare il livello di rischio individuale di ciascun dei suoi assistiti per questo tipo neoplasia. Mentre è evidente, invece, che qualsiasi paziente che si presenti in ambulatorio con sintomi o segni suggestivi per il sospetto di una neoplasia del colon-retto deve sempre essere avviato con celerità ad effettuare gli accertamenti diagnostici necessari a confermare o ad escludere la neoplasia (10-13). Si può stimare che ad un MMG con 1.500 assistiti si presenti in media un caso all'anno di neoplasia colorettale e 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto (14). Si noti che il valore predittivo positivo per tumore del colon-retto di un sanguinamento rettale è meno di 1/1.000 nella popolazione generale, ma diventa 1/50 in medicina generale e 1/3 per i pazienti inviati in ospedale dal MMG (13.15).

Tre sono i fattori che influiscono in modo significativo sul rischio individuale di neoplasia del colon-retto: età, storia clinica personale e familiare. Ad essi il medico di famiglia deve porre attenzione per definire una stratificazione del rischio tra i suoi assistiti, selezionando quelli che necessitano di un intervento volto ad evidenziare la presenza di una neoplasia silente, anche in assenza dell'avvio di uno screening di popolazione nel territorio in cui opera.

Proprio l'esistenza di fattori di rischio individuali e familiari consentono al MMG di fare un'azione attiva di prevenzione attraverso una medicina di iniziativa nelle situazioni ritenute a rischio potenziale. Un'azione di prevenzione ancora più aggressiva, ed in termini di risultati più efficace, può essere fatta dal medico di famiglia nei confronti di quei nuclei familiari a rischio, in caso si manifesti in un soggetto una neoplasia colorettale di tipo genetico. In questo caso, l'azione di informazione e promozione dello *screening* nel nucleo familiare colpito è uno dei compiti più importanti dell'azione preventiva che può svolgere efficacemente il MMG.

Inoltre, spetta al medico di famiglia la capacità di cogliere all'interno di alcuni nuclei familiari l'insorgenza di situazioni di allarme per una patologia neoplastica colorettale ad andamento ereditario (cancro colorettale in più di una generazione senza salti, insorgenza di tumore in uno o più familiari prima dei 50 anni, prevalenza di localizzazione destra con più tumori sincroni o metacroni come l'associazione di questa neoplasia a carcinomi dello stomaco, endometrio, ovaio e dell'apparato urogenitale) monitorando attentamente segni e sintomi indicativi di una possibile insorgenza di nuovi casi nei familiari (vedi cap. 3)

In un'epoca in cui poi, la grande pressione dei *media*, (non sempre giustificata dalle informazioni scientifiche disponibili) ed iniziative locali su piccola scala suggeriscono o promuovono *screening* sul cancro colorettale di dubbia utilità ed efficacia, è compito del medico di famiglia informare correttamente i suoi pazienti sull'utilità ed efficacia delle singole metodiche di *screening*.

In caso di progetti di *screening* qualificati, è compito del medico di famiglia partecipare in modo attivo all'arruolamento dei soggetti affinché, qualora venga avviato un progetto secondo criteri e metodiche accreditate, si possa eseguire il *test* sulla maggior parte dei soggetti a rischio. Inoltre, spetta al medico di famiglia contribuire a fornire informazione oneste ed equilibrate relativamente a benefici e rischi di ciascuna delle indagini proposte.

Alla luce delle attuali evidenze, non è né scientificamente né eticamente giustificato che il MMG sottoponga indiscriminatamente a *screening* per neoplasia colorettale, sulla base di una iniziativa personale, tutti i suoi pazienti.

Invece, è altamente raccomandabile che lo faccia, qualora nella sua attività si manifesti in un suo paziente una neoplasia che preconizzi un rischio di ulteriori possibili casi di malattia nel nucleo familiare.

In questi casi, il MMG è l'unico professionista che, per il ruolo che ricopre, può garantire un'azione mirata di *screening* che raggiunga tutti i componenti della famiglia di quel paziente.

In questi casi, il suo ruolo è insostituibile sia nello spiegare all'intero nucleo familiare la necessità dell'indagine (fornendo a coloro che sono contrari o scettici le evidenze scientifiche che supportano l'utilità di questo tipo di prevenzione in funzione di un possibile rischio attuale o futuro), sia nel seguire che essa venga eseguita da tutti i familiari a rischio potenziale.

Infine, di fronte ad un incremento di uso improprio delle risorse sanitarie che porta spesso all'uso di marcatori tumorali già in fase di *screening*, al di fuori di qualsiasi indicazione di letteratura accreditata, è compito del medico di famiglia chiarire con i prescrittori, con il paziente ed i suoi familiari, che i marcatori neoplastici (CEA, Ca 19-9) non hanno alcuna utilità in questa fase (17) (vedi Tabella 3).

Tabella 3

ELEMENTI PRATICI UTILI PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (16,17)

L'esplorazione rettale, esame poco praticato in Italia, ma molto utile, pur essendo una pratica che dovrebbe far parte sempre dell'esame clinico di un paziente a rischio o con sintomi e segni dubbi per una eventuale patologia produttiva dell'intestino, non è ritenuta né raccomandata come test di screening delle neoplasie del colon-retto.

Essa andrebbe comunque effettuata almeno una volta l'anno nel corso di una normale visita dal medico di famiglia perchè consentirebbe di individuare precocemente un buon numero di tumori del retto: una percentuale significativa di neoplasie dell'intestino si localizza infatti nell'ultima parte del'intestino e può essere facilmente individuata con questo esame.

Il CEA (Antigene carcino-embrionario) non è un esame raccomandato per lo screening delle neoplasie del colon-retto ed è quindi da proscriversi sempre sia per lo screening sia per la diagnosi precoce, perché di scarsa utilità in questa fase del percorso diagnostico. Al contrario, esso riveste una notevole importanza quando la malattia è stata diagnosticata con le metodiche convenzionali per valutare la gravità della malattia, in quanto la sua concentrazione è direttamente collegata all'estensione del cancro. Inoltre, questo marker è anche utile al monitoraggio della risposta al trattamento farmacologico (diminuisce infatti se la chemioterapia somministrata è efficace) o per la verifica della ripresa della malattia: il suo valore aumenta infatti in caso di ricadute.

10.3 Diagnosi e stadiazione

E' fondamentale che il MMG ponga attenzione al manifestarsi tra i suoi pazienti di sintomi suggestivi per neoplasia colorettale e che scelga, sulla base dei sintomi manifestati dal paziente, la procedura diagnostica più adeguata.

In presenza di un sospetto di cancro colorettale, sulla base anche della conoscenza della storia familiare del paziente, il medico di famiglia prescrive le indagini diagnostiche di prima istanza, scegliendo tra le metodiche disponibili quella più adeguata e realizzabile, tenendo conto nella scelta di eventuali problematiche connesse all'esecuzione dell'esame e, quando possibile, anche delle preferenze del paziente.

Poiché i 2/3 dei tumori colorettali si sviluppano nel tratto sigma-retto è consigliabile che, in aggiunta alle metodiche di indagine sopra indicate, il medico di famiglia sottoponga sempre il paziente, in caso di sospetto, ad una esplorazione rettale (16) (vedi Tabella 3). Essa, pur limitandosi al tratto distale dell'intestino, può essere in grado di far diagnosi nel 10-15% dei casi. Detta indagine, vista la facilità di esecuzione, l'assenza di controindicazioni e di effetti collaterali, dovrebbe essere eseguita routinariamente una volta all'anno, durante la visita ambulatoriale di medicina generale, in tutti i pazienti sopra i 50 anni

E' compito del medico di famiglia attivare le consulenze necessarie alla definizione del caso sospetto e collaborare con lo specialista durante tutta la fase di diagnostica e di stadiazione del caso (5,11). Definiti il percorso più appropriato di indagine nei casi sospetti e quello diagnostico da intraprendere in quelli positivi, è compito del MMG informare e supportare il paziente ed i suoi familiari durante tutta la fase di definizione diagnostica e stadiazione della malattia e predisporre gli esami più opportuni propedeutici all'indagine che si vuole intraprendere, quali ad esempio il controllo della coagulazione preventivamente all'esecuzione della colonscopia, al fine di evitare una seconda ripetizione dell'esame qualora si riscontrino polipi da rimuovere.

Spetta al medico di medicina generale informare il paziente sulla modalità di esecuzione degli esami proposti, suggerendo, quando necessario, le procedure di preparazione e pulizia intestinale più adeguate a rendere efficace l'esame ed assicurandosi che il paziente le comprenda e le attui correttamente.

Le informazioni sulla diagnosi e sulla prognosi vanno modulate per ogni singolo paziente tenendo conto della diversa sensibilità di ciascuno, del desiderio o meno di sapere in tutto o in parte la diagnosi e della capacità di comprendere. Le informazioni devono essere esposte in modo semplice e chiaro ed in caso di prognosi severa devono essere fornite al paziente, con i modi e nei tempi appropriati, le notizie che gli consentano di comprendere la natura della sua malattia, gli obiettivi del trattamento, i rischi e gli eventuali effetti collaterali, al fine di consentirgli di fare le scelte lavorative ed esistenziali per lui più utili, sollecitando al contempo la sua partecipazione alla gestione della malattia. Esistono tecniche specifiche per comunicare le "cattive notizie" (breaking bad news) e MMG, come gli specialisti, devono conoscerle e saperle applicare in questa fase della malattia.

10.4 Terapia

Definita la diagnosi, spetta al MMG il compito di collaborare con gli specialisti per informare il paziente sulla malattia riscontrata e fornire tutte le informazioni sulle procedure terapeutiche che vengono prospettate in base al tipo e alla fase di malattia (5). Particolarmente per le neoplasie rettali, è importante che il riferimento del paziente avvenga in strutture in cui è presente un Gruppo di Valutazione Multidisciplinare.

E' compito del medico di famiglia:

- spiegare la o le opzioni di trattamento proposte dallo specialista al termine degli accertamenti e le relative modalità di esecuzione;
- fornire in modo semplice e completo tutte le informazioni relative alle possibili sequele dovute ad ogni singolo trattamento, sia in termini di probabilità di evento sia di possibilità di recupero;
- chiarire i dubbi, le perplessità ed i problemi avanzati dal paziente al fine di renderlo consapevole della scelta terapeutica proposta e di favorirne l'adesione una volta che si sia raggiunta una decisione condivisa

In caso di chirurgia "demolitiva" con confezionamento di ano preternaturale, temporaneo o definitivo è compito del MMG assistere il paziente dopo la dimissione ospedaliera, collaborando con lo specialista a fornire tutte le informazioni necessarie per una corretta gestione della stomia. Allo stesso modo, il MMG dovrà supportare il

paziente nella gestione psicologica della stomia stessa e dei problemi ad essa connessi

In caso di trattamento farmacologico, il medico di famiglia collaborerà con lo specialista al fine di garantire un'ottimale aderenza del paziente al protocollo di cura proposto e vigilerà sulla possibile insorgenza di effetti collaterali previsti nel protocollo stesso, gestendo, in collaborazione con il centro di riferimento, i possibili effetti tossici iatrogeni. E' quindi importante un'integrazione tra specialisti e MMG per migliorare le reciproche conoscenze sui vari aspetti della gestione del malato

10.5 Follow-up

La fase di *follow-up* di una malattia neoplastica è un momento essenziale del controllo della patologia stessa, che ancora oggi non sempre viene eseguita al meglio delle sue possibilità. Un attento follow-up può contribuire a cogliere eventuali recidive nella loro fase più precoce. E' quindi importante che i pazienti si sottopongano con puntualità agli esami che le evidenze disponibili e la buona pratica clinica prevedono per la loro condizione clinica. In questa fase, così come già in quella diagnostica, la collaborazione tra specialista e MMG è fondamentale (5). Un attento coordinamento tra la medicina primaria e quella di secondo livello, che produca una sostanziale collaborazione nella gestione del paziente, è essenziale per una buona riuscita dei protocolli di follow-up. E' importante infatti che tra i vari soggetti che contribuiscono al controllo del paziente nel tempo, esista un buon livello di coordinamento e di integrazione, al fine di evitare inutili e ansiogeni duplicati di visite o di controlli ematochimici o strumentali.

Il MMG deve quindi:

- conoscere i diversi protocolli di *follow-up* proposti sulla base del tipo e della stadiazione iniziale della malattia e collaborare con gli specialisti nella loro gestione;
- promuovere l'adesione del paziente ai controlli seriati previsti dal protocollo di *follow-up* in cui è inserito, motivando l'importanza di rispettare le scadenze predefinite, al fine di cogliere, in modo precoce, eventuali recidive;
- mantenere un atteggiamento di sorveglianza vigile,nei confronti di segni o sintomi "sospetti" (per recidiva locale o a distanza) che si

possono manifestare nel periodo intercorrente tra un controllo di *follow-up* e quello successivo e mettere in atto gli accertamenti e le consulenze opportuni a diagnosticare precocemente un'eventuale recidiva:

- informare il paziente sull'inutilità, in assenza di nuovi eventi clinici, di ulteriori controlli ematochimici o strumentali (richiesti per paura di una possibile ripresa della malattia) non previsti nel protocollo di *follow-up*;
- gestire le ansie connesse alla possibilità di una nuova manifestazione di malattia

Infine, esiste un altro aspetto in cui la collaborazione tra MMG e specialista risulta essenziale. Molti pazienti con neoplasia colorettale diventano, dopo trattamento chirurgico curativo o palliativo, portatori di stomia. La gestione della stomia non è un problema di secondaria importanza, in un paziente operato per neoplasia colorettale.

E' quindi fondamentale che il MMG acquisisca le competenze di base nella gestione delle stomie, al fine di consigliare al meglio i propri pazienti. E' altresì importante che si crei, e venga mantenuto nel tempo, un buon livello di coordinamento e di cogestione del paziente stomizzato tra il MMG, il chirurgo che lo ha operato ed i Centri specialistici per stomizzati.

10.6 La dieta nel post-intervento e la gestione delle stomie

Ci sono due aspetti che sono importanti nella riabilitazione dopo una chirurgia dell'intestino:

- 1 dieta da seguire dopo la dimissione ed al rientro a domicilio. Un'informazione attenta, precisa e dettagliata sul regime dietetico da seguire sia nelle prime fasi successive all'intervento, ma anche dopo la dimissione dall'ospedale nella vita di tutti i giorni è giudicato un elemento centrale per ridurre l'ansia del paziente dopo il trattamento chirurgico e per favorire la ripresa di una vita normale (18);
- 2 gestione delle stomie. Per quei pazienti che abbiano subito una chirurgia più demolitiva con il confezionamento di una stomia temporanea o definitiva, i problemi connessi alla presenza e alla gestione di quest'ultima rivestono una notevole importanza nell'evitare che si manifestino situazioni di ansia, disagi e danni, o che l'accettazione della stomia stessa diventi più difficile e

problematica nonostante il necessario supporto psicologico. È quindi importante che il paziente venga aiutato fin dall'inizio da personale esperto che possa insegnargli la gestione di questo "corpo estraneo", promuovendo, con un opportuno tirocinio pratico, nel più breve tempo la sua gestione autonoma. Il paziente va informato e addestrato a prendersene cura correttamente e devono essergli fornite tutte le informazione per affrontare senza affanno la gestione dei possibili inconvenienti connessi alla sua manutenzione. Personale infermieristico con competenze gestionali specifiche insegnerà al paziente le corrette procedure per la pulizia della stomia, ne verificherà di tanto in tanto la corretta applicazione e si renderà disponibile per aiutare a risolvere i problemi che potranno comparire (19).

Anche per quanto riguarda la gestione della dieta nel paziente operato per neoplasia del colon-retto come per l'accettazione e la gestione delle stomie, l'aiuto del medico di famiglia opportunamente formato è importante come supporto al lavoro degli infermieri e degli psicologi. È auspicabile che, in un futuro prossimo, la realizzazione di unità di cure primarie territoriali preveda la presenza per un congruo numero di ore di infermieri dedicati all'ambulatorio di medicina generale con competenze specifiche che affianchino e collaborino con il medico di medicina generale a fornire un adeguato supporto a pazienti per questo tipo di problemi. La presenza di materiale informativo a riguardo, redatto dal medico di famiglia e consegnato direttamente al paziente durante la visita in ambulatorio, può essere utile ed efficace. Altrettanto utile sarebbe, come avviene all'estero (20-22), la produzione di materiale, da parte di Società Scientifiche accreditate o di Enti Pubblici, sia audiovisivi sia di divulgazione scientifica su questi temi, realizzato anche con la partecipazione di MMG ed infermieri

Direzioni future

Con l'aumentare della consapevolezza e del riconoscimento del ruolo del MMG nel controllo delle neoplasie, in molti Paesi si sta cominciando ad inserire in modo sempre più frequente la figura del MMG nei progetti di politica sanitaria, nei gruppi di ricerca e tra i gruppi di lavoro per la produzione di linee guida (16). Questo nuovo atteggiamento coglie finalmente un punto fondamentale che riguarda

la gestione di percorsi complessi relativamente alla salute sia a livello preventivo sia diagnostico e curativo. È ormai sempre più evidente che esiste la necessità di una progettualità condivisa tra tutti gli attori che affrontano a diverso titolo il percorso sia della prevenzione, sia dello screening finalizzato sia del trattamento della patologia neoplastica. Questo proprio per le specifiche peculiarità del MMG e per il suo ruolo in ambito territoriale e familiare come riferimento cardine per il paziente ed i suoi cari, quando si trovano a fronteggiare esistenziali (problematiche acute malattie degenerative, cancro). È la sua presenza costante per lunga parte del corso della vita di un paziente e del suo nucleo familiare che lo rende attore presente e vigile del decorso della malattia, ed osservatore unico e privilegiato della sua evoluzione. Il MMG viene quasi sempre coinvolto nel processo informativo e decisionale dalla diagnosi e cura fino alle fasi terminali della malattia, in presenza di malattia inguaribile. È evidente che dispone quindi di atout unici per la gestione delle cure. È infatti essenziale, al fine di un'efficace realizzazione di un progetto, prevedere percorsi condivisi interfacce di dialogo e collaborazione tra tutti i professionisti della sanità a vario titolo coinvolti nei progetti di screening e nella successiva fase diagnostica per i soggetti con sospetta patologia neoplastica. Molti progetti hanno finora fallito nella loro realizzazione pratica nonostante le ambizioni e la qualità delle premesse e della programmazione proprio per la carenza di una programmazione di progetto adeguata. La realizzazione infine di Unità di Cure Primarie Territoriali con la presenza di infermieri per un congruo numero di ore e con formazione specifica per operare negli ambulatori di medicina generale, così come la presenza di personale di segreteria come già avviene da molti anni all'estero negli ambulatori dei medici di famiglia sono altri due elementi essenziali. Essi rendono realistica e fattibile da una parte la partecipazione e la concreta collaborazione ad eventuali progetti di screening e dall'altra permettono una gestione più efficace dei casi sospetti e del follow-up di pazienti con neoplasia riconosciuta e sottoposta a trattamento. Il personale di segreteria e gli infermieri che operano nello studio di medicina generale rendono infatti possibile informare i pazienti sulle scadenze da rispettare, collaborano a calendarizzarle e possono contattare gli assistiti per ricordare loro l'appuntamento programmato e sollecitarlo in caso di dimenticanza. Investire in progetti specifici sia a livello formativo sia gestionale con opportuni finanziamenti finalizzati e vincolati è un passo fondamentale per passare dalla teoria alla pratica, favorendo magari anche *screening* opportunistici da parte del MMG verso pazienti che si recano in ambulatorio per altri motivi (23).

BIBLIOGRAFIA

- Field MJ, Lohr KN. Guidelines for Clinical Practice: from development to use. 1992, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington. DC
- 2. Istituto Superiore di Sanità. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale Linee Guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. *Maggio* 2002
- 3. Grilli R. Linee guida Care I 2003 27-30 Careonline. http://www.careonline.it/2003/1_03/pdf/parole_chiave.pdf html accesso internet 03 06 2008
- 4. McAvoy BR. General practitioner and cancer control. *Med J Aust 2007;* 187(2):115-117
- 5. Hanks H, Veitch C, Harris M. Colorectal cancer management the role of the GP. *Aust Fam Physician 2008 Apr; 37(4):259-61*
- 6. NHS Bowel Cancer Screening Programme. http://www .cancerscreening.nhs.uk/bowel/outcome-flowchart.pdf accesso internet 03 06 08
- 7. E&p anno 30 gennaio-febbraio 2006 supplemento 2. I Tumori in Italia Rapporto 2006. http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Tumore%20del%20col on-retto.pdf accesso internet 03 06 2008
- 8. Riundi R, Bianchetti F. Quanti casi di tumore possono capitare al medico di famiglia? Occhio clinico numeri e salute febbraio 2001. http://www.occhioclinico.it/occhio/var2001/02num.html accesso internet 03 06 2008
- 9. The European Code against Cancer. http://telescan.nki.nl/code/ accesso internet 03 06 2008
- 10. NICE Improving outcomes in colorectal cancers: Manual update. 23 June 2004 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSGCCfullguidance.pdf
- 11. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 67Management of colorectal cancer A national clinical guideline http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf accesso internet 03 06 2008
- 12. NHS-National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline 27 "Referral Guideline for suspected cancer" *Developed by the National Collaborating Centre for primary care Issue date: june 2005 accesso internet 03 06 2008*

- 13. Mulka O. NICE suspected cancer guidelines. Br J Gen Pract 2005 August 1; 55(517):580-581
- 14. Linee guida AIOM 2007. Tumori del colon retto. http://www.aiom.it/it/OncologiaMedica/LineeguidaScheda.asp?id_sessi on=5&id_BoxContent=348&SelectionMenu=-2&Submenu1=-30&Submenu2=-44 accesso internet 03 06 2008
- 15. Fijten GH, Blijham GH, Knottnerus JA. Occurrence and clinical significance of overt blood loss per rectum in the general population and in medical practice. *Br J Gen Pract 1994: 44:320-325*
- 16. Alberta Cancer Board Clinical Practice Guideline: Screening for colorectal cancer 2008. http://www.topalbertadoctors.org/NR/rdonlyres/3D8EAD3F-2DDA-48D1-9D49-BD32F4E0FCCE/0/colorectal guideline.pdf accesso internet 03 06 2008
- 17. AIRC Tumore colon retto. http://www.airc.it/tumori/tumore-al-colon-retto.asp accesso internet 03 06 2008
- 18. Fulham J. Providing dietary advice for the individual with a stoma. Br J Nurs 2008 Jan 24-Feb 13; 17(2):S22-7
- 19. Cronin E. Best practice in discharging patients with a stoma. *Nurs Times* 2005 Nov 22-28; 101(47):67-8
- 20. Medline plus Ostomy: Colostomy interactive tutorial. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/colostomy/htm/_no_75_no 0.htm accesso internet 03 06 2008
- 21. American Cancer Society Ileostomy Guide. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_6x_Ileostomy.asp accesso internet 03 06 2008
- 22. American Cancer Society Colostomy Guide. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_6x_Colostomy.asp?sitearea=&level=accesso internet 03 06 2008
- 23. Tarulli S, Lepore AR, Sansoni D, Viviani G. Evidence-based public health: strategies aimed at increasing adherence to colorectal cancer screening programs. *Ig Sanità Pubbl 2007 Sep-Oct; 63(5):479-524*