



Aiom

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

Neoplasie del colon-retto

L I N E E G U I D A P E R



Ai m

Indice

Le Linee Guida AIOM: la storia continua	3
1 Fasi dell'assistenza	7
1.1 Comunicazione col paziente	
1.2 Consenso informato	
2 Accesso al servizio	8
2.1 Tempestività della diagnosi	
2.2 Ruolo del medico di medicina generale	
2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici	
2.4 Prospettive di screening	
3 Gruppo interdisciplinare	10
4 Diagnosi	11
4.1 Studio del colon	
4.2 Studio del retto	
4.3 Esame istologico	
5 Valutazione pretrattamento	13
5.1 Stadiazione, parametri "t" ed "n"	
5.2 Stadiazione, parametro "m"	
5.3 Marcatori tumorali	
5.4 Valutazione generale pretrattamento	
6 Chirurgia	15
6.1 Preparazione all'intervento	
6.2 Tecnica chirurgica	
7 Anatomia patologica	19
8 Terapia adiuvante	20
8.1 Tumori del colon	
8.2 Tumori del retto	
9 Terapia neoadiuvante	22
10 Follow-up	24
11 Trattamento della malattia avanzata	26
11.1 Chemioterapia	
11.2 Trattamento chirurgico	
11.3 Terapie locoregionali	
11.4 Radioterapia	
Bibliografia	29
Appendice	33

Estensori

**Giordano Beretta
Carlo Carnaghi
Maurizio Cosimelli
Roberto Faggiuolo
Evaristo Maiello
Francesca Valvo**

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia

Tel. 030.226105

Fax. 030.2420472

imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma

Tel. 06.3723187

intermedia@intermedianews.it

www.medinews.it

Finito di stampare

nell'ottobre 2003

dalle Officine Grafiche Staged,

S. Zeno Naviglio, Brescia

Neoplasie del colon-retto

L I N E E G U I D A P E R

AiOm

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: neoplasie del colon, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie della mammella, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

Come sottolineavamo nella edizione preliminare dello scorso anno, le linee-guida (LG) vengono oggi definite come “raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e di opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate per le specifiche situazioni cliniche”¹.

Come tutti i clinici sanno, di queste raccomandazioni abbiamo in oncologia numerosi esempi di buona, se non addirittura ottima, fattura: tra le tante ricordiamo quelle dell’Asco (sui fattori di crescita, sulla eritropoietina, sulla diagnosi e il trattamento dei tumori polmonari, sui marcatori tumorali, sulla ormonoterapia adiuvante nel carcinoma della mammella e su numerose altre tematiche di grande rilevanza clinica ed assistenziale), quelle dell’Esmo (che si configurano in realtà come “minimum clinical recommendations” e che, per voler essere implementabili in Paesi a differenti livelli di sviluppo socioeconomico, appaiono alquanto riduttive se rapportate a una specifica realtà nazionale come la nostra), quelle via via prodotte dal Cnr, dalla Commissione Oncologica Nazionale, da gruppi di lavoro regionali (Piemonte, in primo luogo), dallo Start, da Consensus Conferences internazionali (ad es. Bethesda e San Gallo)... A queste numerose LG “ufficiali” si affiancano le tante, probabilmente troppe, elaborate da gruppi di esperti sostanzialmente autoconvocati, spesso su “input” di gruppi cooperativi di ricerca clinica, di svariati enti o agenzie o addirittura di aziende farmaceutiche.

A livello di Società Scientifiche non mancano certo in Italia esempi di LG su specifiche problematiche cliniche o su aspetti tecnologici inerenti alle singole discipline: il risultato è in genere di livello accettabile, ma vanno anche sottolineate le critiche metodologiche più volte formulate nei confronti di raccomandazioni prodotte “in casa” dagli specialisti² e, specularmente, la diffidenza che i clinici spesso manifestano nei confronti di una temuta intromissione nella propria pratica quotidiana.

Di fronte alla ricchezza di materiale disponibile sia a livello nazionale che internazionale, fino allo scorso anno l’AIOM aveva ritenuto di non doversi impegnare in prima persona su un terreno sicuramente affascinante ma non privo di rischi e di possibili “effetti collaterali” e gli oncologi medici italiani si erano ormai abituati a fare riferimento a quanto, di provenienza esterna, appariva in letteratura. Nel corso del 2002, e ancor più del corrente anno, alcuni eventi hanno indotto il Consiglio Direttivo ad una sostanziale correzione di rotta:

- la presa di posizione dell’Esmo (“the definition and use of clinical practice gui-

delines to inform medical decisions in oncology will be important for the quality of care of cancer patients... and they can be important in achieving high common standards of medical practice for cancer patients...”³ ha indubbiamente stimolato le singole realtà nazionali europee a scendere in campo;

- il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e successive disposizioni ministeriali hanno proposto l’adozione di LG come richiamo all’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni;
- in oncologia, l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi (in primo luogo i farmaci) utilizzati nella pratica clinica e la inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) hanno ulteriormente indotto ad una attenta riflessione intorno all’utilizzo appropriato delle risorse alla luce delle evidenze cliniche;
- la Assr (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) ha avviato un processo di produzione di LG sulle tematiche assistenziali, diagnostiche e terapeutiche di svariate neoplasie (colon-retto, prostata, trattamento del dolore...) e si è espressa (nel corso di AIOM 2002) a favore di un attivo coinvolgimento in esso degli oncologi medici, individuati come gli specialisti di riferimento, naturalmente nell’ambito di una corretta visione multidisciplinare.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell’AIOM ha istituito all’inizio del corrente mandato una specifica Task Force (TF) con il compito di produrre LG su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico (iniziando dal carcinoma della mammella, dalle neoplasie del colon-retto e dai tumori del polmone) e su alcune tematiche trasversali di grande impatto clinico ed assistenziale (impiego dei fattori di crescita e terapia antiemetica). L’anno scorso abbiamo presentato a Torino gli elaborati preliminari su queste tematiche che, in occasione del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica (Roma, 21-24 ottobre 2003), sono stati approfonditi, aggiornati e pubblicati in veste più rigorosa e fruibile.

Nel 2003 sono state preparate LG su altre 5 tematiche (neoplasie del sistema nervoso centrale, carcinoma dell’ovaio, tumori della prostata, oncologia geriatrica e problematiche della coagulazione), che – analogamente a quanto avvenuto lo scorso anno – vengono per ora diffuse in stesura preliminare e graficamente “spartana”.

Argomento	Responsabile stesura	Estensori	Referees
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Basso, Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia

Dal punto di vista metodologico, il gruppo ha seguito in modo sostanziale le indicazioni della Assr, recependo in pieno gli obiettivi per i quali nascono le LG (“garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale, essere basate sull’evidenza”). Sono stati altresì condivisi i requisiti riconosciuti come indispensabili per lo sviluppo e la applicabilità di una corretta LG⁴:

- la conoscenza delle prove scientifiche disponibili
- la esplicitazione dei livelli di evidenza
- la definizione della forza delle raccomandazioni
- il ricorso metodologico a revisioni sistematiche e/o ad aggiornamento/adattamento di LG (a loro volta basate su prove di efficacia) già prodotte da altre agenzie o società scientifiche
- una concreta apertura multidisciplinare

- la flessibilità, così da consentirne l'adattamento alle differenti situazioni locali
- la regolarità dell'aggiornamento
- la previsione di una effettiva applicazione nella pratica clinica, che venga adeguatamente monitorata e che venga sottoposta a un efficace "audit".

Nell'ambito del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica tutte le LG prodotte da AIOM vengono presentate e discusse con gli Associati interessati e rappresentano da subito un importante momento di confronto con le Autorità politico-sanitarie: come detto e come da essa esplicitato, esiste già un accordo con l'Assr perché questi elaborati siano la base avanzata per la produzione di documenti di diretto interesse da parte del Ministero della Salute. Da questa collaborazione (che va poi ovviamente declinata nelle singole realtà regionali) e dal livello di accettazione da parte della intera comunità oncologica (comprensiva dei pazienti, dei medici e di tutti gli operatori sanitari) dipenderà il buon uso pratico di un lavoro che, per quanto già consistente e oneroso, rappresenta solo l'inizio di un processo che ci auguriamo ricco di risultati positivi.

Ringraziamo Elena Moro per la preziosa collaborazione.

Siamo grati a tutti gli Associati che ci segnaleranno eventuali inesattezze e imprecisioni, delle quali ci scusiamo fin d'ora.

Francesco Cognetti
Presidente Aiom

Roberto Labianca
Presidente Eletto Aiom

Bibliografia essenziale

Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ASSR e ISS, marzo 2002

Grilli R et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical apprai-

sal. Lancet 2000, 355: 103-106

ESMO Minimum Clinical Recommendations: the beginning of a process. April 2002

Field MJ et al. Guidelines for clinical practice: from development to use. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC, 1992

1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

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

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

- C** Il paziente deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità della vita
- A** Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico
- C** In assenza di specifica formazione sono opportuni corsi di formazione per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione.

1.2 Consenso informato

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato.

Devono essere fornite informazioni su: aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze. Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta.

La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, dalla prevenzione alla terapia. Ciò comporta un aumento del tempo medico ed infermieristico dedicato alla comunicazione.

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

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

2. Accesso al servizio

2.1 Tempestività della diagnosi

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

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo e peggioramento della prognosi mentre per altri ciò non è provato.

2.2 Ruolo del medico di medicina generale

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

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

2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici

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

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

B **Tutti i pazienti > 50 anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi e persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. Gli accertamenti diagnostici devono essere realizzati entro 2-4 settimane**

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

- A** I pazienti con alto rischio familiare, anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati ad accertamenti di screening

2.4 Prospettive di screening

L'evidenza disponibile indica che programmi di screening per il carcinoma del colon-retto, che utilizzano il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) o l'endoscopia, possono ridurre la mortalità. Le strategie devono considerare il rischio della popolazione da esaminare, il segmento di intestino a maggior rischio, il costo-efficacia, la "compliance" e la disponibilità delle tecnologie.

Ognuna delle strategie proposte presenta problemi che devono essere affrontati per poter avviare programmi di screening su larga scala, relativamente al livello di adesione, alla frequenza con cui proporre il test, all'età da sottoporre ad esame. Sono inoltre in corso di valutazione le caratteristiche dei diversi SOF disponibili e occorre considerare l'impatto delle diverse strategie sull'organizzazione dei servizi, stimando anche i costi di tutto il programma.

L'evidenza relativa a questi aspetti è ancora insufficiente anche se i soggetti a rischio dovrebbero essere sottoposti a uno screening.

Le indicazioni sulla modalità di screening non sono univoche.

Sono da considerare a rischio medio-basso i soggetti di età > 50 anni, e a rischio elevato i soggetti con familiarità di cancro colo-rettale, con anamnesi di polipi adenomatosi e di malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

- A** Tutti i soggetti a rischio elevato devono essere sottoposti a screening
- C** Dall'età di 50 anni è consigliabile lo screening con SOF annuale o sigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni. Se il SOF è positivo, è obbligatoria la colonscopia
- B** Dopo rimozione di un adenoma deve essere ripetuta una colonscopia dopo 6-12 mesi e, se negativa, dopo 1 e dopo 3 anni
- C** Nei pazienti con storia familiare lo screening andrebbe intrapreso, con le stesse modalità, a partire dai 40 anni
- C** In pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn, la prima colonscopia deve essere effettuata dopo 8 anni dalla diagnosi, se negativa deve essere ripetuta a 12-15 anni dalla diagnosi e quindi ogni 1-2 anni
- C** In pazienti con familiarità per FAP e HNPCC la colonscopia deve essere effettuata prima dei 20 anni

3. Gruppo interdisciplinare

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

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

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

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

4. Diagnosi

4.1 Studio del colon

La colonscopia è considerato l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon-rettali. Può essere condotta ambulatorialmente ed in alcuni casi richiedere opportuna sedazione. La narcosi va limitata a casi eccezionali. Occorre procedere fino a visualizzare il cieco.

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

La sensibilità è del 96-97% e la specificità del 98%. Non vi è ancora evidenza dell'utilità della colonscopia virtuale. In alternativa si può impiegare la rettosigmoidoscopia associata al clisma con doppio contrasto. Il 30% circa di questi pazienti deve poi essere comunque sottoposto a colonscopia. Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia con minori rischi di perforazioni. La sensibilità del clisma è del 55-95%. (*Livello di evidenza II*).

- B** Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale
- B** Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto
- B** Ogni Servizio di Endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali parametri (completezza, incidenza di perforazioni)

4.2 Studio del retto

Fondamentale è l'esecuzione dell'esplorazione rettale che consente di valutare clinicamente neoplasie fino a 6-7 cm dal margine anale.

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

- C** Nelle neoformazioni del retto devono essere valutati la distanza della neoformazione dal margine anale, l'estensione longitudinale e circonferenziale, il grado di fissità

4.3 Esame istologico

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

A Per le neoformazioni rettali la diagnosi istologica pretrattamento è obbligatoria

5. Valutazione pretrattamento

5.1 Stadiazione, parametri “t” e “n”

5.1.1 Tumori del colon

Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico, tranne nei casi di infiltrazione diretta della vena mesenterica superiore.

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

5.1.2 Tumori del retto

Nel caso dei tumori del III medio ed inferiore del retto deve invece essere sempre valutata la penetrazione parietale e la eventuale fissità del tumore mediante l'esplorazione rettale. Raccomandabile è l'esecuzione di una TAC spirale e di una ecografia transrettale.

In alternativa possono essere impiegate per lo studio del T ecoendoscopia transrettale e RMN pelvi.

B Nelle neoformazioni del III medio-inferiore del retto l'estensione e la fissità del tumore devono essere valutate con l'esplorazione rettale, con una TAC spirale, e preferibilmente anche con ecografia transrettale per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre indicazione corretta alla terapia preoperatoria

C Ulteriori informazioni aggiuntive sul T possono essere acquisite mediante ecoendoscopia transrettale e RMN pelvi il cui utilizzo è consigliato

5.2 Stadiazione, parametro “m”

5.2.1 Tumori del colon

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

Le metastasi epatiche vanno di regola ricercate con una ecografia epatica e/o TAC addome. Se l'ecografia è positiva o dubbia vi è indicazione all'esecuzione di una TAC spirale nel caso in cui il paziente sia eventualmente eleggibile per una resezione epatica. Le metastasi polmonari vanno escluse con un Rx Torace. L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

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

- B** L'impiego della TAC spirale è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva se il paziente è candidabile a resezione epatica
- A** La presenza di metastasi polmonari deve essere esclusa con un Rx Torace
- A** Non vi è alcuna indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea

5.2.2 Tumori del retto

In linea generale per le metastasi epatiche valgono le stesse considerazioni dei tumori del colon. Le metastasi polmonari vanno escluse con un Rx Torace. Nei casi di tumore del retto medio o inferiore candidati a terapia preoperatoria è indicato l'impiego di TAC torace. L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

- A** Le metastasi epatiche devono, di regola, essere ricercate con l'ecografia epatica e/o TAC. Nei pazienti con lesioni del retto inferiore può essere estesa all'addome superiore la TAC spirale che si effettua per definire T ed N
- B** L'impiego della TAC spirale è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva se il paziente è candidabile a resezione epatica
- A** La presenza di metastasi polmonari deve essere esclusa con un Rx Torace
- B** Nel caso dei tumori del III medio ed inferiore del retto è indicata una TAC spirale del torace nei pazienti candidati a terapia preoperatoria
- A** Non vi è alcuna indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea

5.3 Marcatori tumorali

In attesa delle indicazioni ottenibili dall'analisi dei trials in corso sull'utilità dell'uso combinato di più marcatori, vi è indicazione a eseguire la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo in follow-up.

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

5.4 Valutazione generale pretrattamento

Le condizioni generali del paziente ed il Performance Status devono essere considerati in relazione ai benefici attesi da un possibile trattamento radicale. Per i pazienti con compromesse condizioni generali potrebbe essere preferibile rinunciare ad un trattamento radicale teoricamente possibile dal punto di vista strettamente chirurgico.

Il paziente dovrebbe essere sempre coinvolto nelle scelte di trattamento.

6. Chirurgia

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie coloretali.

Anche se i risultati della terapia sembrano essere migliori negli stadi precoci non è stato definito un limite di attesa tra la diagnosi e l'intervento oltre il quale i risultati del trattamento peggiorino. L'attesa della terapia chirurgica è comunque fonte d'ansia per il paziente e dovrebbe essere ragionevolmente breve. (*Livello di evidenza III*).

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

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

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

6.1 Preparazione all'intervento

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

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

In questi pazienti è stata evidenziata l'efficacia della profilassi con eparina calcica; le eparine a basso peso molecolare sembrano avere la stessa efficacia con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per almeno 7 giorni (*Livello di evidenza I*).

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

Preparazione per eventuale stomia. Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento.

Emotrasfusione. Allo stato attuale non vi sono motivi per rifiutare una trasfusione clinicamente ritenuta necessaria.

- B** La preparazione intestinale meccanica deve essere effettuata, salvo nei casi di occlusione
- A** In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP
- A** Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-72 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento
- C** Il sito della stomia deve essere marcato da personale infermieristico non appena l'eventualità si presenti. La stomia deve essere confezionata in sala operatoria e controllata nelle prime 48 ore. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia e deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stessa
- A** Tutti i pazienti devono essere preparati per una eventuale emotrasfusione che deve essere effettuata se necessaria

6.2 Tecnica chirurgica

6.2.1 Considerazioni generali

La chirurgia si basa su precisi principi oncologici ed anatomici.

Il tumore deve essere rimosso intatto, con sufficiente tessuto attorno per evitare che residuino cellule neoplastiche, e i margini (longitudinali e circonferenziali) devono essere integri, indipendentemente o meno dalla presenza di metastasi epatiche. Se il tumore infiltra organi vicini questi devono essere asportati in blocco con la lesione primitiva.

La sezione deve essere condotta ad almeno 2 cm dai margini del tumore. Quando possibile deve essere eseguita l'asportazione del peduncolo vascolare all'origine.

Deve essere eseguita un'adeguata dissezione linfonodale regionale.

È segnalato, nelle mani di operatori che eseguano un ridotto numero di interventi all'anno, un aumento di mortalità, un incremento delle recidive locali ed una minore sopravvivenza globale.

Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia. L'apposizione di clips metalliche è raccomandata in caso di residuo di malattia.

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

La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita da chirurghi contemporaneamente esperti in laparoscopia e in chirurgia "aperta" colorettales, unicamente nell'ambito di studi clinici o in presenza di un "audit".

In condizioni d'urgenza, nelle neoplasie del colon destro deve essere eseguita una resezione con anastomosi ileo-colica, mentre nelle neoplasie del colon sinistro il tumore deve comunque essere resecato, utilizzando eventualmente la tecnica di Hartmann.

La presenza di carcinosi peritoneale o metastasi diffuse, in assenza di complicanze legate al tumore primitivo, controindica una resezione colica.

Il posizionamento di uno stent endoluminale può rappresentare attualmente una valida alternativa alla stomia derivativa in caso di intenti palliativi.

È consigliato un "audit" di confronto dei propri dati sulla sopravvivenza a lungo termine con quelli dei registri oncologici nazionali.

- B** È raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza (*Livello di evidenza III*)
- A** Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. La legatura del peduncolo vascolare va eseguita alla sua origine
- A** Deve essere eseguita un'adeguata dissezione linfonodale regionale
- B** Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia
- A** La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia)
- C** La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita da chirurghi esperti unicamente nell'ambito di studi clinici o in presenza di un "audit"

6.2.2 Neoplasie del colon

Il trattamento standard delle neoplasie del colon non presenta molte controversie. L'intervento per i tumori colici può consistere in:

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

6.2.3 Neoplasie del retto

Nel caso del carcinoma del retto possono essere considerate:

- amputazione addomino-perineale con confezione di colostomia definitiva (sempre meno frequente in virtù della diffusione dei trattamenti integrati)
- procedure di salvataggio degli sfinteri:
 - a. resezione anteriore bassa con anastomosi colo-rettale
 - b. resezione ultrabassa con anastomosi colo-ale associata a diversione temporanea e ripristino della canalizzazione dopo 8-12 settimane
- L'escissione locale transanale può essere considerata:
 - Nei tumori del retto T1, diametro < 3cm, non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati. (Livello di evidenza III)
 - Pazienti opportunamente selezionati (età >80 anni e/o patologie associate a rischio) con lesioni del III medio o inferiore del retto (T 1-2) possono essere trattati con escissione locale per via trans-ale; nei T2 è consigliabile associare un trattamento radiante.

- A** Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra o extra peritoneale del margine inferiore del tumore.
- B** La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi colo-anali ed è prudente dopo resezione anteriore bassa con escissione totale del mesoretto (TME)
- B** Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati
- B** Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm (Livello di evidenza III)
- C** Per i tumori del retto basso dopo trattamento preoperatorio in relazione al grado di risposta ottenuto il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm
- B** L'escissione locale può essere considerata nei tumori del retto T1, diametro < 3cm, non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati (Livello di evidenza III)

7. Anatomia patologica

A Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, e del grasso periviscerale nei tumori del 1/3 medio e inferiore, distanza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto), numero di linfonodi esaminati (almeno 12) e numero di linfonodi metastatici (*Livello di evidenza III*)

A Nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesoretale

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione della sottomucosa da parte di tessuto epiteliale neoplastico con superamento della muscularis mucosae. Si raccomanda che l'endoscopista provveda a marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo.

A Adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, limitato alla lamina propria, senza infiltrazione della muscularis mucosae, che non presentino segni di invasione vascolare e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica (*Livello di evidenza III*)

8. Terapia adiuvante

8.1 Tumori del colon

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

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I (MAC A e B1) 90%, Stadio II (MAC B2) 70-80%, Stadio III (MAC C) 40-50%.

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio A e B1 non trova evidenza in letteratura. L'indicazione terapeutica nello stadio MAC B2-3 è controversa, anche se il trattamento adiuvante può essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (perforazione, occlusione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini, Grading, angioinvasività).

Tutti i pazienti in stadio C sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che ha dimostrato un aumento di sopravvivenza a 5 anni di circa il 6%.

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

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

- A** L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio A e B1 (T1-2, N0, M0)
- A** L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon negli stadi B2-3 (T3-4, N0, M0) è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati
- A** Tutti i pazienti in stadio C (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (*Livello di Evidenza I*)
- A** Il trattamento standard è rappresentato da 5fluorouracile bolo ed acido folinico (regimi tipo Mayo Clinic, Machover, Roswell Park) per 6-8 mesi (*Livello di Evidenza I*)
- B** Alla luce di recenti dati è corretto anche un trattamento adiuvante con 5fluorouracile ed acido folinico impiegando schemi infusionali. In particolare esiste indicazione all'impiego dello schema ibrido LV5FU2 (de Gramont) per 12 cicli (6 mesi) (*Livello di Evidenza II*)

8.2 Tumori del retto

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

L'impiego della radioterapia pelvica è in grado di ridurre l'incidenza di recidive locali dopo chirurgia.

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio A e B1 non trova evidenza in letteratura. Nel cancro del retto la chemioterapia trova indicazione, unitamente alla radioterapia, anche nello stadio B2.

Tutti i pazienti in stadio C sono candidati alla chemioterapia adiuvante in associazione con la radioterapia.

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

Nei carcinomi del retto in stadio II o III (B2-C) l'efficacia della radioterapia in combinazione con la chemioterapia nella prevenzione delle recidive locali e nell'incremento della sopravvivenza è dimostrata da più studi randomizzati (*Livello di evidenza I*).

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

- A** L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio A e B1 (T1-2, N0, M0)
- A** I pazienti in stadio MAC B2-3 (T3-4, N0, M0), C (ogni T, N1-2, M0) che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante (*Livello di Evidenza I*)
- A** Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico comprende 2 cicli con 5-fluorouracile e acido folinico seguito da radioterapia contemporanea a 5-fluorouracile, somministrato bolo i primi 3 giorni della prima e dell'ultima settimana di radioterapia (*Livello di Evidenza I*) o in infusione continua per tutta la durata della radioterapia (*Livello di Evidenza II*), seguito da ulteriori 2 cicli di 5-fluorouracile e acido folinico

9. Terapia neoadiuvante

Una percentuale considerevole di pazienti affetti da carcinoma rettale può presentarsi come forma localmente avanzata (T3-T4). Il trattamento chirurgico tradizionale è associato, in questi casi, ad una elevata percentuale di resezione incompleta e, successivamente, di ripresa di malattia a livello pelvico. È tuttavia ancora controverso se sia preferibile una radioterapia pre- oppure post-operatoria, nonostante quest'ultima sia gravata da maggiore tossicità intestinale.

L'evidenza disponibile indica che la radioterapia preoperatoria nel cancro del retto è associata ad una significativa riduzione delle recidive locali e della mortalità. Non vi è evidenza di differenza tra un regime ipofrazionato ed un regime convenzionale. Quando la Radioterapia è stata eseguita con frazionamento tradizionale si è rilevata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidive locali ed un aumento degli interventi chirurgici conservativi dello sfintere.

Anche quando la Radioterapia è stata eseguita con ipofrazionamento della dose (short-course) utilizzando 5 frazioni da 5 Gy ciascuna, si è ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione della recidiva locale e della sopravvivenza (*Livello di evidenza I*). Questa tecnica è risultata vantaggiosa anche quando comparata alla sola chirurgia con Total Mesorectal Excision con significatività statistica nello stadio II-III di malattia.

L'associazione pre-operatoria di Radioterapia e Chemioterapia è stata valutata in numerosi studi non randomizzati riguardanti per lo più pazienti con malattia localmente avanzata.

Questi studi hanno mostrato una ottima tolleranza al trattamento e una elevata percentuale di successivi interventi radicali con preservazione dello sfintere (60-90%) con la completa negativizzazione del pezzo operatorio in percentuali variabili dal 10 al 25% (*livello di evidenza III*).

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

Sono attualmente in corso alcuni studi randomizzati di radio-chemioterapia pre-operatoria in neoplasie del retto distale operabili.

Non vi sono ancora dati di certezza sul ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia prima della chirurgia.

A La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) (*Livello di evidenza I*)

- B** La combinazione di chemioterapia e radioterapia può essere presa in considerazione nel cancro del retto extraperitoneale, in alternativa alla radioterapia preoperatoria, possibilmente nell'ambito di studi clinici
- C** Tutti i pazienti sottoposti a trattamento preoperatorio devono essere valutati per un trattamento chemioterapico adiuvante
- B** Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere

10. Follow-up

Il follow up dei pazienti con carcinoma coloretta viene correntemente applicato, ma non vi sono inequivocabili evidenze dell'efficacia di un regime particolarmente intensivo in termini di aumento di sopravvivenza, proporzione di pazienti operati con intento curativo, qualità di vita. Gli studi presi in esame, peraltro non numerosi, sono però in parte invalidati dal fatto che sono stati effettuati prima dell'introduzione corrente di LOHP e CPT11 e degli schemi complessi con 5FU, e prima dell'impiego ormai routinario della chirurgia delle metastasi epatiche e polmonari.

I motivi dell'esecuzione dei controlli periodici di follow-up sono i seguenti:

- Diagnosi di recidiva/metastasi in fase precoce, tale da consentire una cura in grado di migliorare la sopravvivenza del paziente
- Sorveglianza per le neoplasie metacrone
- Supporto psicologico per il paziente (rassicurazione, con il rischio di ottenere invece effetto opposto di ansia dell'esame)
- “Audit” (controllo di qualità) delle terapie effettuate

Riteniamo opportuno rinviare alle linee guida ASCO e ESMO, che formano la base delle linee guida e dei parametri di evidenza qui riportati.

- C** **ESAME CLINICO E EMATOCHIMICI**
esame clinico ogni 4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono indicazioni che giustificino l'uso del monitoraggio degli enzimi epatici
- B** **CEA**
ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma (*Livello di evidenza III*)
- C** **COLONSCOPIA**
nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6 mesi dall'intervento
- B** **COLONSCOPIA**
nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia “colon indenne” la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata a 3 anni e a 5 anni dall'intervento (*Livello di evidenza III*)
- C** **SIGMOIDOSCOPIA**
nel carcinoma del retto operato e non radiotrattato vi è indicazione all'esecuzione di

sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni

B ECOTOMOGRAFIA E TAC ADDOME SUPERIORE

non vi è indicazione all'esecuzione routinaria di questi esami (*Livello di evidenza I*). Tuttavia, anche in considerazione della possibilità di diagnosi precoce di metastasi epatiche operabili, e in considerazione delle linee guida ESMO, a giudizio del medico, può essere praticata una di tali indagini ogni 6 mesi per 3 anni

C TAC O RMN PELVICA

non vi è evidenza clinica dell'utilità dell'esecuzione routinaria di tali accertamenti in pazienti asintomatici operati e radiotrattati per carcinoma del retto. Si consiglia l'esecuzione su indicazione clinica

B RX TORACE

Non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame (*Livello di evidenza II*)

11. Trattamento della malattia avanzata

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

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

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

- cura (possibile solo in un numero limitato di casi)
- prolungamento della sopravvivenza
- palliazione dei sintomi
- miglioramento della qualità della vita
- ritardo della progressione della malattia
- risposta obiettiva al trattamento

11.1 Chemioterapia

Risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico. Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente.

La somministrazione del trattamento alla diagnosi presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione al momento della comparsa dei sintomi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita (*Livello di evidenza I*).

Il farmaco di scelta è il 5-fluorouracile (5FU). L'associazione con acido folinico comporta un aumento della percentuale di risposte obiettive senza un impatto rilevante sulla sopravvivenza. La somministrazione di 5FU in infusione continua determina una migliore risposta obiettiva e un verosimile lieve vantaggio in sopravvivenza.

Associazioni di 5FU con farmaci quali oxaliplatino ed irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive e possono determinare un aumento della sopravvivenza.

Devono essere confermati i dati che evidenziano un vantaggio in termini di efficacia e tollerabilità mediante l'impiego di infusione cronomodulata.

La scelta dell'impiego di una polichemioterapia rispetto all'impiego del solo 5FU deve essere basata sul performance status e sulla valutazione prognostica.

- A** La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi (*Livello di evidenza I*)
- A** La chemioterapia deve essere considerata per tutti i pazienti con patologia avanzata; farmaco di scelta è il 5FU preferibilmente somministrato in infusione continua, associato ad acido folinico (*Livello di evidenza I*)
- A** Le associazioni di 5FU (preferibilmente somministrato per via infusione) e acido folinico con oxaliplatino o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia (*Livello di evidenza I*)
- B** La somministrazione di fluoropirimidine orali può essere presa in considerazione quando sia difficile instaurare una infusione continua e non si intenda impiegare una combinazione polichemioterapica. Allo stato attuale l'uso delle fluoropirimidine orali in combinazione con altri agenti è da riservare a trials clinici (*Livello di evidenza II*)
- A** Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea (*Livello di evidenza I*). In alcuni casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza linea
- C** I regimi e le sequenze ottimali di trattamento sono ancora in ampia misura da definire: per tale motivo tutti i pazienti eleggibili dovrebbero essere preferibilmente inseriti in trials clinici

11.2 Trattamento chirurgico

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata:

- con intento curativo:
 - nelle metastasi isolate suscettibili di resezione
 - dopo risposta a un precedente trattamento radio e/o chemioterapico
- con intento palliativo

- B** Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica
La resezione chirurgica di metastasi isolate del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati (*Livello di evidenza III*)
- A** La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati
- C** La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere considerata in pazienti selezionati dopo downstaging ottenuto con trattamento chemioterapico

11.2.1 Chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi epatiche

La possibilità di integrare la resezione radicale di metastasi epatiche con chemioterapia “adiuvante” è stata indagata da diversi studi senza giungere a conclu-

sioni definitive. I risultati più interessanti sono emersi da due studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio dalla combinazione di chemioterapia intraarteriosa associata a una chemioterapia sistemica. Sono in corso di svolgimento alcuni trial che impiegano regimi di polichemioterapia (FOLFOX; FOLFIRI).

11.3 Terapie locoregionali

11.3.1 Ablazione termica

L'ablazione di metastasi usando la radiofrequenza si è dimostrata un metodo efficace che induce una necrosi coagulativa mediante effetto termico. È una tecnica minimamente invasiva i cui potenziali benefici includono la possibilità di effettuazione per via percutanea e la possibilità di effettuarla ambulatorialmente, oltre alla facilità di controllo strumentale dell'efficacia.

La metodica può essere effettuata anche per via laparoscopica. Le casistiche disponibili sono però ancora limitate e la metodica deve essere limitata a casi selezionati in attesa di studi clinici che valutino il significato terapeutico della radiofrequenza e la sua integrazione con le altre metodiche.

Altro esempio di ablazione termica è la criochirurgia, la cui complessità di esecuzione e le cui complicanze suggeriscono il non impiego nella pratica clinica.

C La radiofrequenza deve essere limitata a casi selezionati e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia

11.3.2 Chemioterapia locoregionale

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

Seppure la percentuale di risposte cliniche osservata con l'impiego della terapia loco-regionale sia più elevata di quella osservata con la chemioterapia sistemica, l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale. La metodica è inoltre gravata da frequenti problematiche "tecniche" legate all'impiego di cateteri intrarteriosi e pompe infusionali.

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

11.4 Radioterapia

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

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

Bibliografia

ADIUVANTE

1. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semi-monthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-2903
2. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following preoperative chemotherapy and high-dose radiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;30:169-175
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290):1291-1304.
4. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345 (8955):939-944
5. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336(14):980-987
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646
7. Krook JE, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715
8. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced

and unresectable rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37:289-295

9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122 (5):321-326
10. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450
11. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy of rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507
12. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10 (4): 549-557
13. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiechi D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20:1744-1750
14. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11):3553-3559

MALATTIA AVANZATA

15. Advanced Colorectal Cancer Meta-

Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10 (6): 896-903

16. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):960-969

17. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352 (9138):1413-1418

18. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997 ;33 (2): 214-219

19. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047

20. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18 (1):136-147

21. IWGCRC. The international Working Group in Colorectal Cancer. An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(supplA):l-66

DIAGNOSI

22. ASCO Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the

American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.

23. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA-A Cancer J Clin* 1997;47:154-160

24. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17 (4):1312-1321

25. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-1477

26. Snady H, Merrick MA. Improving the treatment of colorectal cancer: the role of EUS. *Cancer Invest* 1998;16 (8): 572-581

FOLLOW-UP

27. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18 (20): 3586-3588

28. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1053-1054.

29. Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998 ;41 (9): 1116-1126

30. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterol*. 1998;114:7-14.

LINEE GUIDA

31. Commissione Oncologica Regionale.

Assessorato Sanità, Regione Piemonte. Tumori del colon-retto. Documento conclusivo del gruppo di lavoro della COR. 2001.

32. Feder G, Eccles M, Grol R, et al. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318(7185): 728-730

33. Shaneyfelt IM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20): 1900-1905

34. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - up date based on new evidences. *Gastroenterology* 2003;124 (2):544-560

CHIRURGIA

35. Alves A, Panis I, Trancart D, et al. Factors Associated with Clinically Significant Anastomotic Leakage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients. *World J Surg* 2002;26:499-502

36. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8(7):611-615

37. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LPS, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:904-910

38. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83 (6):781-785

39. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total

mesorectal excision. *Arch Surg* 1998;33: 894-899

40. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-1482.

41. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342: 1328-1333

42. Kakkar V, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-265

43. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S et al. Impact of of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25):322-335

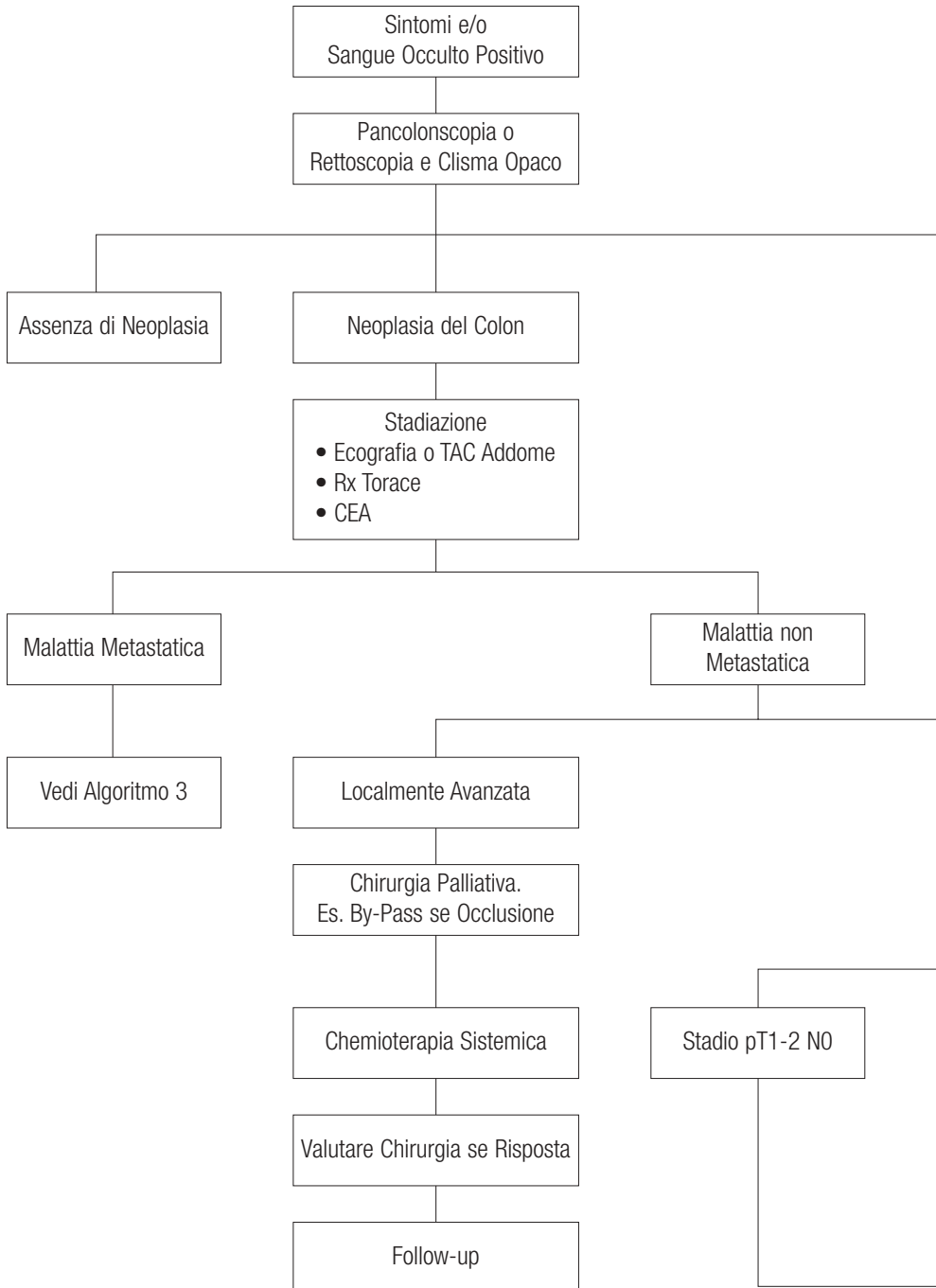
44. Liberman H, Dean R A, Blatchford Garnet J, et al. Clinical use of the self-expanding metallic stent in the management of colorectal cancer. *Am J Surg* 2000;180:407-411

45. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124:612-618

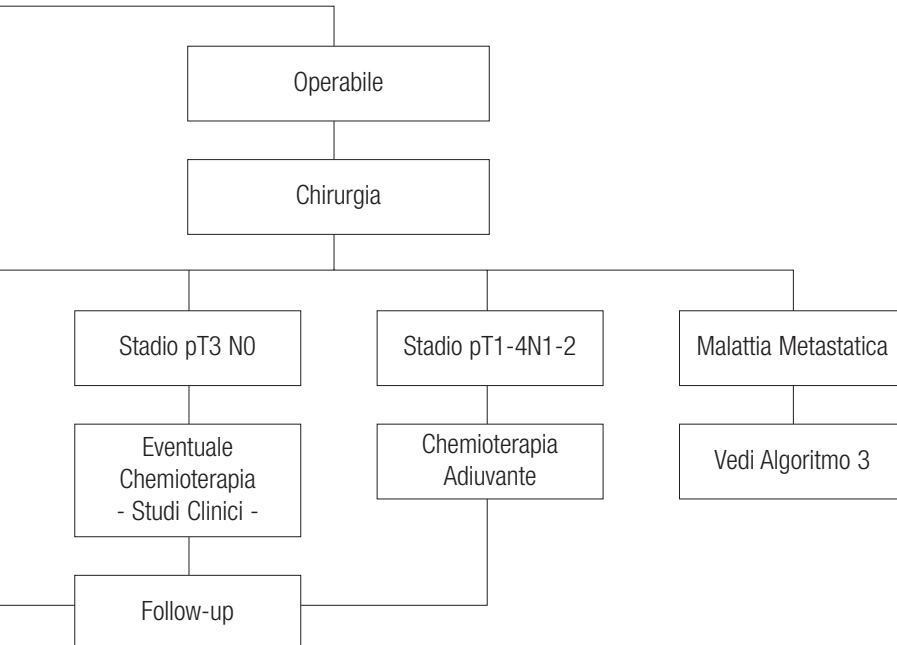
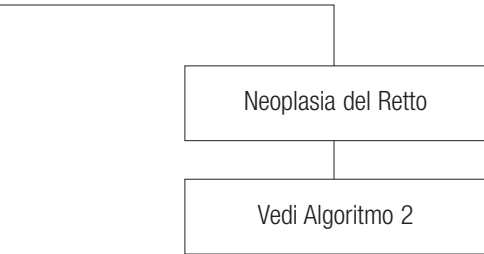
46. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:180-189

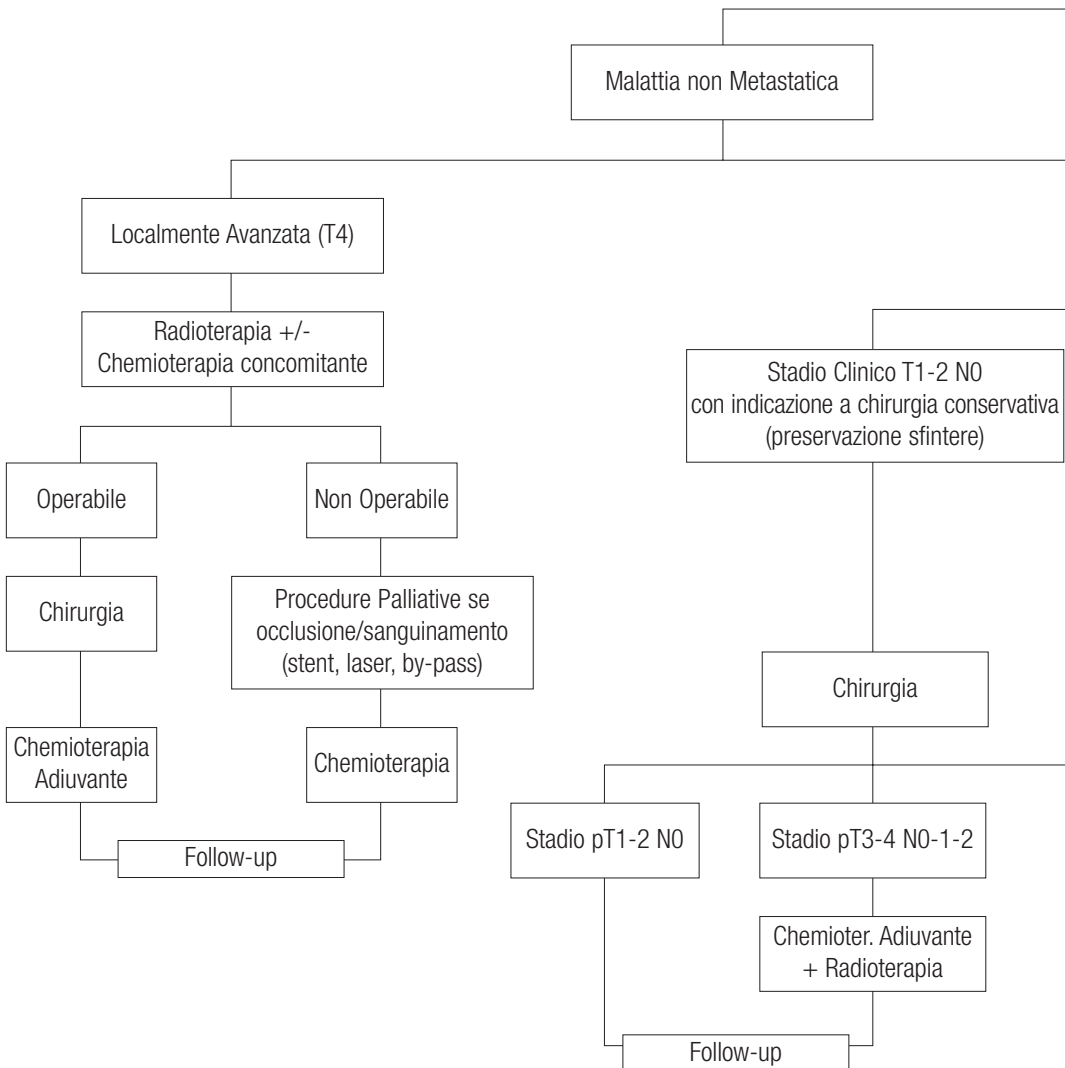
47. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):80-85

Appendice

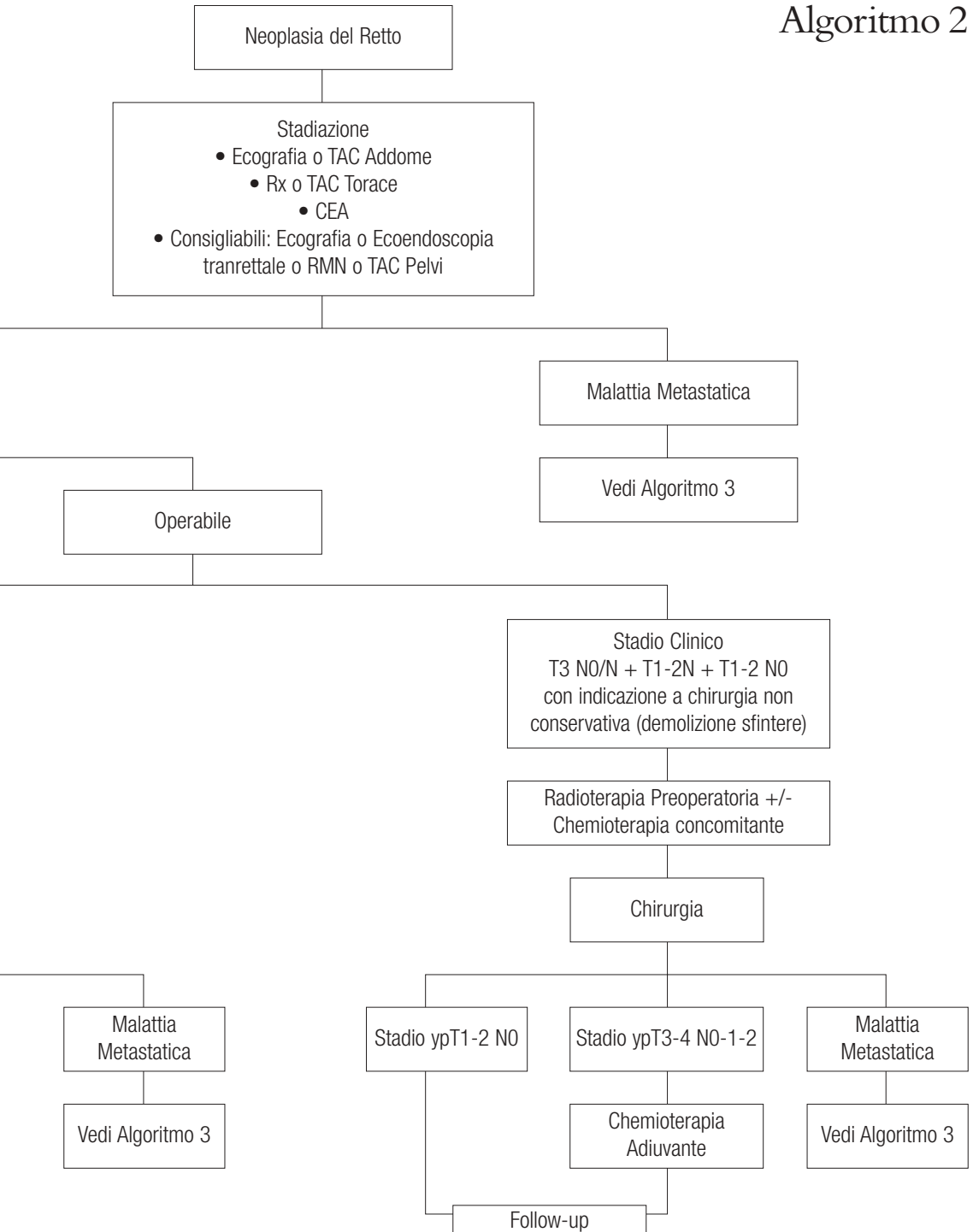


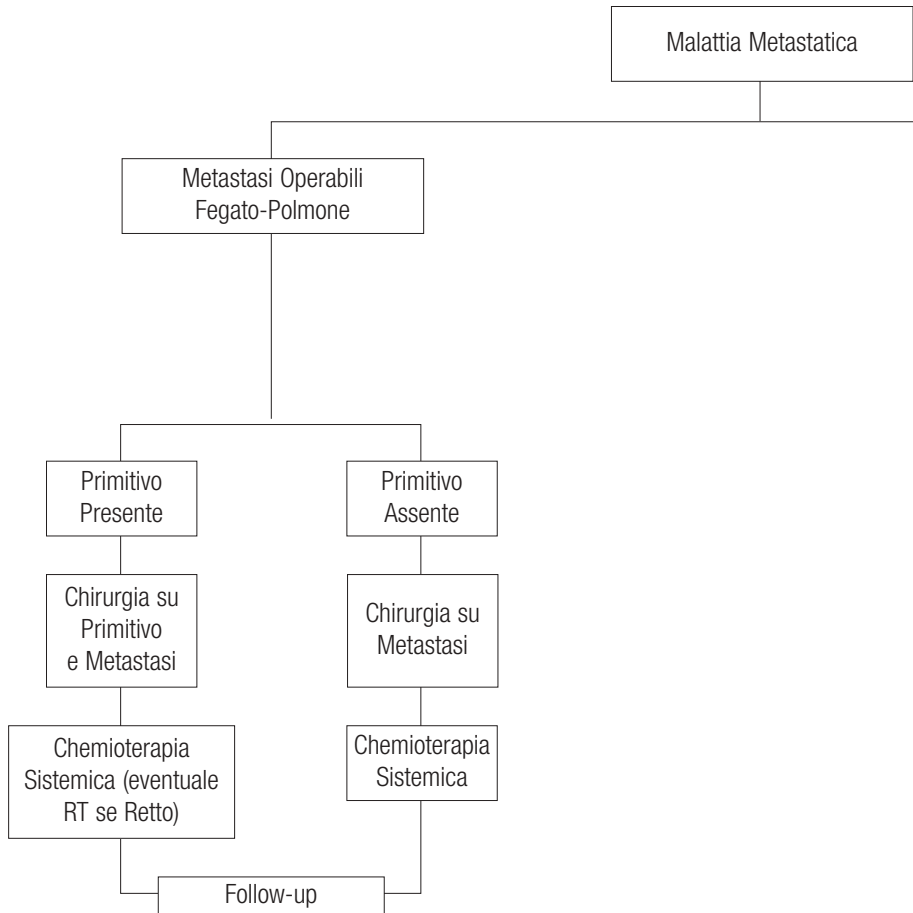
Algoritmo 1





Algoritmo 2





Algoritmo 3

