

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

Gennaio 2004



## PREFAZIONE

Nell'ambito dei Progetti Strategici di Oncologia, sponsorizzati e finanziati dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), prosegue l'iniziativa delle "Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche", avviata già nell'ambito dei Progetti Finalizzati CNR.

L'interesse suscitato dai volumi relativi ai 5 tumori killer (colon-retto, mammella, polmone, prostata, utero e ovaio) e alle patologie oncologiche pediatriche, pubblicate nel 1996, ha indotto all'estensione di analoghi documenti per i tumori della Testa e Collo (1999) e Melanoma Cutaneo (2000) e più recentemente per i Sarcomi dei Tessuti Molli dell'Adulto, Tumori Rari (2002) ed Osteosarcomi (2003).

Attualmente si è avvertita l'esigenza di procedere all'aggiornamento delle patologie trattate e pubblicate nel '96; primo fra tutti, è stato affrontato il tumore del Colon-Retto. Rispetto alla prima edizione, il testo è stato arricchito di alcune tematiche, quali quella dello screening e sono state ampliate ed aggiornate quelle precedentemente trattate. Non è stata sempre semplice la demarcazione tra i contenuti dei diversi capitoli, comunque pensiamo che tutti gli argomenti di base e clinici siano stati trattati e saranno reperibili ad una attenta lettura.

Dato che l'opera è rivolta ad un pubblico vasto ed eterogeneo il lettore non vi troverà dettagli di carattere tecnico e di competenza strettamente specialistica: ciò è particolarmente evidente per le parti relative alla terapia medica.

Questa trattazione è il risultato di un vivace e costruttivo dibattito tra gli estensori del documento, facenti parte del Gruppo di Studio, ed i componenti del Gruppo di Consenso. A tutti gli esperti già coinvolti nei precedenti Gruppi, ed in quanto tali depositari della prima esperienza, e a quelli di nuovo coinvolgimento, va il merito di aver messo a disposizione la loro cultura interdisciplinare rendendo possibile, e speriamo apprezzabile, questa opera.



**Roberto Labianca**  
Coordinatore della  
Iniziativa



**Rosella Silvestrini**  
Coordinatore  
Progetti Strategici Oncologia  
CNR-MIUR



**Basi scientifiche**  
**per la definizione di *linee guida* in ambito clinico**  
**per**

**I tumori del colon-retto**

<b><i>Coordinatore:</i></b>	<b>Roberto</b>	<b>LABIANCA</b>
<b><i>Gruppo di Studio:</i></b>	<b>Bruno</b>	<b>ANDREONI, Milano</b>
	<b>Giordano</b>	<b>BERETTA, Bergamo</b>
	<b>Claudio</b>	<b>BLENGINI, Cuneo</b>
	<b>Daniele</b>	<b>CALISTRI, Forlì</b>
	<b>Stefano</b>	<b>CASCINU, Ancona</b>
	<b>Luca</b>	<b>CIONINI, Pisa</b>
	<b>Giuseppe</b>	<b>COLUCCI, Bari</b>
	<b>Maurizio</b>	<b>COSIMELLI, Roma</b>
	<b>Cristiano</b>	<b>CROSTA, Milano</b>
	<b>Francesco</b>	<b>DI COSTANZO, Firenze</b>
	<b>Luca</b>	<b>FRASSINETI, Forlì</b>
	<b>Carlo</b>	<b>GARUFI, Roma</b>
	<b>Massimo</b>	<b>GION, Venezia</b>
	<b>Giovanni</b>	<b>LANZA, Ferrara</b>
	<b>Carlo</b>	<b>LA VECCHIA, Milano</b>
	<b>Ermanno</b>	<b>LEO, Milano</b>
	<b>Maurizio</b>	<b>MEREGALLI, Milano</b>
	<b>Donato</b>	<b>NITTI, Padova</b>
	<b>Patrizia</b>	<b>OLMI, Milano</b>
	<b>Giovanni</b>	<b>PAGANELLI, Milano</b>
	<b>Giorgio</b>	<b>PARMIANI, Milano</b>
	<b>Marco</b>	<b>PIEROTTI, Milano</b>
	<b>Maurizio</b>	<b>PONZ DE LEON, Modena</b>
	<b>Nereo</b>	<b>SEGNAN, Torino</b>
	<b>Carlo</b>	<b>SENORE, Torino</b>
	<b>Alberto</b>	<b>SOBRERO, Genova</b>



*Gruppo di Consenso:*

<b>Dino</b>	<b>AMADORI</b> , Forlì
<b>Emilio</b>	<b>BAJETTA</b> , Milano
<b>Guido</b>	<b>BIASCO</b> , Bologna
<b>Federico</b>	<b>BOZZETTI</b> , Milano
<b>Giuseppe</b>	<b>COMELLA</b> , Napoli
<b>Enrico</b>	<b>CROCE</b> , Monza
<b>Mario</b>	<b>DE LENA</b> , Bari
<b>Leandro</b>	<b>GENNARI</b> , Milano
<b>Gino</b>	<b>LUPORINI</b> , Milano
<b>Bruno</b>	<b>MASSIDDA</b> , Cagliari
<b>Silvio</b>	<b>MONFARDINI</b> , Padova
<b>Roberto</b>	<b>ORECCHIA</b> , Milano
<b>Riccardo</b>	<b>ROSSO</b> , Genova

Si ringraziano la dott.ssa **Paola Persici** e la sig.na **Silvia Cavalli** per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo fornito.

**Anche questo nuovo volume sarà inserito nel sito:**  
**[www.progettooncologia.cnr.it](http://www.progettooncologia.cnr.it), che già raccoglie i prodotti precedenti di questa collana.**

## Indice

<b>1.0 Epidemiologia e fattori di rischio</b>	8
1.1 Epidemiologia descrittiva	
1.2 Fattori ambientali di rischio	
1.3 Polipi colorettrali ed altri fattori di rischio	
<b>2.0 Fattori familiari ed ereditari</b>	11
2.1 Poliposi familiare	
2.2 Cancro colorettrale ereditario	
2.3 Identificazione e sorveglianza FAP o HNPCC	
2.4 Familiarità neoplastica	
<b>3.0 Screening</b>	15
3.1 Ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT)	
3.2 Test endoscopici	
Rettosigmoidoscopia	
Colonscopia	
3.3 FOBT e test endoscopici	
3.4 Raccomandazioni	
<b>4.0 Anatomia patologica</b>	24
4.1 Istopatogenesi	
Schema di Bert Vogelstein	
4.2 Caratteristiche macroscopiche	
4.3 Caratteristiche istologiche	
4.4 Stadiazione	
4.5 Stadiazione dopo terapia neoadiuvante	
4.6 Margini di resezione	
<b>5.0 Indicatori prognostici e predittivi</b>	33
<b>6.0 Diagnostica</b>	35
6.1 Esami di maggiore utilità nella diagnosi	
6.2 Esami utili nella stadiazione clinica	
6.3 Algoritmi diagnostici	



<b>7.0</b>	<b>Trattamento</b>	44
7.1	Trattamento endoscopico	
7.2	Trattamento chirurgico	
7.3	Trattamento radiante	
7.4	Trattamento medico	
7.5	Aspetti particolari di trattamento	
<b>8.0</b>	<b>Carcinoma epidermoide dell'ano</b>	67
<b>9.0</b>	<b>Follow-up dopo trattamento con intenti curativi</b>	68
9.1	Follow-up dopo polipectomia	
9.2	Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma coloretale precoce (T1 N0 M0)	
9.3	Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma coloretale stadio Dukes B e C	
<b>10.0</b>	<b>Ruolo del Medico di Medicina Generale (M.M.G.)</b>	73
10.1	Prevenzione, screening e diagnosi precoce	
10.2	Diagnosi e stadiazione	
10.3	Terapia	
10.4	Follow-up	
<b>11.0</b>	<b>Direzioni Future</b>	79
11.1	Nuovi farmaci e nuove terapie	
11.2	Trattamento delle metastasi epatiche non resecabili	
11.3	Peritonectomia	
11.4	Imaging	
11.5	Biologia molecolare	
	<b>Bibliografia</b>	91

## 1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

### 1.1 Epidemiologia descrittiva

Il carcinoma del grosso intestino rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità per tumori in tutti i Paesi occidentali. In Europa, è il tumore più frequente nei non fumatori. In Italia, una stima di incidenza è di 35-40.000 nuovi casi l'anno; muoiono a causa della malattia ogni anno circa 18.000 persone. I tassi di incidenza e mortalità più elevati si registrano nell'Italia centro-settentrionale, quelli più bassi nel meridione e nelle isole. Negli ultimi decenni in Italia, come in gran parte dell'Europa, i trend di mortalità sono stati più favorevoli per le donne e il rapporto di mortalità tra sessi (M/F) per il tumore dell'intestino è sistematicamente cresciuto da 1,2 negli anni '50 fino ad arrivare a 1,5 negli anni '90. Negli anni più recenti, tuttavia, diminuzioni nella mortalità per neoplasie intestinali sono state osservate anche negli uomini.

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 che si associano a un aumentato rischio di cancro coloretale sono prevalentemente di natura alimentare. Tra questi, i più documentati sono:

- il sovrappeso e l'obesità;
- una dieta ipercalorica;
- il consumo di grassi animali e carni rosse;

Più controverso è il ruolo di altri fattori, quali il consumo di bevande alcoliche e di carboidrati raffinati. Il consumo di zuccheri e carboidrati raffinati aumenterebbe il rischio di cancro del colon-retto, mentre il ruolo delle fibre è più complesso e resta tuttora indefinito. Un'alimentazione ricca di vegetali sembra svolgere un ruolo protettivo, ma le indagini epidemiologiche sull'argomento hanno trovato risultati non del tutto coerenti. La potenziale protezione è stata attribuita al contenuto, nella verdura, di numerosi fattori vitaminici e di fibra non assorbibile. Il consumo di frutta non appare invece importante relativamente al rischio di tumore intestinale.

Tra i fattori non legati all'alimentazione, molto controverso è il ruolo

del fumo di tabacco, mentre c'è ormai accordo sul fatto che l'attività fisica svolga un ruolo protettivo sul tumore del colon, indipendentemente dal peso corporeo. Per la miglior prevenzione è quindi importante evitare uno stile di vita troppo sedentario. Vari studi hanno rilevato associazioni dirette tra peso corporeo e tumori del colon e, in misura minore, del retto. Non vi è alcun dato consistente sull'eventuale associazione con particolari esposizioni occupazionali.

Il medico di medicina generale si trova nella posizione ideale per suggerire al paziente i cambiamenti alimentari opportuni e per ricercare la presenza di sovrappeso, al fine di consigliare la riduzione del peso corporeo anche attraverso l'aumento dell'attività fisica.

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 valutano una riduzione del rischio di circa il 20% nelle donne che hanno fatto uso di terapie ormonali in menopausa. Una revisione dei dati 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 cronica del farmaco e che l'effetto protettivo cessa al cessare dell'assunzione. Inoltre, tale effetto non è tipico del solo acido acetil-salicilico; infatti è stato rilevato anche in relazione all'assunzione di sulindac e, più recentemente, per gli inibitori selettivi della COX2 (vedi cap. 11.5).

Sebbene il gruppo dei fattori di rischio sia abbastanza numeroso, occorre tuttavia sottolineare che si tratta sempre di rischi piuttosto bassi 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 epatici e carcinoma epatico.

### **1.3 Polipi coloretali ed altri fattori di rischio**

Vi è ormai accordo fra clinici e patologi nel ritenere che la gran maggioranza dei carcinomi coloretali si sviluppi a partire da lesioni inizialmente benigne, i polipi adenomatosi. La sequenza adenoma-carcinoma è stata inizialmente suggerita da dati morfologici, poi consolidata da dati clinici ed epidemiologici, infine confermata da osservazioni biomolecolari. Ciò tuttavia non esclude che una parte minore di tumori coloretali possa anche svilupparsi senza essere preceduta da adenomi. 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 colorettrali sono molto frequenti nella popolazione generale; non sono noti quali e quanti di 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:

- istotipo (rischio maggiore per i polipi villosi);
- dimensioni del polipo (sono più soggetti alla trasformazione maligna i polipi di diametro superiore a 1 cm);
- numero di polipi (rischio maggiore per i polipi multipli);
- grado di displasia.

Inoltre, aumentano il rischio di tumore del colon-retto la storia familiare di tumori intestinali e situazioni legate a particolari condizioni cliniche come nel caso di pazienti con storia personale di colite ulcerosa da lunga data o morbo di Crohn e diabete. Ciò apre possibili prospettive per la localizzazione nella diagnosi precoce per gli esposti a questi fattori. Un importante strumento per la prevenzione è il test del sangue occulto nelle feci, che porta ad una riduzione della mortalità da tumore del colon-retto dal 15% al 20%, a seconda dei diversi studi. Restano aperte però le questioni dell'applicazione di questo test nella popolazione generale e soprattutto del suo rapporto costo-efficacia. Analogamente da definire attraverso studi clinici controllati è il ruolo di rettosigmoidoscopia e/o colonscopia nella riduzione della mortalità da neoplasia del colon-retto.

Infine, nel definire le categorie a rischio da sottoporre ad accertamenti, va tenuto presente il ruolo svolto dall'invecchiamento, che è un indicatore di rischio sia per gli adenomi che per i carcinomi colorettrali.

## 2.0 FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

Almeno due tipi di tumore colorettales hanno un'origine sicuramente genetica, di tipo autosomico dominante: la poliposi familiare (o adenomatosis coli, FAP, usando l'acronimo anglosassone) e il cancro colorettales ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC, sempre dall'inglese).

### 2.1 Poliposi familiare

La diagnosi di FAP è relativamente semplice: l'intero grosso intestino presenta numerose formazioni polipose (di regola non meno di 100), e in molti casi è letteralmente "tappezzato" da migliaia di polipi di varie dimensioni. Più difficile è interpretare quei casi, per altro rari, in cui si osservano da 100 a 50 polipi, a volte anche meno. Per questi casi si parla di "Poliposi Attenuata" (AFAP). Il tratto fenotipico (per l'appunto, la poliposi colorettales) non è presente alla nascita, ma si manifesta solitamente fra i 10 ed i 15 anni (pur con varie eccezioni). Vista la natura genetica della malattia, i familiari di primo grado dei paziente affetto sono tutti a elevatissimo rischio (dell'ordine del 50%) di poter contrarre o di aver già contratto la malattia e vanno pertanto sottoposti a controlli endoscopici, iniziando all'età di 12-16 anni. Posta la diagnosi di FAP (su base endoscopica e con conferma istologica), il trattamento di scelta è quello chirurgico (colectomia totale con anastomosi ileorettales o proctocolectomia totale con anastomosi ileoanale con pouch), che va di solito eseguito fra i 18 ed i 22 anni.

Se non trattata, la poliposi familiare evolve verso lo sviluppo di un cancro colorettales praticamente nel 100% dei casi. I disturbi per questi pazienti, tuttavia, non si limitano al colon-retto: esistono infatti numerose "manifestazioni extracoloniche" 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 (un tipo di fibroma che insorge spesso in questi pazienti nel mesentere intestinale, nel retroperitoneo o sulle cicatrici degli interventi chirurgici, e che spesso tende a infiltrare le strutture vicine, pur non dando 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.

- Tumori maligni del fegato (epatoblastoma in 1/150 portatori di mutazione del gene APC), dell'albero biliare, del pancreas, dell'encefalo.

In presenza di numerose manifestazioni extracoloniche (specie osteomi) molti autori preferiscono definire la malattia come sindrome di Gardner. Infine, 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. La frequenza di FAP è di circa 1 caso su 8000-10000 nati. I carcinomi coloretali insorti in pazienti con FAP rappresentano lo 0.1-1.0% di tutti i tumori coloretali.

## 2.2 Cancro coloretale ereditario

La diagnosi di HNPCC è complessa perché mancano le caratteristiche fenotipiche che permettano di distinguere tali neoplasie dai più comuni carcinomi sporadici. In generale, la HNPCC va sospettata, in base ai criteri di Amsterdam originari, in presenza dei seguenti fattori:

- almeno tre parenti con carcinoma del colon-retto documentato istologicamente,
- almeno due generazioni successive affette,
- in uno degli individui affetti, diagnosi posta prima dei 50 anni di età.

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

- prevalente localizzazione del tumore nel colon destro (ceco, ascendente, traverso e flessure) e tendenza allo sviluppo di più di un tumore coloretale (tumori sincroni e metacroni),
- frequente associazione (nello stesso paziente o in altri membri della famiglia) di carcinomi dell'endometrio, dello stomaco, dell'apparato urogenitale (specie uretere) e dell'ovaio.

Nel 1997 sono state pubblicate le linee guida per porre indicazione alla ricerca di instabilità dei microsatelliti (e, successivamente, della mutazione genica) nelle neoplasie; tali indicazioni ampliano ulteriormente i criteri già enunciati.

In molte famiglie, tuttavia, l'espressione clinica della malattia può essere incompleta e in questo caso la diagnosi potrà solo essere sospettata; tali famiglie vanno attentamente seguite nel tempo, al fine di verificare l'eventuale comparsa di un quadro clinico più orientativo verso una forma di HNPCC. La terapia del cancro coloretale ereditario (e delle forme sospette) è chirurgica. L'intervento ottimale è la colectomia subtotala con anastomosi ileoret-

tale, che riduce fortemente il rischio di tumori metacroni. La frequenza di HNPCC è del 2.0-3.0% di tutti i tumori coloretali.

### **2.3 Identificazione e sorveglianza dei pazienti FAP o HNPCC**

Sia per la poliposi familiare che per la sindrome di Lynch sono stati di recente individuati vari geni responsabili, quando mutati, della malattia. Nel primo caso (FAP) il gene in questione è denominato APC e risulta mutato nell'80% circa dei casi di FAP. Nel secondo caso (HNPCC), sono stati individuati diversi geni, tra cui quelli denominati MSH2, MLH1, PMS2 e MSH6 dagli omologhi geni batterici ed altri identificati, ma non ancora utilizzati nella pratica clinica. Inoltre, si ipotizza che possano essere implicati altri geni tuttora non identificati e ciò renderebbe ragione dei casi in cui la presenza di più fattori di sospetto non si associa al riscontro di mutazione genica. L'inattivazione di questi geni induce –nella neoplasia– un particolare stato di instabilità genomica particolarmente evidente nei microsatelliti (segmenti di DNA di 1-3 basi altamente ripetute). La ricerca di queste mutazioni (possibile anche in Italia, in numerosi laboratori altamente specializzati) è di grande importanza pratica ed andrebbe effettuata in tutti i casi di HNPCC ed in una parte dei casi sospetti. Se infatti viene documentata una mutazione in un determinato nucleo familiare, sarà possibile ricercare la stessa anomalia nei familiari a rischio di cancro; coloro che risulteranno positivi saranno ovviamente sorvegliati nel tempo con particolare attenzione, poiché il rischio di sviluppare un cancro del grosso intestino (o di altri organi bersaglio) è dell'80-100%. I familiari che risulteranno negativi saranno rassicurati e non avranno bisogno di controlli endoscopici. Questi individui, tuttavia, mantengono il rischio di cancro coloretale della popolazione generale, che è attorno al 5%.

Per quanto concerne la FAP, i soggetti a rischio vanno individuati in base alla loro posizione nell'albero genealogico della famiglia (fratelli o figli di individui affetti), oppure in base ai sopramenzionati test biomolecolari. I soggetti a rischio dovrebbero eseguire un primo accertamento endoscopico fra i 12 e i 16 o anche a partire dai 10 anni di età e, in caso di negatività, ripetere tale accertamento ogni 2-3 anni fino all'età di 40-45 anni.

I soggetti a rischio di HNPCC saranno anch'essi individuati in base alla loro posizione nell'albero genealogico oppure in base ai test biomolecolari (che, al momento attuale, permettono di riconoscere circa il 30% di tutte le famiglie con un quadro clinico di HNPCC). I portatori della mutazione dovrebbero eseguire una prima colonscopia attorno ai 25 anni o 5 anni prima dell'età del parente più giovane alla diagnosi; l'intervallo ideale, più ade-

guato per un'attenta sorveglianza, potrebbe essere quello di 1-2 anni, possibilmente per tutta la durata della vita. Altri accertamenti, rivolti alla diagnosi precoce dei tipi di tumore che caratterizzano la sindrome, sono indicati per il tumore dell'endometrio, per tutte le pazienti. Per le neoplasie dello stomaco e dell'apparato urinario potrebbero essere consigliati esami periodici ai membri delle famiglie, in cui siano già stati accertati casi di tumori maligni in quelle sedi, sebbene non sia stata dimostrata l'efficacia del follow-up al di fuori delle neoplasie del colon-retto.

## **2.4 Familiarità neoplastica**

Oltre alle sindromi ereditarie, una più o meno spiccata familiarità neoplastica per tumori coloretali è presente in circa il 10% dei pazienti con tumori del grosso intestino. Detto in termini diversi, i familiari di primo grado di pazienti con carcinoma coloretale 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 colonoscopico - solitamente attorno ai 45-50 anni - a tutti i parenti di primo grado di pazienti che abbiano sviluppato tumori del grosso intestino apparentemente sporadici, specie quando vi sia più di un familiare affetto da cancro coloretale o casi di cancro insorti prima dei 55 anni. Più controverso è se ripetere tali accertamenti a intervalli di tempo regolari, sottoponendo così il familiare a rischio a un intenso piano di sorveglianza.

Il medico di medicina generale, attraverso l'anamnesi familiare dei suoi assistiti, opera in una realtà idonea a riconoscere la FAP, la sindrome di Lynch e la generica familiarità neoplastica specifica per la sede. Egli può pertanto consigliare a ognuna delle tre categorie l'iter diagnostico, terapeutico e di sorveglianza più appropriato per la corretta gestione di questi pazienti e dei loro familiari a rischio.



### 3.0 SCREENING

E' generalmente accettato che la maggior parte dei cancri coloretali 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 i cancri, 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.

Le neoplasie intestinali tendono a sanguinare nel lume intestinale. Questo sanguinamento non è un fenomeno continuo: è correlato per quantità e frequenza alle dimensioni della lesione neoplastica ed è più frequente/abbondante nei tumori invasivi rispetto alle lesioni pre-invasive. Per la sua limitata intensità, spesso non è notato dal paziente, ma può essere rilevato attraverso specifici test.

Sulla base di quanto detto, sono usati due tipi di test di prevenzione per il carcinoma colrettale (CCR), non necessariamente in alternativa ed illustrati in sintesi, anche nello schema "Test di Screening-metodiche a confronto" (vedi cap.10.1).

- i test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) che mirano a ridurre la mortalità per CCR, consentendo il trattamento di tumori invasivi in fase asintomatica, ma che agiscono anche sulla incidenza di CCR, portando alla diagnosi di lesioni pre-invasive;
- i test endoscopici che mirano a ridurre l'incidenza di CCR, attraverso la rimozione di lesioni pre-invasive (polipi adenomatosi), ma con riduzione della mortalità conseguente sia alla riduzione dell'incidenza che alla diagnosi di carcinomi asintomatici.

L'esplorazione rettale e i test radiologici, benché proposti in passato, non hanno caratteristiche idonee per un utilizzo come test di screening, soprattutto per la bassa sensibilità. Il clisma a doppio contrasto può avere un ruolo come esame di II livello nei pazienti in cui l'esecuzione di una colonscopia completa fosse eventualmente tecnicamente difficile. Sono attualmente in corso di studio e di validazione, analisi molecolari di alterazioni geniche nelle cellule di esfoliazione del colon presenti nelle feci, quale nuovo approccio diagnostico non invasivo per l'individuazione precoce dei tumori coloretali o delle lesioni precancerose (vedi capitolo Direzioni Future).

È necessario considerare gli svantaggi associati all'uso di una specifica strategia, per valutare se, in presenza di uno screening potenzialmente efficace, questo sia accettabile per gli individui appartenenti alla popolazione. Strategie o test diagnostici accurati, raccomandabili per un singolo individuo sintomatico, non sono 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.

Le condizioni in cui avviene lo screening sono fondamentali per 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 strategie proposte presenta incertezze in merito a benefici e rischi. Per questo la proposta dello screening comporta una informazione onesta e bilanciata delle persone invitate ed una decisione consapevole circa l'effettuazione.

### **3.1 Ricerca del sangue occulto nelle feci (Fecal Occult Blood Test, FOBT)**

#### *Evidenza disponibile*

In studi sperimentali si è osservata una riduzione del 33%, statisticamente significativa, della mortalità per CCR negli Stati Uniti a 13 anni di follow-up per il sottogruppo sottoposto a screening annuale con test al guaiaco reidratato; del 18% e del 15% rispettivamente in Danimarca e in Inghilterra con screening biennale, con il test al guaiaco non reidratato e del 18% nello studio americano a 18 anni di follow-up. Nello studio americano è stata anche osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di CCR, dopo 18 anni di follow-up, sia nel gruppo sottoposto a screening biennale (20%) che in quello sottoposto a screening annuale (17%). Una recente meta-analisi dei trial 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). Questi risultati confermano l'effetto protettivo del FOBT osservato in numerosi studi caso-controllo condotti nell'ambito di programmi che utilizzavano test al guaiaco o i più recenti test immunologici.

#### *Scelta del test*

Negli studi randomizzati e nella maggior parte di quelli caso-con-

trollo è stato usato il metodo del guaiaco (Hemoccult II). I test immunologici, introdotti con l'obiettivo di incrementare la sensibilità senza una significativa perdita di specificità, utilizzano varie tecnologie (agglutinazione su lattice, immunodiffusione radiale, emoagglutinazione inversa passiva-RPHA) con diverse metodologie di raccolta e complessità tecnica della fase di sviluppo.

L'evidenza necessaria per l'adozione di un test diverso da quello per cui vi sia evidenza di efficacia, dipende dalla fase della storia naturale della malattia identificata. 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 su un solo giorno e Hemoccult su tre giorni) è stata osservata una più elevata sensibilità del test immunologico sia per CCR che per adenomi. La specificità del test immunologico risultava superiore a quella del test al guaiaco reidratato (96.7% vs 93.3%) e solo lievemente inferiori a quella osservata con il test al guaiaco non reidratato, mantenendo però un elevato valore predittivo positivo.

Le stime di sensibilità dell'Hemoccult 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 stessi studi, la specificità stimata varia tra il 96% e 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 nel contesto di un programma di screening di popolazione, che ha utilizzato il metodo dell'incidenza proporzionale dei tumori intervallo, non affetto da *length bias* e da sovra-diagnosi, la sensibilità stimata era del 67% al primo anno 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 caso-controllo 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 un anno dallo screening e al 40% entro 3 anni.

L'adesione regolare al FOBT risulta inferiore al 50% sia in gruppi di volontari, sia nella popolazione generale. L'adozione di un test da somministrare per un solo giorno, che non richiede alcuna restrizione dietetica, come nel caso dei test immunologici, favorisce un incremento della adesione dei soggetti invitati.

### ***Effetti collaterali***

I test non hanno di per sè particolari effetti collaterali, ma i pazienti in cui il FOBT risulta falsamente positivo (circa la metà) vengono sottoposti a una colonscopia che, in un contesto diverso dallo screening, non sarebbe stata eseguita. Gli effetti collaterali dell'endoscopia sono descritti sotto.

## **3.2 Test endoscopici**

Due sono i test endoscopici presi in considerazione per un utilizzo in programmi di screening: la colonscopia, che permette una esplorazione completa dell'intestino e la rettossigmoidoscopia, che permette di esplorare solo il retto-sigma e la parte terminale del discendente, in cui sono localizzati i 2/3 dei cancri e degli adenomi.

La sensibilità degli esami endoscopici per le neoplasie presenti nei segmenti colici esaminati è considerata molto elevata, oltre il 90% per le lesioni  $\geq 10$  mm. Tuttavia, se la proporzione di adenomi piatti fosse più elevata di quanto finora ipotizzato, queste stime dovrebbero essere riviste.

### **Rettossigmoidoscopia (FS)**

#### ***Evidenza disponibile***

L'evidenza derivata da studi sperimentali 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 pari all'80% dell'incidenza di CCR nel gruppo sottoposto a screening.

Una forte riduzione, variabile tra il 60% e l'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 rettossigmoidoscopia. Tale effetto protettivo era specificamente osservabile per i tumori ad insorgenza nei segmenti intestinali esaminati e si manteneva per almeno 10 anni.

Evidenza indiretta dell'efficacia della FS (*flexible sigmoidoscopy*) deriva inoltre 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 del trial 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. 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 pre-invasive asintomatiche rispetto al FOBT, forniscono convincenti elementi di evidenza a sostegno dell'efficacia dello screening con la rettosigmoidoscopia. Diverse agenzie internazionali giudicano tale evidenza sufficiente per includere la rettosigmoidoscopia tra i test proponibili per lo screening di persone a rischio intermedio al di sopra dei 50 anni.

Mancano ancora informazioni accurate sulla durata dell'effetto protettivo di un singolo test. Nello studio PLCO, una seconda FS, a 3 anni di distanza dal primo esame negativo ha rilevato adenomi avanzati o CCR nell'1.3% dei soggetti. 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, 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 e 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 dati più precisi su questi aspetti.

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 e il trattamento dei casi insorti nella stessa popolazione in assenza di screening.

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 lunghi o 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.

### ***Effetti collaterali***

La rettosigmoidoscopia (FS) viene eseguita senza sedazione e richiede una preparazione intestinale limitata ad un clistere effettuato entro due ore prima dell'esame.

I dati relativi alla 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 l'80% e l'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 nel trial italiano e 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 sanguinamenti auto-limitati, lievi reazioni vago-vagali, dolori addominali transitori, sono stati riportati in 6 pazienti su 1000 nel trial italiano e 5 su 1000 in quello inglese.

### **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 nei trial di valutazione del FOBT e la riduzione di incidenza di CCR osservata in quegli studi è stata attribuita all'asportazione dei polipi adenomatosi nei pazienti positivi al FOBT.

Pur non essendo disponibili altri studi, osservazionali o sperimentali, 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.

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% e il 5% e tende ad aumentare oltre i 65 anni. Non è chiaro quindi quale sarebbe l'intervallo di età ottimale per offrire il test.

I dati disponibili relativi alla fattibilità, all'impatto organizzativo e ai costi di un programma di screening colonscopico sono scarsi e spesso basati su assunzioni per cui mancano verifiche dirette.

Non sono disponibili dati relativi all'accettabilità del test nella popolazione generale a rischio intermedio.

### ***Effetti collaterali***

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% e il 38% dei casi, a seconda del tipo di preparazione utilizzata.

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. 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%. In due recenti studi condotti tra pazienti asintomatici sottoposti a colonscopia di screening, il tasso di complicazioni gravi, che hanno ri-

chiesto 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. La maggior parte dei rischi della colonscopia sono dovuti alla sedazione. Complicazioni cardio-respiratorie sono rare in pazienti senza patologie cardiache o polmonari, ma rappresentano un potenziale rischio per i soggetti anziani o con possibili anomalie cardiovascolari. Una riduzione di questi rischi è stata osservata quando la sedazione veniva fornita solamente su richiesta.

### **3.3 FOBT e test endoscopici**

Anche se raccomandata da diverse agenzie, i dati disponibili per una valutazione di questa strategia sono scarsi. Sulla base di stime condotte nell'ambito di una coorte di pazienti sottoposti a screening con colonscopia, l'aggiunta di un test per la ricerca del sangue occulto fecale (Hemoccult) determinerebbe un aumento del 5% del tasso di identificazione diagnostica di tali lesioni. Sulla base degli studi di confronto tra FS e FOBT (Hemoccult) già citati, il contributo specifico del FOBT in pazienti sottoposti anche a rettosigmoidoscopia è risultato molto limitato.

In attesa di ulteriori elementi di evidenza non pare giustificato raccomandare attualmente l'adozione del FOBT in associazione alla rettosigmoidoscopia: il contributo aggiuntivo in termini di lesioni diagnosticate dal FOBT probabilmente non giustifica al momento il costo aggiuntivo richiesto.

### **3.4 Raccomandazioni**

La potenziale efficacia dei test disponibili è inversamente proporzionale alla complessità, ai costi e alla innocuità dei test.

Si raccomanda che la popolazione abbia accesso ai test di diagnosi precoce dei tumori coloretali.

La ricerca del sangue occulto nelle feci è da eseguire con cadenza biennale dopo i 50 anni. La rettosigmoidoscopia è eseguibile almeno una volta tra 55 e 64 anni in attesa di ulteriori indicazioni sulla eventuale ripetizione. Anche per la colonscopia sono necessarie ulteriori indicazioni su frequenza, età e fattibilità in programmi di screening.

L'esistenza di diversi test efficaci (pur essendo disponibili diversi livelli d'evidenza scientifica) nel ridurre la mortalità e l'incidenza del carcinoma coloretale, è condizione necessaria ma non sufficiente per raccomandarne l'adozione. I presupposti per l'effettuazione dello screening nella popolazione interessata comportano la scelta del/dei test, del-



l'intervallo tra di essi, l'adozione di protocolli diagnostici, terapeutici e di follow-up, di standard di qualità e il relativo monitoraggio dei risultati, nonché la disponibilità di risorse umane, adeguatamente formate e di risorse economiche sufficienti a garantire continuità allo screening.

Ciò sia in un contesto di screening centralizzato che in un contesto decentrato, più frequente nei sistemi sanitari privatistici.

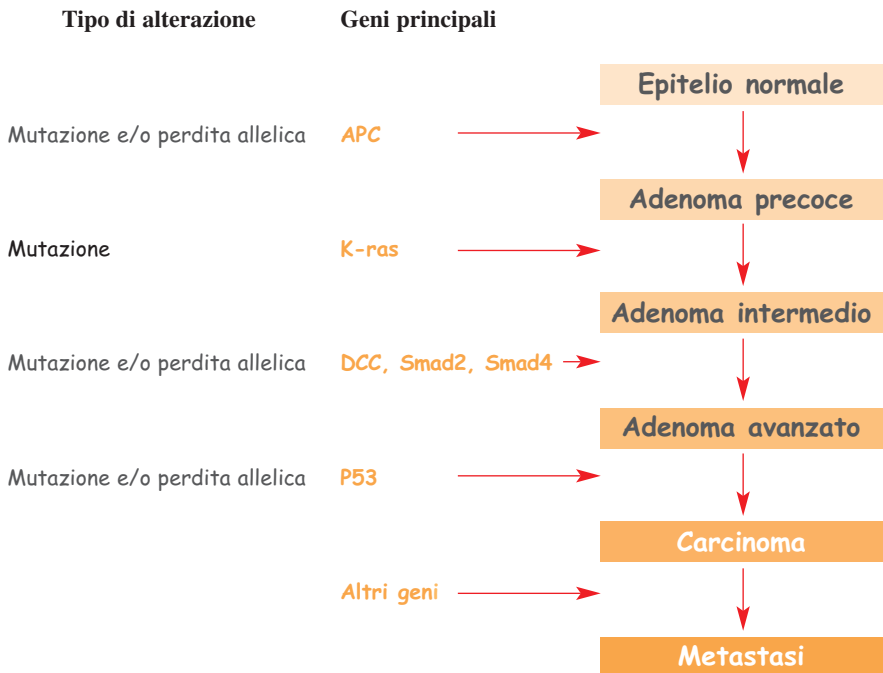
Pertanto, al fine di incrementare i benefici dello screening e diminuirne gli svantaggi, garantendo equità nell'accesso, appropriatezza e qualità delle prestazioni, si raccomanda di strutturare programmi di screening, verificandone le condizioni di fattibilità, di organizzazione e di valutazione.

## 4.0 ANATOMIA PATOLOGICA

### 4.1 Istopatogenesi

Dal punto di vista genetico-molecolare si distinguono due principali modelli di sviluppo del carcinoma coloretale. Il primo e più frequente (85% dei casi) è caratterizzato da instabilità cromosomica, con marcate alterazioni del cariotipo, frequenti delezioni alleliche, aneuploidia ed inattivazione dei classici geni oncosoppressori APC, p53, e geni localizzati sul braccio lungo del cromosoma 18 (DCC, Smad2 e Smad4). Questi tumori progrediscono secondo la sequenza adenoma-carcinoma, prendendo origine dai comuni adenomi coloretali.

### Principali alterazioni molecolari nello sviluppo del carcinoma coloretale



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).

Il secondo è caratterizzato da instabilità dei microsatelliti (MSI) e comprende i tumori insorti in pazienti con HNPCC ed il 10-15% dei carcinomi sporadici. 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 TGF $\beta$ RII, BAX, IGFRII. La MSI-H è determinata dal deficit del sistema di riparazione del DNA "DNA mismatch repair" (MMR), nella grande maggioranza dei casi per inattivazione dei geni MLH1 o MSH2 ed in particolare nei carcinomi sporadici è quasi sempre determinata da metilazione del promoter di MLH1. Mentre la sequenza adenoma-carcinoma è operante anche nella genesi dei tumori MSI-H ereditari, nei quali la progressione da adenoma a carcinoma si verifica più rapidamente, l'istogenesi dei carcinomi MSI-H sporadici è ancora indeterminata. Recenti studi sembrano, comunque, indicare nei polipi iperplastici e negli adenomi serrati i principali precursori morfologici di queste neoplasie ("serrated neoplasia pathway").

### ***Classificazione della MSI***

Secondo le indicazioni del Workshop Internazionale di Bethesda del 1997, per quanto riguarda lo status MSI si distinguono tre categorie di tumori coloretali:

*MSI-H* (MSI di grado elevato): instabilità presente nel 30% o più dei loci esaminati;

*MSI-L* (MSI di basso grado): instabilità presente in < 30% dei loci esaminati;

*MSS* (microsatellite stabili): assenza di MSI.

L'analisi deve comprendere almeno 5 loci ed il panel di riferimento è costituito da due markers mononucleotidici (BAT26 e BAT25) e tre markers dinucleotidici (D2S123, D5S346 e D17S250).

I carcinomi MSI-H hanno caratteristiche clinico-patologiche, biologiche e genetiche distintive, mentre i tumori MSI-L (5-10% dei casi)

presentano un profilo biopatologico e molecolare sovrapponibile a quello dei carcinomi MSS. Per questo motivo parte dei ricercatori preferisce suddividere i tumori coloretali in due sole categorie: *microsatellite instabili* (corrispondenti agli MSI-H) e *microsatellite stabili*.

### ***Classificazione istologica degli adenomi***

Secondo la classificazione istologica WHO dei tumori coloretali, si distinguono quattro tipi di adenoma: *tubulare* (componente tubulare >80%), *villosa* (componente villosa >80%), *tubulo-villosa* (entrambe le componenti presenti in misura compresa tra 20 e 80%) e *serrato* (più raro e probabilmente sottodiagnosticato, caratterizzato dalla configurazione seghettata del polipo iperplastico, ma con presenza di displasia nella porzione superiore delle cripte e nell'epitelio superficiale). Per *polipo misto iperplastico/adenomatoso* si intende invece una lesione che presenta aree distinte con il tipico aspetto del polipo iperplastico e dell'adenoma. La displasia viene graduata in *basso grado* (lieve e 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 circonfferenziale della parete e stenosi del lume, *a placca*, o diffusamente infiltrante tipo *linite plastica*. Aspetti misti o intermedi sono frequenti. Le lesioni precoci hanno spesso conformazione *polipoide* (peduncolata o sessile).

## **4.3 Caratteristiche istologiche**

### ***Istotipo***

La classificazione WHO (2000) 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 con castone, contraddistinte da un voluminoso vacuolo intracitoplasmatico di muco che disloca 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 epiteliale;
- *carcinoma a piccole cellule*, con caratteristiche morfologiche e biologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule polmonare;
- *carcinoma adenosquamoso*
- *carcinoma squamoso*

Gli adenocarcinomi costituiscono oltre l'85% dei casi, gli adenocarcinomi mucoidi il 10% e gli altri istotipi nel complesso meno del 5%. I carcinomi squamosi ed adenosquamosi sono 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 di tipo MSI-H, comporta una prognosi favorevole. Il significato prognostico dell'istotipo mucoide, MSI-H nel 30% dei casi, è controverso e potrà essere definito solo con studi che prendono in considerazione anche le caratteristiche genetiche delle neoplasie.

### ***Grado di differenziazione***

In base alle caratteristiche delle ghiandole, utilizzando i criteri della classificazione WHO gli adenocarcinomi vengono suddivisi in bene 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 la esclusione dei margini di infiltrazione, ove sono spesso presenti aspetti di disorganizzazione ghiandolare e di apparente scarsa differenziazione. 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 scarsamente differenziati

a prognosi peggiore. Recentemente anche il College of American Pathologists ha proposto un sistema di grading in due classi, basato tuttavia su criteri classificativi differenti (basso grado: >50% del tumore produce ghiandole; alto grado: <50% del tumore produce ghiandole). Molti Autori sconsigliano di definire il grado di differenziazione negli adenocarcinomi mucoidi, che vengono in genere considerati come tumori ad alto grado, anche se, come prima discusso, la loro associazione con una prognosi sfavorevole non è comprovata. Anche negli adenocarcinomi mucoidi è comunque possibile determinare il grado di differenziazione basandosi sulle caratteristiche sia della componente non mucoide che di quella mucoide (basso grado: accumuli di muco delimitati da epitelio colonnare mucosecerno; 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 coloretale, soprattutto in funzione di una correlazione con il decorso clinico. Tra queste ricordiamo la 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 o TIL).

### ***Correlazioni morfo-genotipiche***

I carcinomi colrettali 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. Tuttavia, ad eccezione dell’istotipo midollare, non esistono alterazioni istopatologiche patognomoniche del fenotipo MSI-H, per la cui identificazione si rendono, pertanto, necessarie appropriate indagini genetiche (analisi dei microsatteliti con PCR) o immunoistochimiche (analisi della espressione delle proteine MLH1 e MSH2).

## **4.4 Stadiazione**

Si raccomanda l’utilizzo del sistema di classificazione UICC-TNM (sesta edizione, 2002).

- pT - Tumore primitivo
- pTis Carcinoma in situ: intraepiteliale o con invasione della tonaca 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 (*adeno*)carcinoma *in situ* per le neoplasie intraepiteliali (che non superano la membrana basale) e di *adenocarcinoma intramucoso* quando è presente infiltrazione della tonaca propria (senza estensione oltre la *muscularis mucosae*). Nel colon-retto, comunque, entrambi i tipi di neoplasia sono privi di potenziale metastatico e per tale motivo molti ritengono preferibile utilizzare anche in questi casi il termine di displasia grave.

- pN - Linfonodi regionali
- pN0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
- pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
- pN2 Metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Un nodulo neoplastico nel tessuto adiposo pericolico o perirettale, senza evidenza istologica di residuo tessuto linfatico, deve essere classificato nella categoria pN come metastasi linfonodale se il nodulo ha la forma e i margini netti di un linfonodo (indipendentemente dalle dimensioni). Se il nodulo ha margini irregolari deve essere compreso nella classificazione della categoria pT come diffusione neoplastica discontinua (pT3) e può anche essere considerato come espressione di invasione venosa micro o macroscopica.

L'esame istologico del materiale ottenuto con una linfadenectomia regionale comprende abitualmente 12 o più linfonodi. Nell'ultima edizione della classificazione TNM si precisa che è importante che è meglio ottenere almeno 7-14 linfonodi nelle resezioni radicali del colon o del retto; possono essere presenti pochi linfonodi, meno di quanto stabilito in precedenza, nei casi in cui la resezione sia stata solo palliativa o in pazienti sot-

toposti a radioterapia prima dell'intervento. Una classificazione pN0 può essere proposta, quindi, quando i linfonodi esaminati sono tutti negativi, anche se il numero è inferiore a quello raccomandato, nel rispetto di queste limitazioni. Benché si ritenga comunemente che debba essere esaminato un minimo di 12 linfonodi per una definizione accurata (>90%) della classe N, studi recenti su diverse migliaia di carcinomi coloretali hanno dimostrato che non vi è alcun valore soglia per il numero di linfonodi da esaminare per una stadiazione adeguata e che quindi la possibilità di identificare un caso con linfonodi positivi aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di linfonodi esaminati. Nel referto istopatologico deve sempre essere specificato sia il numero di linfonodi esaminati che il numero di linfonodi metastatici.

Secondo una regola generale della classificazione TNM, 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 rilevabili con analisi immunohistochimica, ma che possono essere rilevate anche con la colorazione ematossilina-eosina.

Lo stesso criterio classificativo è da applicarsi in casi in cui 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 coloretale il significato prognostico di ITC rilevate con metodi morfologici o non morfologici è indefinito.

Casi con sole *micrometastasi* (metastasi di dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm) possono essere identificati con l'aggiunta di "(mi)", ad esempio pN1(mi).



pM -Metastasi a distanza  
pM0 Assenza di metastasi a distanza  
pM1 Presenza di metastasi a distanza

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, e per lo stadio IIIC rispetto al IIIB e per il IIIB rispetto al IIIA.

#### **4.5 Stadiazione dopo terapia neoadiuvante**

Per quanto riguarda il carcinoma rettale, qualora la stadiazione venga effettuata dopo radioterapia o radio e chemioterapia, le categorie pTNM devono essere precedute dal prefisso “y” (ad esempio ypT2) ed indicano la estensione del tumore al momento della valutazione istopatologica.

La risposta tumorale alla terapia neoadiuvante sembra essere un importante fattore prognostico. Essa può essere valutata determinando il *grado di regressione tumorale* (TRG). Uno schema proposto è il seguente:

TRG1 Assenza di residue cellule tumorali (regressione completa)  
TRG2 Fibrosi prominente con presenza di rare residue cellule tumorali  
TRG3 Fibrosi prevalente (>50%) sulla residua componente tumorale  
TRG4 Residua componente tumorale prevalente sulla fibrosi  
TRG5 Assenza di regressione

#### **4.6 Margini di resezione**

E' importante verificare l'adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale, essendo la radicalità dell'intervento un importante fattore prognostico e per una adeguata pianificazione terapeutica. In particolare, nel carcinoma del retto è fondamentale la valutazione del margine radiale (o profondo o circonferenziale) di resezione, essendo il suo interessamento il più importante fattore predittivo di recidiva loco-regionale. Nelle neoplasie rettali la distanza minima del tumore dai margini di resezione radiale e distale dovrebbe essere sempre indicata.

Anche in questo caso è possibile utilizzare la classificazione TNM che distingue le seguenti categorie:

- R0 Assenza di residui tumorali
- R1 Residui tumorali microscopici
- R2 Residui tumorali macroscopici

## 5.0 INDICATORI PROGNOSTICI E FATTORI PREDITTIVI

Lo stadio clinico-patologico è il più importante fattore prognostico. Oltre allo stadio, diversi parametri patologici, come più volte evidenziato, 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 circonfrenziale per le neoplasie rettali), l'istotipo (a prognosi favorevole: carcinoma midollare; a prognosi sfavorevole: carcinoma a cellule con castone, carcinoma a piccole cellule). Altre variabili istopatologiche, ed in particolare il grado di differenziazione e la invasione vascolare, sono state correlate alla prognosi e, se opportunamente codificate, potrebbero rappresentare utili indicatori prognostici indipendenti dallo stadio. Diverse variabili biologiche sono state considerate come potenziali indicatori di aggressività tumorale. Ad esempio, la presenza di aneuploidia, ossia le anomalie nel contenuto di DNA, osservata in due terzi dei tumori coloretali, la proliferazione cellulare, almeno limitatamente ad alcuni stadi di Dukes e l'elevata densità di microvasi sono stati correlati ad una prognosi più severa, tuttavia la relativa soggettività della loro determinazione e quindi la scarsa riproducibilità ne limita l'utilizzo clinico.

Così pure, numerose alterazioni genetiche sono state proposte come indicatori prognostici o fattori predittivi di risposta al trattamento. Allo stato attuale, comunque, nessun biomarcatore è stato validato in ambito clinico. I parametri per cui è stato dimostrato più consistentemente un significato prognostico/predittivo e che pertanto potrebbero essere introdotti nella pratica clinica nei prossimi anni sono l'instabilità dei microsatelliti, la delezione di 18q, l'espressione di timidilato sintetasi e l'antigene carcinoembrionario.

***Instabilità dei microsatelliti.*** Numerosi studi hanno evidenziato una prognosi migliore per i pazienti con tumore MSI-H e che il vantaggio di sopravvivenza è indipendente dallo stadio e da altre variabili clinico-patologiche. La MSI è stata proposta anche come fattore predittivo di beneficio dalla chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile (FU), ma il dato è controverso.

***Delezione di 18q.*** Presente nel 60-70% dei casi. Almeno tre geni oncosoppressori (DCC, Smad2 e Smad4) sono localizzati in posizione 18q21, ma il gene principalmente coinvolto non è stato ancora identificato. La maggioranza degli studi, con alcune rilevanti eccezioni, hanno riportato

che la delezione allelica (o perdita di eterozigosi, LOH) di 18q determina una prognosi peggiore nel carcinoma coloretale stadio II e stadio III. Più recentemente è stato evidenziato che la associazione della LOH di 18q con altre delezioni alleliche (in particolare dei cromosomi 17p ed 8p) potrebbe meglio consentire di individuare nello stadio II un sottogruppo di pazienti ad alto rischio.

***Espressione di timidilato sintetasi.*** La timidilato sintetasi (TS), enzima essenziale per la replicazione del DNA, è il target del principale farmaco utilizzato nella terapia del carcinoma coloretale, il 5-fluorouracile. Nel carcinoma metastatico, elevati livelli di espressione tumorale di TS sono risultati associarsi ad un basso tasso di risposta al trattamento con 5-FU. La espressione di TS è stata anche proposta come indicatore prognostico nel carcinoma localmente avanzato.

***Antigene carcinoembrionario (CEA).*** Sono stati studiati numerosi biomarcatori circolanti, nel sangue e in altri liquidi biologici. Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze solo per il CEA sono disponibili i dati sufficienti a fornire raccomandazioni con accettabile livello di evidenza.

## 6.0 DIAGNOSTICA

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.

Considerata l'importanza della visita clinica, nella diagnostica del carcinoma coloretale, deve essere valorizzato il ruolo del Medico di Medicina Generale. Il Medico di famiglia può, meglio di ogni altro, conoscere lo stile di vita (abitudini alimentari, fumo, caratteristiche dell'alvo) e i fattori di rischio dei propri pazienti; inoltre, può svolgere un ruolo insostituibile nel fornire informazioni e consigli, riducendo così l'ansia e l'angoscia collegate con l'interpretazione soggettiva dei sintomi e del peso delle procedure diagnostiche proposte. Una migliore comunicazione tra Medico di famiglia e Medico specialista si traduce in un concreto vantaggio per il paziente sia nella fase diagnostica, sia durante gli esami di controllo consigliabili nel successivo follow-up.

### 6.1 Esami di maggiore utilità nella diagnosi

- a) 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 coloretale 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 come esame di screening o, nel sospetto di carcinoma del colon, associato al clisma opaco con doppio mezzo di contrasto, nei casi in cui non sia possibile eseguire una colonscopia totale.
- b) 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 pomeriggio del giorno precedente l'esame). Presenta un costo discreto. Nel set-

- tore dello screening è un esame indispensabile in popolazioni a rischio (familiarità, diagnosi pregressa di polipi o carcinomi coloretali, presenza di malattie infiammatorie intestinali croniche). Nei tumori del grosso intestino, la colonscopia è l'esame con maggiore accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità superiori al 95%). In presenza di polipi, oltre alla diagnosi, è possibile il trattamento delle lesioni. 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 capitolo Screening). 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.
- c) Colonscopia virtuale. La tecnologia digitale, lo sviluppo dell'elettronica e dell'informatica hanno consentito un'evoluzione della diagnostica per immagini che oggi può avvalersi di apparecchiature capaci di generare immagini tridimensionali. La possibilità di ottenere con la tomografia computerizzata (TC) un volume di dati dell'intero addome e lo sviluppo di un programma informatico, che consenta la visualizzazione del lume intestinale dal suo interno, hanno reso possibile una nuova modalità d'esplorazione del colon definita "colonscopia virtuale". Tale metodica ideata nel 1994 è indicata per pazienti con sintomi associabili alla presenza di un tumore del colon o per prevenzione in soggetti asintomatici. Nel primo caso, la colonscopia virtuale può essere eseguita in alternativa alla colonscopia tradizionale, se quest'ultima viene rifiutata dal paziente o se per particolari condizioni anatomiche non è possibile completare l'esame. Nel secondo caso, i sintomi e i segni che più frequentemente consigliano un esame del colon sono la proctorragia, la perdita di peso non giustificata, l'anemia, il dolore addominale, le alterazioni dell'alvo e la palpazione di una massa addominale. Non è stato ancora stabilito quale esame sia migliore in termini di costo-beneficio: la colonscopia tradizionale è sicuramente l'esame più affidabile, ma richiede una buona pulizia intestinale, è dolorosa e, anche se raramente, può comportare complicazioni gravi, come la perforazione. La colonscopia virtuale richiede comunque la pulizia intestinale, ha un rischio radiologico derivante dall'esposizione, non è esente da rischi di artefatti e non consente di eseguire biopsie. Inoltre, non esistono ancora studi

adeguati per valutarne l'efficacia assoluta nella prevenzione dei tumori del colon-retto.

- d) 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 maggiori di 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 (d.m.c.) nei pazienti che rifiutano l'endoscopia o nei casi in cui l'endoscopia risulta incompleta per mancata osservazione di tutto il colon. Nel nostro Paese, ancora oggi il clisma opaco è talora preferito alla colonscopia per la maggior fattibilità ed accettabilità psicologica da parte dei pazienti. 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.

## 6.2 Esami utili nella stadiazione clinica pre-trattamento

- a) Ecografia epatica. 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 esame indispensabile nella stadiazione clinica pre-trattamento. Nel riconoscimento delle metastasi epatiche, l'ecografia ha una accuratezza diagnostica comparabile alla TC. Sotto guida ecografica, è possibile anche l'esecuzione di biopsie percutanee. Il costo stimato di produzione è di circa 52 €, mentre l'attuale tariffa SSN di rimborso è di 51,13 € (dati Regione Lombardia 2003).
- b) Ecografia transrettale ( $\pm$  transvaginale). 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 esegui-

ta nei tumori stenosanti. L'accuratezza diagnostica varia dal 77 al 93% per lo studio del parametro T, 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).

- c) TC addomino-pelvica. Nei tumori del grosso intestino non ha valore di accertamento diagnostico di 1° livello, mentre è talora utile per una stadiazione clinica pre-trattamento relativa all'estensione loco-regionale (parametro T e N) e alla presenza di metastasi a distanza (parametro M). L'esame "clisma TC" (integrazione di TC con clisma con acqua nei tumori colici e con pallone rettale gonfiato con acqua nei tumori rettali) permette una buona definizione del parametro T. La TC ha una bassa accuratezza diagnostica nel definire il parametro N relativamente alla presenza di metastasi microemboliche. Una TC pelvica dovrebbe essere sempre eseguita nel carcinoma del retto e in questo caso lo studio può essere esteso al fegato in alternativa all'ecografia. Lo studio del fegato mediante TC spirale può essere inoltre indicato nei casi di metastasi epatiche suscettibili di trattamento chirurgico. Il costo stimato di produzione di una TC pelvica è di circa 276 €, mentre la tariffa SSN è di 164,75 € (dati Regione Lombardia, 2003).
- d) Rx Torace. È un esame indispensabile nella stadiazione clinica e nella valutazione anestesiológica. In casi selezionati, la radiografia convenzionale può essere integrata dalla TC del torace.
- e) Scintigrafia ossea e/o radiografia standard di segmenti scheletrici. Hanno indicazioni molto selezionate: stadiazione clinica in malattia avanzata, sintomi dolorosi localizzati a livello di circoscritti segmenti scheletrici. Non devono essere utilizzati come indagini di routine.
- f) Nel carcinoma colorettaie, il dosaggio dei marcatori oncologici non ha, in genere, finalità diagnostica. Il prelievo ematico per il loro dosaggio è comunque indispensabile prima del trattamento, per poter disporre di un parametro di riferimento durante il follow-up. È consigliabile il dosaggio del CEA, mentre è ancora controversa l'utilità del marcatore mucinico CA19-9. Il dosaggio combinato di due markers potrebbe ridurre la percentuale di falsi negativi.
- g) PET e PET-TC. La tomografia ad emissione di positroni permette di studiare l'eventuale accumulo di precursori metabolici marcati. Vie-



ne utilizzata per identificare siti primitivi e secondari di neoplasia o per differenziare le lesioni maligne da quelle benigne. Nel trattamento del carcinoma coloretale 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.

- h) RMN epatica. Nel caso di lesione focale epatica di dubbia interpretazione all'esame ecografico o TC, in alcuni casi può essere utile la RMN.

### **6.3 Algoritmi diagnostici**

Vengono proposti alcuni algoritmi relativi ai quadri clinici di più frequente riscontro. Gli algoritmi devono essere letti con flessibilità in rapporto alle caratteristiche specifiche di ogni singolo paziente (stadiazione particolare della malattia, patologie associate, età del paziente, ecc). L'algoritmo 1 si riferisce alla valutazione diagnostico-terapeutica in presenza di sospetta patologia neoplastica coloretale.

In modo estremamente schematico, ma orientativo, nell'algoritmo 2 viene anticipatamente delineato un approccio "essenziale" ai fini di un corretto trattamento della malattia metastatica.

#### **Paziente paucisintomatico**

In assenza di sintomi riferiti dal paziente e di segni clinici, ogni esame proposto non rappresenta un accertamento diagnostico, ma un test di screening. La visita clinica con eventuale esplorazione rettale digitale riveste un ruolo fondamentale per il riconoscimento di sintomi e segni iniziali e per l'identificazione di fattori di rischio. A seguito di un'accurata visita clinica possono essere proposti i seguenti esami:

- Pazienti sintomatici: colonscopia o rettosigmoidoscopia + clisma opaco con doppio mezzo di contrasto, nei casi in cui non sia possibile eseguire una colonscopia totale.
- Screening in popolazione generale senza presenza di fattori di rischio. Allo stato attuale è raccomandabile:
  - ricerca sangue occulto nelle feci (FOBT) annualmente, iniziando a 50 anni, con esecuzione di colonscopia in tutti i soggetti in cui il test risulti positivo;
  - rettosigmoidoscopia flessibile a circa 55 anni, con esecuzione di pan-

- colonscopia, in presenza di polipi adenomatosi maggiori di 0.5-1 cm.
- In popolazione ad elevato rischio (familiarità, HNPCC, FAP, malattie infiammatorie croniche, presenza di polipi adenomatosi o di pregresse polipectomie): pancolonscopia.

### **Paziente con proctorragia**

Il paziente deve essere avviato al percorso diagnostico terapeutico schematizzato nell'algoritmo 1. Come esame di primo approccio è consigliabile la pancolonscopia. Qualora l'emorragia sia acuta e di entità tale da indurre o da rendere possibile una "instabilità" emodinamica, il paziente deve essere ricoverato in ambiente ospedaliero idoneo. Qualora l'emorragia non comprometta o non minacci di compromettere la "stabilità" emodinamica, le procedure previste nell'algoritmo 1 possono essere eseguite in regime ambulatoriale.

### **Paziente con dolore ed irregolarità dell'alvo (paziente "colitico")**

In presenza di un quadro clinico meno specificatamente orientato verso una patologia coloretale, l'approccio diagnostico è sicuramente più complesso. Gli esami diagnostici di 1° livello sono comunque rappresentati da esplorazione rettale più endoscopia, con eventuale biopsia o polipectomia o clisma opaco con doppio mezzo di contrasto.

**Paziente con grave anemizzazione** (anemia "da perdita" spesso in paziente anziano)

Un'emorragia cronica "a stillo" può indurre un'anemia anche molto grave, pur in assenza di importante "instabilità" emodinamica. In particolare, in un paziente anziano con anemia severa (anche con valori di emoglobina inferiori a 5-6 g/100), deve essere esclusa la presenza di una neoplasia colica, particolarmente frequente il tumore vegetante del colon destro. Dopo esecuzione degli esami di laboratorio per valutare la gravità ed il tipo di anemia, in genere anemia ipocromica, microcitica, sideropenica, è prioritario eseguire una colonscopia o un clisma opaco con doppio mezzo di contrasto.

### **Paziente con quadro clinico acuto di tipo occlusivo**

In presenza di un quadro occlusivo, chiusura dell'alvo a gas e feci, distensione addominale, dolori di tipo iperperistaltico, disidratazione, il paziente deve essere ricoverato in ospedale. Contemporaneamente ad un trattamento intensivo di riequilibrio idro-elettrolitico, il paziente deve essere

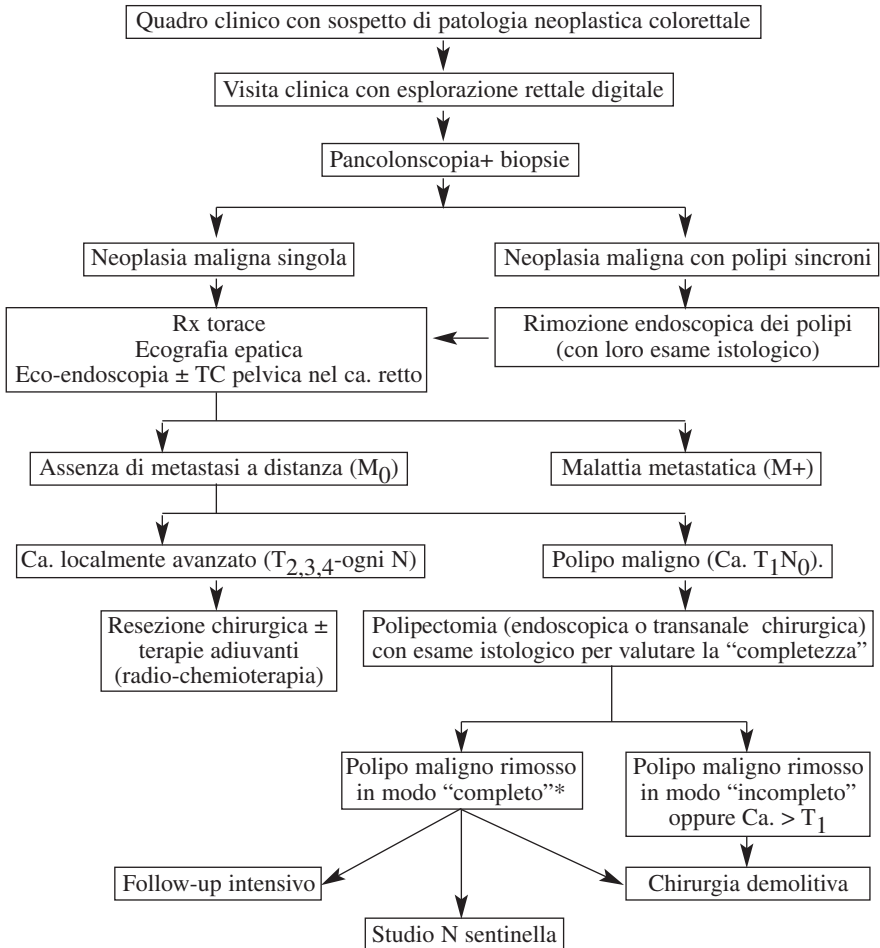
avviato con urgenza ad un iter diagnostico che prevede l'esecuzione in tempi brevi dei seguenti esami fondamentali ai fini diagnostici: esplorazione rettale, radiografia dell'addome senza m.d.c., clisma opaco con m.d.c. in genere idrosolubile e/o colonscopia. Lo strumento endoscopico per il suo calibro non può superare la stenosi).

### **Paziente con diagnosi nota di colite cronica ulcerosa idiopatica**

Un paziente con colite ulcerosa idiopatica, deve essere sottoposto a sorveglianza endoscopica con le seguenti modalità:

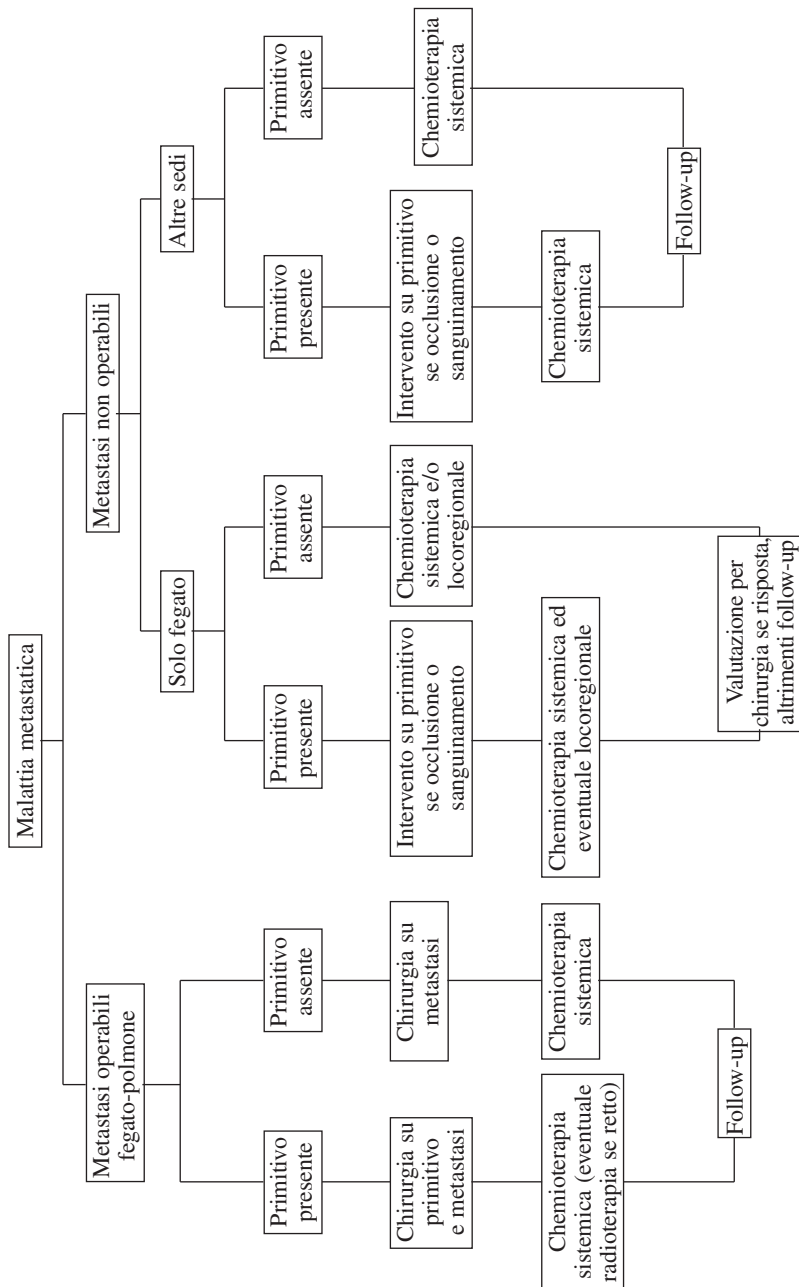
- Una colonscopia deve essere eseguita ogni 1-2 anni, dopo 8 anni dall'inizio dei sintomi di pancolite, estesa oltre la flessura splenica e dopo 12-15 anni dall'inizio di sintomi colitici con origine a sinistra (interessamento solo del colon distale).
- Durante l'endoscopia devono essere eseguite biopsie su ogni lesione sospetta e, anche in assenza di lesioni, biopsie in mucosa apparentemente normale, a 10-12 cm di intervallo una dall'altra lungo tutto il colon-retto.
- L'esame istologico deve essere eseguito da patologi esperti. Se vi è una displasia moderata, un controllo endoscopico-bioptico deve essere eseguito dopo 3-6 mesi. Una colectomia totale o una proctocolec-tomia deve essere presa in considerazione in presenza di displasia grave "certa", in presenza di lesioni macroscopiche sospette anche con displasia lieve, in caso di persistenza di una displasia lieve-moderata in controlli successivi.

**Algoritmo 1: Approccio diagnostico-terapeutico nel sospetto di una patologia neoplastica coloretta (l'algoritmo comprende anche l'eventuale polipectomia endoscopica)**



\* Considerato che in un polipo maligno possono essere presenti metastasi linfonodali, alcuni Autori ritengono prudente l'esecuzione di una chirurgia demolitiva radicale (ovvero con adeguata linfadenectomia di stadiazione); altri Autori, essendo modesto il rischio di metastasi linfonodali, ritengono sufficiente la polipectomia "completa" con successivo follow-up endoscopico intensivo. Lo studio del linfonodo sentinella (identificabile anche con approccio laparoscopico) potrebbe orientare nella scelta tra una scelta "invasiva" (chirurgia radicale) ed una scelta "conservativa" (semplice follow-up intensivo).

## Algoritmo 2: Terapia delle forme avanzate



## 7.0 TRATTAMENTO

### 7.1 Trattamento endoscopico

L'asportazione endoscopica degli adenomi gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi di 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, 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 viene attualmente considerato un adenoma con displasia di alto grado (carcinoma in situ o intramucoso sono terminologie ancora in uso, ma che dovrebbero essere abbandonate), condizione che non si configura come invasiva e in cui non può esservi disseminazione linfatica. Invece, l'adenoma con focolaio di cancerizzazione, che infiltra la sottomucosa oltre la *muscolaris mucosae* è considerato carcinoma infiltrante in stadio iniziale con potenzialità metastatiche.

La polipectomia endoscopica si considera trattamento definitivo e sufficiente anche in caso di adenoma con focolaio di carcinoma invasivo quando all'esame istopatologico si confermi la completezza dell'asportazione con margine di almeno 2 mm dal carcinoma, 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, che è indicata anche in caso di riscontro di carcinoma invasivo in adenoma voluminoso asportato in frammenti, per l'impossibilità di interpretare correttamente il reperto.

Tuttavia, 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.

L'endoscopia ha un'ulteriore ruolo terapeutico nel carcinoma avanzato complicato da occlusione sia come preparazione ad un intervento

di resezione in elezione, che 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 o 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.

Nei carcinomi avanzati del tratto distale (sigma e retto) la fotocoagulazione laser mantiene ancor oggi un ruolo palliativo sia nel controllo del tenesmo che 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 mantenendo la canalizzazione in tre quarti dei pazienti trattati.

## 7.2 Trattamento chirurgico

Nella presentazione della strategia chirurgica nel trattamento del carcinoma coloretale si è fatto particolare riferimento alle “*Guidelines 2000 for Colon and Rectal Surgery*” pubblicate nel 2001 ad opera di un panel di esperti sponsorizzato dal National Cancer Institute e alla revisione della letteratura più recente in proposito.

Va considerato che tutte le raccomandazioni esposte hanno 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, ma di scarsa potenza statistica, esposti cioè a un forte rischio di errore di falsa positività e falsa negatività e più comunemente su studi clinici non randomizzati, prospettici o retrospettivi o analisi di semplici casistiche, con risultati non sempre coerenti tra loro.

Per ciascuna sede di tumore del colon e retto si è voluto presentare una trattazione uniforme del volume di resezione comprensivo del livello di sezione del peduncolo vascolo-linfatico, indicativo perciò dell'e-

stensione della linfadenectomia standard e della lunghezza dei margini di sezione sul viscere.

## **Carcinoma del colon**

### ***Livello di legatura-sezione del peduncolo linfovaskolare***

Il volume ideale della resezione viene definito 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 di quella mesenterica superiore (lato destro), di cui costituisce l'ultima collaterale. Da essa può originare un ramo colico superiore, che di fatto funziona come l'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 un singolo vaso, ma si distinguono più arterie:

1. colica media (46% dei casi) che si divide in un ramo per l'angolo colico destro e uno per il traverso.
2. per l'angolo colico destro (32%).
3. per il colon traverso (12%).
4. accessoria per il colon traverso (3%).
5. colica sinistra accessoria (7%). Quest'ultima è importante perché si associa ad assenza (86%), atrofia (9%) o lateralizzazione dell'arteria colica sinistra (5%) 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, la prima collaterale dell'arteria mesenterica inferiore è la colica sinistra, seguita dalla costante colosigmoidea e



dall'arteria o dai rami sigmoidei. Nel 38% dei casi l'arteria colosigmoidea ha origine dalla colica sinistra.

E' importante ricordare che in presenza dell'arteria colosigmoidea o di un ramo accessorio colico, la normale 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.

La sopravvivenza aumenta in funzione sia del numero totale di linfonodi asportati che di quelli negativi. Un ampio studio italiano ha riportato che i pazienti con carcinoma del colon Dukes B, con meno di 7 linfonodi negativi esaminati, avevano una sopravvivenza totale e libera da malattia inferiore a quella di pazienti con un maggior numero di linfonodi nel pezzo chirurgico.

Molti studi retrospettivi hanno riportato risultati contraddittori sul valore della linfoadenectomia allargata.

Vi è un solo studio randomizzato della Associazione Francese per la Ricerca in Chirurgia che ha paragonato, in 270 pazienti con tumori del colon sinistro, l'emicolectomia sinistra (legatura della arteria mesenterica inferiore all'origine, resezione di circa 32 cm di colon, anastomosi trasversorettale) alla resezione segmentaria (legatura della arteria colica principale o sigmoidea, resezione di circa 22 cm di colon, anastomosi colosigmoidea o sigmoidectomia) con risultati sovrapponibili nei due gruppi, in termini di sopravvivenza e frequenza dei Dukes C.

### ***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 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 ileo-rettoanastomosi e nei pazienti con colite ulcerosa 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.

### ***Aspetti controversi***

#### *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 R.B. 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.

#### *Colectomia laparoscopica (CL)*

Nel 2001, una revisione sistematica dell'argomento ha riportato i vantaggi della CL in confronto alla colectomia “aperta” (CA) e precisamente: una più rapida dimissione dall'ospedale, un uso più contenuto di oppiacei e, probabilmente, minor dolore e più precoce ripresa delle funzioni digestive e intestinali. Gli svantaggi consistono nella maggior lunghezza della procedura e, probabilmente, in una più spiccata compromissione immunitaria a breve termine.

Tuttavia, i dati scientificamente più validi provengono da uno studio multicentrico randomizzato del National Cancer Institute su 449 pazienti nei quali sono state analizzate la gravità dei sintomi e la qualità della vita pre-operatoriamente e a distanza di 2 giorni, 2 settimane, e 2 mesi dall'intervento. Non sono state osservate differenze significative nella gravità dei sintomi e nella qualità di vita tra CL e CA. A 2 settimane dall'intervento la CL si accompagnava a una miglior qualità di vita, ma la differenza non era più apprezzabile a 2 mesi. Vi era un miglioramento statisticamente significativo, ma “ clinicamente modesto” nel fabbisogno di analgesici e nella durata della degenza ospedaliera nel gruppo CL.

Sotto il profilo oncologico gli studi comparativi hanno in genere considerato piccoli tumori del colon ascendente o discendente, verosimil-

mente <pT4, in pazienti senza complicanze perforative, ostruttive e non operati in precedenza.

Nell'unico studio randomizzato la CL ha comportato una migliore sopravvivenza libera da malattia, in pazienti al III stadio. Questo studio è stato pesantemente criticato per quanto attiene al calcolo del campione e alla stadiazione subottimale (<12 linfonodi esaminati nel pezzo chirurgico) ed inoltre non è chiaro perché nel gruppo CL la mortalità non neoplastica rappresenti il 50% della mortalità globale, mentre nel gruppo CA solo il 19%.

Anche recentemente è stata ribadita la posizione espressa nel 1994 dalla American Society of Colon and Rectal Surgeons che la CL non dovrebbe esser eseguita al di fuori di RCT.

### **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* il retto comprende i 12 cm distali di intestino crasso fino alla verga 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:

1. 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 in stadi di malattia ben definita.
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.
3. i vari tipi di trattamento chirurgico per tumori di questo distretto si debbono confrontare non solo sul piano del risultato oncologi-

co, ma anche su quello, importantissimo, della conservazione sfinteriale e quindi della qualità di vita.

La problematica si pone essenzialmente per i tumori del III distale del retto, cioè i tumori che occupano gli ultimi 5 cm di retto 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 cm distale di retto. In quest'ultimo caso, se il retto viene asportato in toto con sezione a livello della giunzione anorettale o nel canale anale si ha una Resezione Anteriore ultrabassa e se la resezione si estende ancora più distalmente nel canale anale, la continuità è ottenuta con una anastomosi coloanale.

#### ***Livello di legatura-sezione del peduncolo linfovaskolare proximale***

Il peduncolo vascolare principale è costituito dall'arteria emorroidaria (rettale) superiore che va legata alla sua origine dopo l'emissione di quella colica sinistra.

L'analisi retrospettiva di ampie casistiche americane e inglesi non ha mostrato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza con la legatura della a. mesenterica inferiore all'origine.

Se vi sono adenopatie all'origine dell'arteria mesenterica, la sopravvivenza è pessima e la presenza di *skip* metastasi è evenienza discretamente rara (circa 5% dei casi).

Questo non implica che eventuali adenopatie all'origine della arteria mesenterica non possano esser asportate semplicemente scheletrizzando l'arteria.

#### ***Linfoadenectomia***

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

Non è chiaro se la metastatizzazione ai linfonodi apicali o laterali abbia semplicemente un significato prognostico o implichi la necessità di una linfoadenectomia allargata.

Gli studi controllati finora eseguiti non hanno concordemente mostrato un beneficio della linfoadenectomia allargata.

E' singolare tuttavia che all'analisi multivariata per valutare l'effetto dello stato linfonodale sulla recidività locale sia emerso che la percentuale, ma non il numero assoluto, di linfonodi positivi avesse una correlazione statisticamente significativa con la percentuale di recidive, e ciò suggerisce che una adeguata resezione chirurgica possa esser un fattore importante nella prevenzione delle recidive locali.

### ***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 1-2 cm.

I criteri di scelta tra interventi conservativi e demolitivi riposano su dati anatomopatologici 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 l'ampiezza del margine di sezione e le recidive locali e sopravvivenza. Se si mantiene un margine distale inferiore a 1-2 cm aumenta la frequenza di recidive locali, ma non condiziona la sopravvivenza.

Analogamente alcuni studi riportano un maggior numero di recidive locali dopo interventi conservativi rispetto a quelli demolitivi, ma nessun impatto sulla sopravvivenza.

3. Diffusione nel mesoretto. Mediamente, la diffusione nel contesto del mesoretto non supera i 2 cm (o 1/2 cm, secondo la casistica più copiosa di Cawtorn).
4. Linfonodi nel mesoretto. In corrispondenza del III distale del retto, il mesoretto è particolarmente povero di linfonodi, contenendone in media uno solo.

Sulla base di queste acquisizioni, la chirurgia radicale del retto extraperitoneale deve comprendere una resezione del retto con conservazione dello sfintere, se la sezione distale cade in tessuto sano (resezione anteriore bassa, ultrabassa, con anastomosi coloanale).

Se lo sfintere è compromesso per l'infiltrazione neoplastica o la sua

integrità è alterata per la necessità di mantenere un margine di sicurezza dal bordo distale del tumore di 1-2 cm, va eseguito un intervento demolitivo tipo Miles.

Recentemente, si sono praticate resezioni inter-sfinteriche, con risultati ancora troppo recenti sul decorso clinico oncologico e sulla funzionalità anale discreta.

Pertanto l'escissione del mesoretto può essere parziale, limitata a pochi cm caudalmente per i tumori del retto superiore; deve essere totale nei tumori del retto medio e distale.

### ***Aspetti controversi***

#### *Escissione totale del mesoretto (TEM)*

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 (più che di recidiva) ed un interessamento del margine circonfferenziale dopo TEM 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* attribuiscono un livello di evidenza III ed un grado di raccomandazione C, affermando testualmente che la TEM "resterà una procedura controversa finché l'evidenza scientifica di studi randomizzati non dimostrerà un vantaggio".

I dati a favore della TEM provengono da studi prospettici nord-europei su larga scala, ove unità coloretali dedicate, che hanno centralizzato il trattamento chirurgico dei pazienti con carcinomi coloretali, hanno riportato un miglioramento del decorso clinico oncologico dopo l'adozione di tale tecnica.

Ad un reale ruolo terapeutico della TEM si contrappone l'esperienza di molti Autori che hanno continuato a riportare elevata frequenza (>10%) di recidive locali nonostante l'adozione della TEM e la vasta esperienza dell'Università di Heidelberg e di Sydney che dimostra che il miglioramento nel tempo dei risultati della chirurgia rettale non corrisponde all'introduzione della TEM. Infine, la recente esperienza del Dutch Colorectal Cancer Group ha dimostrato, con uno studio randomizzato, che l'aggiunta della RT alla TEM riduce a circa 1/3 l'incidenza di recidive locali, ridimensionando così il ruolo terapeutico della sola TEM.

### *Resezione laparoscopica*

L'esperienza con resezioni laparoscopiche di neoplasie rettali è limitata e le conclusioni sono simili a quelle delle resezioni coliche. Tuttavia, un recente studio randomizzato ha messo in evidenza come la chirurgia laparoscopica si accompagni ad una incidenza significativamente maggiore di postumi urogenitali, sostanzialmente imputabili alla difficoltà tecnica di risparmiare le strutture nervose contenute nell'area di resezione e/o coagulazione chirurgica.

### *Situazioni cliniche particolari*

#### *uT<sub>0</sub>*

Il trattamento di carcinomi rettali non più apprezzabili all'esame clinico e strumentale (uT<sub>0</sub>) è diventata una realtà dopo trattamento neoadiuvante con chemio-radioterapia (32% circa dei casi).

Una corretta terapia chirurgica è problematica soprattutto quando l'asportazione della lesione originaria avrebbe comportato un intervento demolitivo dello sfintere. La scelta di procedere con l'intervento programmato inizialmente, prescindendo dal tipo di risposta ottenuto o con l'intervento conservativo (che può rischiare di essere R1 sul margine distale) o ancora di adottare una politica di attesa deve essere discussa apertamente con il paziente. Peraltro, va segnalato che solo il 25-36% delle remissioni complete cliniche e strumentali sono tali all'esame istologico e il 13% dei T<sub>0</sub> ha linfonodi positivi.

Una politica di compromesso è pertanto quella adottata in taluni centri americani, ove ogni decisione è posposta ad una exeresi/macro-biopsia della sede originale di malattia e quindi ad un accertamento istologico del classe T.

### *Early rectal cancer*

Questi tumori, quando sono di piccole dimensioni, 3-4 cm, ( $\leq 1/4$  della circonferenza rettale) ampiamente mobili, esofitici e situati nel III medio-distale del retto, possono essere trattati con exeresi locale per via transanale (*transanal endoscopic microsurgery*) o perianale transfinterica o trans-sacrale, secondo Kraske. Si tratta di procedure applicabili in casistiche molto selezionate, poiché l'esperienza attuale di importanti istituzioni americane riporta recidive nel 17-18% dei casi T1 e nel 20-47% dei T2.

Una successiva terapia chirurgica di salvataggio è possibile solo nei T1 con una sopravvivenza a 5 anni del 30%.

### ***Problematiche particolari del tumore del colon-retto***

*Resezioni in blocco di tumori adesi a strutture/organi attigui*

Vanno considerati i seguenti punti:

- solo una frazione (circa 50%) delle aderenze tra tumore e organi adiacenti è di tipo neoplastico (pT<sub>4</sub>), molte sono solo di tipo infiammatorio (pT<sub>3</sub>),
- non è possibile discriminare tra i due tipi di infiltrazione e non è proponibile un accertamento bioptico, pena la perforazione del viscere ed eventuale disseminazione neoplastica,
- la procedura consigliata è 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 (pT<sub>3</sub> vs pT<sub>4</sub>) e soprattutto dallo stato linfonodale.

### *Ovariectomia*

L'indicazione dell'ovariectomia, procedura di per sè molto semplice, può trovare indicazione, oltre che se un ovario è morfologicamente alterato o adeso al tumore, sulla presunzione dell'esistenza di metastasi occulte (fino al 17% nel Dukes C), di possibili localizzazioni future di malattia, di rischio di sviluppo di una neoplasia ovarica primitiva, la cui incidenza è aumentata fino a 5 volte nelle donne con neoplasia coloretale. Due studi comparativi retrospettivi non hanno riportato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza tra pazienti ovariectomizzate o no. Finché non saranno disponibili dati maturi, la ragione principale per eseguire un'ovariectomia è l'abolizione del rischio di una neoplasia ovarica primitiva, soprattutto in donne in post-menopausa.

### *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 dell'anastomosi.

Il lavaggio finale con diverse soluzioni, dalla fisiologica a quella contenente iodoformi, 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 di urgenza*

Un tumore coloretale 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 oncologici permangono invariati, ma possono essere le condizioni del paziente ad esigere soluzioni più limitate o in più tempi. Mentre talora il quadro occlusivo ed emorragico, specie se distale, può essere temporaneamente tamponato con provvedimenti endoscopici e la chirurgia posposta in un regime di semielezione, la perforazione può essere trattata solo chirurgicamente.

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

#### *Trattamento chirurgico nei tumori con metastasi a distanza alla presentazione clinica*

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

Il corretto comportamento terapeutico non è dettato da studi controllati, ma dalla conoscenza della storia naturale della malattia e delle reali possibilità di 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, etc.) che esige una palliazione e se vi è anche una eventuale alternativa endoscopica all'esplorazione chirurgica. Ovviamente, se la diffusione della malattia è diagnosticata in corso di laparotomia, una palliazione di tipo chirurgico appare il provvedimento più naturale.

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.

Anche in sede di laparotomia, una palliazione così anticipata può essere concessa 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: insuffi-

cienza d'organo per compromissione epatica o polmonare) e indirettamente del ruolo di una chirurgia palliativa-riduttiva sul colon-retto, un aspetto importante da considerare è la necessità di un trattamento chemioterapico.

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

Va peraltro ricordato che un recente studio randomizzato ha confermato la validità di un trattamento combinato (citoriduzione + chemioterapia ipertermica intraperitoneale contro una chemioterapia sistemica con o senza chirurgia palliativa) nei pazienti al IV stadio per carcinosi peritoneale.

Uno studio recente ha dimostrato che la sopravvivenza mediana in pazienti al IV stadio sottoposti a resezione coloretale di elezione è 11-16 mesi e vi è un significativo vantaggio nella durata della sopravvivenza, che viene circa raddoppiata, se la compromissione epatica è <25% ed, in secondo luogo, se vi è una sola sede di metastasi a distanza.

Questi dati possono aiutare il chirurgo nella scelta della strategia più opportuna in pazienti al IV stadio.

### ***Carcinoma del retto: recidiva locale.***

Per pazienti con recidiva locale può essere indicata una seconda resezione rettale con anastomosi coloretale o coloanale o una resezione del retto residuo per via addomino-perineale o *exenteratio pelvica* parziale o totale. Tali interventi sono indicati in assenza di carcinosi e/o interessamento delle strutture ossee della pelvi. Le recidive locali non trattabili chirurgicamente vanno avviate ad un trattamento palliativo locale: laserterapia endoscopica, posizionamento di endoprotesi, brachiterapia o radioterapia esterna, stop-flow pelvico.

### ***Carcinoma colon-retto: metastasi epatiche***

#### **Resecabili**

Le attuali indicazioni alla resezione epatica sono: assenza di malattia in altre sedi, metastasi epatiche completamente resecabili, adeguata funzionalità epatica residua, buone condizioni generali.

La resezione chirurgica radicale delle metastasi epatiche, quando resezionabile, rappresenta l'unico trattamento in grado di garantire sopravvivenze a 5 anni del 30-40%.

L'utilità di una chemioterapia neoadiuvante in pazienti con metastasi epatiche potenzialmente resecabili deve essere confermata da studi clinici controllati attualmente in corso.

#### Non resecabili

Pazienti con metastasi epatiche non resecabili vanno trattati con chemioterapia sistemica e/o intra-arteriosa.

Se, al completamento della chemioterapia, è dimostrabile una riduzione in numero e dimensioni delle metastasi epatiche, il paziente deve essere rivalutato per un intervento chirurgico resettivo con intento radicale.

### **7.3 Trattamento radiante**

#### *Radioterapia adiuvante del carcinoma del retto*

Dopo exeresi chirurgica radicale il rischio di recidiva locale nel cancro del retto dipende dallo stato di diffusione della malattia al momento dell'intervento: è inferiore al 5% nelle neoplasie intraparietali (T1-T2), sale al 15-30% in presenza di invasione extraparietale (T3-T4) e al 35-45% con interessamento dei linfonodi loco regionali (N1-N2). La recidiva locale è più frequente quando la neoplasia si localizza a livello del tratto extraperitoneale del retto; quando si manifesta clinicamente, rappresenta un'evenienza difficile da controllare, fortemente sintomatica (dolore) e spesso seguita dalla comparsa di metastasi a distanza. La radioterapia è stata introdotta come trattamento adiuvante della chirurgia con l'obiettivo primario di ridurre l'incidenza di recidive locali e contribuire al miglioramento della probabilità di guarigione della malattia. Essa va riservata alle forme nelle quali più elevato è il rischio di malattia microscopica residua post-chirurgica, identificate dalla presenza di estensione extraparietale della malattia o di invasione dei margini, in particolare dei margini circonfenziali o dall'interessamento dei linfonodi locoregionali.

Diverse sono le modalità con cui la radioterapia adiuvante può essere effettuata: post-operatoria o pre-operatoria, da sola o in combinazione con la chemioterapia.

La sola radioterapia post-operatoria è oggi da considerarsi inadeguata per il modesto vantaggio dimostrato sull'incidenza delle recidive locali e l'assenza di vantaggi sulla sopravvivenza. Esiste invece una buona evidenza, dimostrata in più studi clinici randomizzati, che l'associazione post-operatoria di radioterapia e chemioterapia con 5-fluorouracile riduce in misura significativa l'incidenza di recidive locali e produce

un vantaggio sulla sopravvivenza. Il vantaggio principale dell'approccio post-operatorio è di consentire la selezione dei pazienti con indicazione al trattamento, sulla base dei risultati dell'esame anatomo-patologico del pezzo operatorio. A causa della possibile dislocazione nello spazio presacrale delle anse del tenue, il trattamento ha tuttavia una morbilità acuta considerevole e un tasso non trascurabile di sequele, che può essere ridotta solo con una valutazione mirata e l'uso di accorgimenti tecnici specifici. La dose di radiazioni comunemente impiegata è di 50 Gy in 25 sedute e richiede l'uso di fotoni prodotti da un Acceleratore Lineare. La somministrazione del 5-fluorouracile in infusione continua migliora la tolleranza rispetto alla somministrazione per bolo. Il trattamento radiochemioterapico concomitante dovrebbe iniziare entro 1-3 mesi dall'intervento chirurgico e va integrato con la chemioterapia adiuvante generalmente prevista per le stesse indicazioni.

L'approccio pre-operatorio ha un rischio di sequele pressoché nullo, ma per la difficoltà di definire clinicamente il grado di penetrazione parietale della malattia è stato a lungo impiegato in maniera non selettiva su tutti i pazienti giudicati clinicamente operabili, anche se per una parte di questi, con malattia intraparietale (T1-T2), aveva scarse prospettive di utilità. Attualmente, questo svantaggio è superato dalla potenzialità diagnostica delle tecniche di imaging transrettale (Eco e RMN), che devono essere impiegate nei tumori esplorabili con queste metodiche, per porre l'indicazione al trattamento. Due sono le opzioni di radioterapia pre-operatoria impiegate: la prima, detta "short course", consiste nella somministrazione di una dose di 15-25 Gy con frazioni singole di 5 Gy ripetute per 3-5 giorni consecutivi, con chirurgia immediata; la seconda prevede un frazionamento convenzionale di 1.8-2.0 Gy per seduta, 5 sedute settimanali per una dose totale che varia nei diversi studi da 35 a 45 Gy, con la chirurgia effettuata dopo 4-8 settimane. In studi randomizzati, si è dimostrata, con entrambe le modalità, una significativa riduzione della incidenza di recidive locali. Con la prima opzione, uno studio randomizzato ha dimostrato anche un vantaggio della sopravvivenza. La seconda modalità, lasciando al tumore il tempo di regredire, può anche consentire la conversione ad una chirurgia conservativa, in casi altrimenti destinati ad una amputazione addomino-perineale. L'associazione della radioterapia pre-operatoria con la chemioterapia, prevista nella seconda opzione, è stata impiegata esclusivamente in neoplasie localmente avanzate alla valutazione clinica o all'imaging transrettale. I risultati riportati, pur derivando da studi non randomizzati, sono risulta-

ti nettamente i migliori, con un certo incremento della tossicità acuta, ma senza conseguenze sulla morbilità perioperatoria. Nel 70% dei casi si verifica una riduzione delle dimensioni della massa tumorale e della infiltrazione parietale con conseguente regressione dello stadio; nel 15%-25% dei casi l'esame anatomico patologico del pezzo operatorio dimostra la completa scomparsa del tumore. La remissione patologica completa rappresenta un elemento prognostico rilevante ed è seguita dal controllo definitivo della malattia in oltre il 90% dei casi. L'incidenza complessiva di recidive locali è inferiore al 10%.

Pur non essendo ancora disponibili i risultati di studi randomizzati comparativi, i dati ottenuti in numerosi studi di fase II sono sufficientemente concordi nell'indicare questa opzione come la modalità di riferimento nelle neoplasie del retto extraperitoneale con evidenza di invasione del grasso perirettale all'esplorazione clinica o all'imaging transrettale.

L'opzione post-operatoria rappresenta invece, la modalità preferibile per le neoplasie del retto prossimale, per le quali la stadiazione endorettale non è ottenibile e non è possibile definire la presenza di invasione dei tessuti perirettali con altra metodica.

La tecnica chirurgica di escissione del mesoretto indicata come TME, asportando in blocco tutti i tessuti contenuti entro la fascia mesorettale, ha ulteriormente ridotto il rischio di recidiva locale nel cancro del retto, ma non ha eliminato la necessità della radioterapia adiuvante. È stato dimostrato in uno studio randomizzato, che l'aggiunta della radioterapia alla TME è in grado di ridurre significativamente l'incidenza delle recidive, in particolare nelle lesioni del retto distale e nello stadio III. La verifica anatomico-patologica della completezza della escissione del mesoretto e della assenza di tumore sui margini radiali sono essenziali per garantire la radicalità dell'intervento chirurgico e per consentire l'omissione della radioterapia.

Nonostante i cospicui progressi ottenuti dalla radiochemioterapia adiuvante pre o post-operatoria e della TME, rimane comunque ancora una categoria di pazienti con malattia localmente avanzata, infiltrante la fascia mesorettale, classificabile come T3 estesi o T4, per i quali il controllo locale è ancora insoddisfacente e che presentano un'incidenza di recidive locali pari al 20%-25%. Per questi casi esiste l'indicazione alla ricerca di nuove modalità di trattamento con dosi intensificate di radioterapia e impiego dei nuovi farmaci in associazione.

### ***Carcinoma del retto localmente avanzato non resecabile***

Nelle neoplasie del retto non resecabili per estensione locale, la radioterapia in associazione alla chemioterapia rappresenta il trattamento elettivo per riconvertire il tumore all'operabilità. Per raggiungere tale risultato si attuano, in questi casi, modalità di intensificazione della dose di radioterapia. Tali modalità comprendono la somministrazione di due frazioni di radioterapia nella stessa giornata, una delle quali su un volume limitato a comprendere la sola neoplasia, durante una parte del trattamento (tecnica del "concomitant boost") e l'erogazione di una dose di radiazioni durante l'intervento chirurgico dopo la exeresi della neoplasia (IORT).

### ***Trattamento della recidiva post-operatoria***

La gran parte delle recidive locali dopo chirurgia, nel cancro del retto, sono localizzate nella metà posteriore dello scavo pelvico (spazio presacrale); possono interessare la regione della anastomosi dopo resezione anteriore, la cute del perineo, il canale sacrale, la parete posteriore della vagina nella donna, la prostata nell'uomo. L'asportazione chirurgica della recidiva è possibile solo in un ridotto numero di casi per le localizzazioni limitate alla sede della anastomosi; negli altri casi il trattamento comune è rappresentato dall'associazione di radioterapia e chemioterapia, applicabile, se pur a dosi ridotte, anche nei pazienti precedentemente trattati a scopo adiuvante. Dopo il trattamento deve essere valutata la possibilità di procedere all'exeresi chirurgica della recidiva, realizzabile in una limitata percentuale di casi. Nei pazienti suscettibili di chirurgia, la radioterapia intraoperatoria (IORT) può essere utile dopo exeresi della recidiva, per migliorare la probabilità di controllo locale.

### ***Carcinoma del retto: chemioterapia adiuvante***

L'utilità di associare al trattamento radiochemioterapico concomitante pre o post-operatorio, una chemioterapia adiuvante post-operatoria similmente a quanto in uso nel colon, non è ancora stata dimostrata in maniera altrettanto convincente. Non esistono infatti, studi randomizzati conclusi che confrontino la sola radiochemioterapia concomitante con o senza una chemioterapia adiuvante. L'aggiunta della sola chemioterapia alla chirurgia ha prodotto risultati peggiori rispetto alla associazione concomitante di radioterapia e chemioterapia. In molti studi sono stati impiegati sia il trattamento concomitante che la chemioterapia adiuvante con modalità e numero di cicli variabile. Da nessuno di que-

sti studi è possibile individuare il contributo della chemioterapia adiuvante. Alcuni studi randomizzati condotti a questo scopo sono tuttavia prossimi alla conclusione e potranno fornire la risposta a questo quesito. Al momento, l'atteggiamento più corretto è di comportarsi come nel colon riservando la chemioterapia adiuvante ai pazienti che presentano metastasi linfonodali.

## **7.4 Trattamento medico**

### ***Carcinoma del colon: chemioterapia adiuvante***

In accordo con le indicazioni emerse dalla ormai lontana Consensus Conference del 1990, i pazienti con carcinoma del colon in stadio III dovrebbero ricevere un trattamento adiuvante a base di 5-fluorouracile. Tutti gli studi effettuati hanno evidenziato in questi pazienti un vantaggio sia in termini di intervallo libero che di sopravvivenza. Gli studi effettuati negli anni seguenti non hanno fatto altro che confermare questa osservazione. L'associazione inizialmente proposta con fluorouracile e levamisolo per 12 mesi è stata progressivamente sostituita da una combinazione di fluorouracile modulato dall'acido folinico somministrato per 6 mesi ed attualmente non appare più giustificato il suo impiego. Il trattamento adiuvante andrebbe intrapreso entro 6-8 settimane dalla chirurgia. Uno dei problemi ancora aperti consiste nella scelta del miglior regime da somministrare, soprattutto in termini di tossicità e compliance. Attualmente, il paragone si pone tra gli schemi che prevedono la somministrazione di 5-fluorouracile in bolo. Il trattamento standard deve ancora oggi essere considerato la combinazione di acido folinico a basse dosi e 5-fluorouracile bolo per 6 mesi (Mayo, Roswell Park, QUASAR). Pochi sono gli studi in letteratura che confrontano regimi infusionali con la somministrazione bolo ed i risultati appaiono al momento non conclusivi, anche se il trattamento infusionale appare gravato da minore tossicità. L'infusione presenta però alcuni aspetti logistici (catetere venoso centrale), che ne limitano la fattibilità. Altrettanto ben tollerata appare essere la somministrazione settimanale.

Dal 1998 sono iniziati gli studi che prevedono l'utilizzo di combinazioni contenenti i nuovi farmaci (Oxaliplatino, Irinotecan, Raltitrexed, Fluoropirimidine per via orale) che, in genere, hanno fatto registrare notevoli progressi nell'ambito del trattamento della malattia metastatica, ma i dati di questi studi sono al momento disponibili solo in forma preliminare e non devono quindi, al momento, essere impiegati al di fuori di studi clinici.

Non esiste ancora una risposta definitiva circa la necessità di trattamento dei pazienti in stadio II (Dukes B2). Gli studi più significativi pubblicati ad oggi non sono giunti a conclusioni univoche. Alla luce delle conoscenze attuali non è possibile indicare come standard il trattamento in nessun paziente in stadio II. Recenti analisi di vari fattori prognostici suggeriscono che alcuni parametri patologici, grading G3, invasione vascolare e linfatica, ulcerazione, numero di linfonodi asportati/esaminati inferiore a 8 o clinici, perforazione, occlusione intestinale, sono in grado di identificare pazienti ad alto rischio di recidiva in misura simile ai pazienti con linfonodi positivi. Per questi pazienti può essere giustificata la scelta di un trattamento adiuvante con modalità simili a quelle utilizzate per pazienti con linfonodi positivi.

### ***Carcinoma del retto: chemioterapia adiuvante***

Come detto, l'impiego della chemioterapia combinata alla radioterapia post-operatoria rappresenta lo standard negli stadi II e III. L'impiego della sola radioterapia non ha infatti mai dimostrato un aumento in sopravvivenza, che si riscontra invece negli studi di terapia combinata. La combinazione chemio-radioterapia risulta efficace sia in termini di riduzione delle recidive locali che di aumento di sopravvivenza.

Sempre maggiori indicazioni sembrano emergere per l'impiego di un trattamento neoadiuvante pre-operatorio, in cui il ruolo della chemioterapia, anche se non ancora confermato da studi di fase III, appare rilevante nell'associazione con la radioterapia per migliorare il downstaging e la conservazione dello sfintere anale. Tale approccio, sebbene debba considerarsi ancora investigazionale, rappresenta ormai lo standard in diverse strutture in Italia ed in Europa ed i risultati degli studi di fase III sono in corso di avanzata elaborazione.

### ***Carcinoma del colon-retto: metastasi diffuse***

Il trattamento chemioterapico rappresenta il fulcro delle possibilità terapeutiche disponibili in questo gruppo di pazienti. La probabilità di guarigione di un paziente affetto da carcinoma del colon-retto in fase avanzata è molto bassa, per tale motivo potrebbe essere difficile giustificare un trattamento aggressivo e tossico per ottenere la palliazione. Con l'impiego del 5-fluorouracile, preferibilmente modulato dall'acido folinico, la percentuale di risposte obiettive non supera generalmente il 20%, con una sopravvivenza globale di circa 11-12 mesi. Tuttavia, esistono evidenze che la chemioterapia può ottenere un beneficio clinico in



termini di aumento della sopravvivenza e di prolungamento dell'intervallo libero da sintomi senza riduzione della qualità di vita, in considerazione dei modesti effetti collaterali che tale trattamento determina, anche se va segnalata l'imprevedibilità e la potenziale gravità di alcune manifestazioni tossiche, soprattutto a livello dell'apparato gastroenterico (mucosite e diarrea). L'impiego dei regimi infusionali ha lievemente migliorato il risultato terapeutico, ma soprattutto è in grado di ridurre ulteriormente la tossicità e dovrebbe, di regola, essere preferito.

La disponibilità di farmaci attivi, quali l'irinotecan e l'oxaliplatino ha consentito da un lato lo sviluppo di nuove polichemioterapie, che hanno evidenziato un vantaggio in intervallo libero da progressione ed in sopravvivenza rispetto all'impiego del solo 5-fluorouracile. Inoltre, è stata dimostrata l'utilità, in termini di sopravvivenza e di mantenimento della qualità della vita, di una seconda linea terapeutica in pazienti in progressione dopo il primo trattamento.

Allo stato dell'arte la combinazione tra 5-fluorouracile, preferenzialmente infusione ed oxaliplatino o irinotecan deve essere considerata lo standard in tutti i pazienti in cui le condizioni generali consentano l'impiego di una polichemioterapia. Alla progressione, deve essere effettuato cross-over con il farmaco non impiegato in prima linea. Non esiste dimostrazione circa la superiorità di una sequenza rispetto all'altra, ma l'impiego di entrambe le linee di terapia può determinare una mediana di sopravvivenza di circa 20 mesi.

Le fluoropirimidine orali sono potenzialmente in grado di ottenere gli stessi risultati del 5-fluorouracile bolo, ma il loro impiego in combinazione deve ancora essere vagliato nell'ambito di studi clinici ed il loro impiego deve quindi essere riservato a pazienti in cui sia controindicata una polichemioterapia o nell'ambito di studi clinici.

Esistono studi sull'impiego della chemioterapia mediante infusione cronomodulata. Tale metodica, in grado di somministrare una diversa intensità di farmaco in diversi momenti della giornata, sulla base di un ritmo circadiano, sembra poter essere meglio tollerata, anche se i dati necessitano di studi confirmatori.

Nel trattamento del paziente anziano possono essere impiegate sia la poli che la monochemioterapia. Sulla base dei dati disponibili non si evidenzia infatti differenza né in efficacia né in tossicità rispetto ai pazienti più giovani. L'impiego dell'una o dell'altra possibilità terapeutica deve basarsi sulle condizioni cliniche del paziente.

La chemioterapia sistemica può essere impiegata anche come tratta-

mento neoadiuvante, in caso di metastasi epatiche non primitivamente operabili. Infatti, esistono studi che segnalano la riconducibilità all'intervento di una quota considerevole di pazienti in questa condizione.

## **7.5 Aspetti particolari di trattamento**

### ***Metastasi epatiche***

Le metastasi epatiche rappresentano un'evenienza comune nella storia dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto, essendo presenti in circa il 20% dei casi già alla diagnosi ed in oltre il 50% nel corso della malattia. Nel caso in cui le metastasi epatiche siano parte di una malattia più ampiamente diffusa, il trattamento non si discosta da quanto riportato per la malattia avanzata.

Qualora si tratti di unica localizzazione di malattia sono invece possibili alcuni differenti scenari:

- Malattia epatica limitata suscettibile di resezione chirurgica (lesione unica di dimensioni inferiori a 5 cm oppure fino a 3 lesioni inferiori a 3 cm).

In questi pazienti è indicato l'intervento di resezione delle metastasi, che può consentire sopravvivenze libere da malattia a 5 anni del 30%. Dopo l'intervento di resezione non vi è certezza dell'utilità di un trattamento adiuvante, anche se la maggior parte degli oncologi impiega, in questi pazienti, un trattamento di combinazione simile a quello utilizzato nella malattia avanzata per alcuni mesi. Inoltre, esistono risultati di due studi randomizzati, che sembrano dimostrare un vantaggio in sopravvivenza con una terapia sistemica associata ad una terapia locoregionale, quale trattamento dopo resezione di metastasi epatiche.

In caso di nuova recidiva solo epatica, è indicata nuovamente una resezione che può consentire analoghe sopravvivenze libere da malattia.

In alternativa all'intervento chirurgico possono essere considerati trattamenti di ablazione loco-regionale, quali la radiofrequenza o l'alcoolizzazione, che non sono però mai stati valutati in studi clinici randomizzati ed il cui ruolo, soprattutto per quanto riguarda l'integrazione con le altre terapie, deve essere ancora definito.

La stessa considerazione vale per la radioterapia o radiochirurgia stereotassica, una tecnica che consente di erogare dosi elevate a bersagli ben definiti, in una o comunque poche frazioni, limitando l'esposizione dei tessuti sani circostanti. In origine limitata alla se-

de cranica, questa tecnica può essere oggi praticata a livello epatico o di altri organi, con minima invasività. Lo scopo è quello di sostituire o di integrare gli altri approcci, con intento di ottenere la radicalità locale o trattare gli eventuali sintomi.

- Malattia epatica non suscettibile di resezione chirurgica (per sede, dimensioni) ma limitata a meno del 40% del parenchima epatico. In passato in questi pazienti veniva spesso impiegata una terapia loco-regionale intra-arteriosa, anche se questo trattamento ha evidenziato un vantaggio solo in termini di risposte obiettive e mai in termini di sopravvivenza, rispetto ad una chemioterapia convenzionale. Il risultato del trattamento loco-regionale non è mai stato confrontato con quello ottenuto con le moderne polichemioterapie, che sono dotate di maggiore efficacia rispetto al solo 5-fluorouracile. Recenti risultati ottenuti con le terapie di combinazione consentono di ipotizzare un loro ruolo nel trattamento neo-adiuvante, al fine di ricondurre ad operabilità questi pazienti. I dati più rilevanti sono stati ottenuti con l'impiego del regime FOLFOX in somministrazione classica o secondo la modalità della cronomodulazione, ma analoghi studi sono in corso con l'impiego di combinazioni contenenti irinotecan. Allo stato dell'arte quindi, questa categoria di pazienti deve essere sottoposta ad un trattamento chemioterapico di combinazione e successiva rivalutazione chirurgica.
- Malattia epatica massiva (estesa ad oltre il 40% del parenchima). In questi pazienti il trattamento è analogo a quello della malattia avanzata.

### ***Recidive pelviche***

La recidiva pelvica è una condizione in grado di determinare un significativo peggioramento della qualità di vita dei pazienti.

Il trattamento della recidiva pelvica deve essere definito in modo interdisciplinare ed è condizionato dal precedente trattamento effettuato. Infatti, deve essere valutata la possibilità di effettuare un trattamento combinato chemioradioterapico seguito da chirurgia e ciò può non essere possibile nei pazienti che siano stati precedentemente trattati con dosi limite di radioterapia.

Recenti studi tuttavia, evidenziano come sia possibile un nuovo trat-

tamento in pazienti, opportunamente selezionati, già pretrattati con 50 Gy. Nel caso in cui non sia effettuabile il trattamento radiante, deve essere valutata la possibilità di un intervento chirurgico, seguito da una chemioterapia adiuvante. Nel caso in cui la recidiva non sia operabile, il trattamento di scelta deve essere chemioterapico, impiegando le moderne combinazioni ed in caso di risposta favorevole deve essere riconsiderato l'intervento chirurgico.

## **8.0 CARCINOMA EPIDERMOIDE DELL'ANO**

Il carcinoma del canale anale rappresenta una patologia estremamente rara. Il trattamento è rappresentato ormai da molti anni dalla combinazione di radioterapia e chemioterapia, riservando l'intervento di amputazione addomino-perineale ai casi non responsivi o recidivati. Con tale trattamento, si ottiene una sopravvivenza a 5 anni superiore al 60% e la conservazione dello sfintere nel 75% dei casi. Il trattamento chemioterapico da associare alla radioterapia prevede l'impiego di 5-fluorouracile in infusione per 96 ore associato a mitomicina C o cisplatino. Sono stati effettuati studi randomizzati, che hanno già concluso il reclutamento e dai quali si attendono informazioni di follow-up per indicare quale dei due schemi sia preferibile.

## 9.0 FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO CON INTENTI CURATIVI

È presupposto indispensabile, per ogni corretto follow-up, che in occasione del precedente trattamento “curativo” sia stata esclusa la presenza di altre lesioni neoplastiche sincrone del grosso intestino mediante una pancoloscopia. Inoltre, devono ovviamente essere stati eseguiti tutti gli accertamenti diagnostici allo scopo di escludere, nei limiti del possibile, l'esistenza di malattia residua loco-regionale o di metastasi a distanza. Qualora prima del trattamento con intenti “curativi” un marcatore oncologico (CEA) fosse alterato, un controllo post-trattamento dovrebbe averne documentato la normalizzazione dopo 45-60 giorni, per consentire l'eliminazione totale dell'antigene circolante. Comunque, il monitoraggio del CEA circolante è utile solo se risulta elevato prima dell'intervento.

### 9.1 Follow-up dopo polipectomia

La sorveglianza endoscopica si articola in maniera diversa in rapporto al fatto che il polipo rimosso (per via endoscopica o per via transanale chirurgica) 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).

Nella tabella è indicato uno schema di follow-up endoscopico (pancoloscopia), in pazienti sottoposti a polipectomia (si considera acquisito il dato di assenza, documentata con coloscopia, di lesioni neoplastiche sincrone in occasione della prima osservazione)

	3 mesi	6 mesi	1 anno	3 anni	ogni 5 anni
<b>Adenoma singolo</b>				❖	❖
<b>Adenomi multipli</b>			❖	❖	❖
<b>Polipo maligno</b>	❖ (*)	❖ (*)	❖	❖	❖

(\*) sorveglianza endoscopica della sede della polipectomia (nel colon sinistro è sufficiente una rettosigmoidoscopia).

Dopo polipectomia completa di un polipo maligno, gli obiettivi della sorveglianza endoscopica sono il riconoscimento nel primo anno di una recidiva locale e, negli anni successivi, l'asportazione di nuovi polipi ed il ri-

conoscimento precoce di un eventuale tumore primario metacrono.

Un follow-up più intensivo può essere indicato in casi selezionati (polipo maligno, soprattutto se non sono sicuramente soddisfatti i criteri patologici di rimozione completa, adenoma sessile voluminoso, eccetera).

Il follow-up, dopo trattamento chirurgico radicale (resezione con linfadenectomia) di un polipo maligno con asportazione endoscopica, è prevalentemente endoscopico (colonscopia a un anno e successivamente, in caso di negatività, a 3 anni, e poi ogni 5 anni) [vedi cap. 9.2].

### **9.2 Follow-up dopo trattamento chirurgico radicale di un carcinoma coloretale precoce (T1N0M0 – Stadio Dukes A)**

Uno schema di follow-up dopo resezione con linfadenectomia di un carcinoma coloretale T1N0M0 (Dukes A) è il seguente:

- 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;
- a 6 mesi: CEA;
- a 1 anno: CEA + ecografia epatica + pancolonscopia + visita clinica specialistica;
- a 2 anni: CEA
- a 3 anni: CEA + pancolonscopia + visita clinica specialistica.

Successivamente, i controlli vanno eseguiti solo all'eventuale comparsa di sintomi.

### **9.3 Follow-up dopo trattamento radicale di un carcinoma coloretale in stadio Dukes B e C (chirurgia con o senza radiochemioterapia adiuvante)**

Una strategia ideale di follow-up dovrebbe conseguire i seguenti obiettivi:

- riconoscimento precoce, possibilmente in fase presintomatica, di recidive o di tumori primari metacroni, in tempo utile per un trattamento curativo;
- beneficio, in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia;
- buona qualità di vita e compliance nella popolazione sottoposta a follow-up;
- rapporto costi-benefici accettabile, considerando da un lato i costi diretti e indiretti e dall'altro le limitate risorse del nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Attualmente non è proponibile una strategia di follow-up secondo uno schema “standard” di documentata superiorità considerando da un lato il risultato clinico, dall’altro il più favorevole rapporto costo-benefici.

Inoltre, l’intensità dei controlli dipende dalla stadiazione patologica e dalle caratteristiche biologiche del tumore (ovvero dalla sua “aggressività” quale può essere definita da parametri quali il grado di differenziazione, la ploidia, l’espressione di oncogeni/geni oncosoppressori, l’angiogenesi, ecc). Infine, la strategia deve essere flessibile, adattandosi alle caratteristiche particolari di ogni singolo paziente ed al tipo di trattamento eseguito, quale risulta dalla documentazione clinica (report chirurgico e patologico, eventuale chemio e radioterapia adiuvante).

Pertanto, nella pratica clinica attuale, gli schemi di follow-up adottati risultano essere spesso differenti nei diversi Centri oncologici e, nello stesso Centro, in rapporto alle caratteristiche particolari del singolo paziente.

Per finalità di follow-up, il test del sangue occulto nelle feci (FOBT) è poco utile: infatti è positivo solo nel 20-30% delle recidive, le quali hanno localizzazione intraluminale in una limitata percentuale di casi. Inoltre, il FOBT ha una bassa sensibilità per la diagnosi di lesioni metacrone.

L’esame che, in corso di follow-up, presenta un rapporto costo/benefici particolarmente favorevole è il marcatore oncologico CEA. La determinazione periodica del CEA consente spesso l’identificazione precoce della ripresa di malattia.

Concentrazioni ematiche di CEA  $>10$  ng/ml si rilevano infatti nel 60-70% delle ricadute. Tuttavia, circa il 20% delle metastasi epatiche e il 50% delle recidive locali o polmonari presentano valori di CEA  $<5$  ng/ml. Inoltre, il biomarcatore può presentare valori falsamente positivi per ragioni diverse (fumo, chemioterapia, malattie non neoplastiche, ecc). Queste limitazioni di sensibilità e specificità hanno portato a conclusioni contraddittorie circa l’utilità del CEA nel follow-up ed a raccomandazioni restrittive. Tuttavia, metanalisi di studi prospettici indicano una riduzione di mortalità specifica a 5 anni compresa tra il 9 ed il 13%, probabilmente legata ad una diagnosi più precoce della ricaduta nei pazienti inseriti in schemi di follow-up intensivo, condotto con indagini finalizzate ad identificare recidive extra intestinali (CEA ogni tre mesi e TC). Tale riduzione di mortalità è rilevante ed è paragonabile al beneficio ottenuto con la terapia precauzionale nei casi Dukes C. Pertanto, si può oggi raccomandare la determinazione del CEA ogni 3 mesi per almeno 3 anni dopo terapia con intenti di radicalità. Questa strategia deve essere raccomandata nei pazienti in cui si ritiene che sia indicata e praticabile la resezione di eventuali metastasi



epatiche o polmonari. La determinazione del CEA deve essere comunque interrotta dopo 5 anni dalla terapia radicale nei pazienti rimasti liberi da malattia. Infatti, la bassa probabilità di ricaduta dopo tale periodo riduce di molto il valore predittivo del marcatore. Non è stato ancora raggiunto un consenso unanime sui criteri decisionali ottimali per valutare l'incremento del CEA. Operativamente, un incremento di almeno 25-30% rispetto al valore precedente è oggi concertamente considerato clinicamente significativo. L'aumento dei valori del CEA, deve essere sempre confermato da una seconda determinazione eseguita entro 2-4 settimane. Se l'incremento è confermato (valore stabile o in ulteriore aumento), devono essere condotti ulteriori accertamenti diagnostici finalizzati ad identificare la sede di recidiva e/o metastasi.

L'incremento del CEA, senza altre evidenze di recidiva con le indagini diagnostiche "consuete" (TC, ecografia, endoscopia, ecc), impone l'esecuzione di una PET. Infatti, i processi biochimici legati al metabolismo tumorale si manifestano spesso più precocemente rispetto alle modificazioni anatomiche radiologicamente documentabili. Qualora anche la PET fosse negativa, non è giustificato alcun trattamento in base al solo incremento del CEA: il paziente dovrà essere naturalmente avviato ad un rigoroso follow-up intensivo, con un successivo controllo a breve termine.

Altri biomarcatori sierici, quali il CA 19-9, sono ancora attualmente oggetto di studio e non sono raccomandati per impiego routinario.

Pertanto, dopo trattamento con intenti curativi di un carcinoma del colon-retto Dukes B-C, in assenza di una strategia "standard" di documentata superiorità, può essere proposto il seguente schema di follow-up:

- CEA\*: ogni 3 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi per 2 anni.
- Visita specialistica (con recente CEA) a 3-6-12 (1 anno), 18-24 (2 anni), 36 (3 anni), 48 (4 anni), 60 (5 anni) mesi. Nel carcinoma del retto la visita clinica prevede un'esplorazione digitale rettale.
- Esami ematochimici (emocromo, test epatici, ecc): solo su indicazione clinica.
- Pancolonscopia: a 1, 3, 5 anni (nel carcinoma del retto, è prudente una rettoscopia a 3 mesi dall'intervento chirurgico per controllare la regione anastomotica, soprattutto se il report patologico segnala la distanza di un margine a meno di 2-3 cm dal tumore).
- Ecografia: ogni 6 mesi per 2 anni, poi ogni anno sino a 5 anni.
- Rx torace: ogni anno per 5 anni nel carcinoma del retto; a 1-3-5 anni nel carcinoma del colon, solo su indicazione clinica.
- TC addome: solo su indicazione clinica.

- TC pelvica (solo nel carcinoma del retto): a 3 mesi per una valutazione di base dopo riduzione dei fenomeni infiammatori post-chirurgici; in seguito, a 1-3-5 anni, solo su indicazione clinica.

\* il monitoraggio biochimico con il CEA può essere affidato al M.M.G. che ne deve interpretare il significato inviando il paziente ad una visita clinica specialistica in caso di risultato positivo o dubbio.

In pazienti sintomatici sono ovviamente da eseguire tutte le indagini opportune per la diagnosi di recidiva. In particolare nel follow-up di un paziente trattato per carcinoma del retto, in presenza di sintomi o in loro assenza come indagine di secondo livello, l'ecografia transrettale o transvaginale presenta un'elevata accuratezza diagnostica.

È opportuno che chi esegue il follow-up abbia adeguata esperienza oncologica e adeguate motivazioni. Dovendo esserci un rapporto continuativo con il paziente è fondamentale il coinvolgimento del medico di famiglia.

Una strategia di follow-up di media intensità è in genere gradita dal punto di vista psicologico da parte dei pazienti e favorisce lo stabilirsi di un utile rapporto di serena e consapevole fiducia nei confronti del Centro specialistico di riferimento e, più in generale, del nostro Servizio Sanitario.

Durante le visite di follow-up il paziente dovrebbe, con adeguate informazioni, essere educato a riconoscere precocemente eventuali segni e sintomi di recidiva o di nuovo tumore primario.

In assenza di uno schema "standard" di follow-up di documentata superiorità, è opportuno eseguire studi prospettici multicentrici randomizzati che, attraverso un confronto tra le diverse possibilità, consentano di determinare la strategia più utile. Uno studio multicentrico con queste caratteristiche è attualmente attivo in Italia con il coordinamento dell'Istituto Mario Negri di Milano (studio GILDA).

## **10.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (M.M.G.)**

### **10.1 Prevenzione, screening e diagnosi precoce**

I fattori ambientali che si associano ad un rischio aumentato di cancro coloretale 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 medico di medicina generale, che conosce profondamente l'ambiente, il tessuto sociale e il contesto familiare in cui opera, lo rendono il soggetto 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 coloretali 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, 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 M.M.G. nella divulgazione del "Codice Europeo contro il cancro", 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).

Esistono poi altri fattori di rischio, quali la familiarità per tumori, che consentono al M.M.G. 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 e 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 co-

lorettale 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 M.M.G.

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 coloretale ad andamento ereditario (cancro coloretale in più di una generazione senza salti, insorgenza di tumore in uno o più familiari prima dei 50 anni, prevalenza di localizzazione destre con più tumori sincroni o metacroni come l'associazione di questa neoplasia a carcinomi dello stomaco, endometrio, ovaie e dell'apparato urogenitale) monitorando attentamente segni e sintomi indicativi di una possibile insorgenza di nuovi casi nei familiari.

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 coloretale 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.

Nell'orientarsi sulle metodiche di screening attualmente disponibili, sulla loro efficacia e sui rischi potenziali il medico di famiglia può riferirsi alla tabella qui di seguito riportata:

<b>TEST DI SCREENING: METODICHE A CONFRONTO</b>				
<b>Test</b>	<b>Efficacia</b>	<b>Complessità</b>	<b>Costi</b>	<b>Rischi</b>
<b>Ricerca del sangue occulto nelle feci (test annuale o biennale) programmare dai 50 aa</b>	Bassa	Bassa	Bassi	Scarsi
<b>Rettosigmoidoscopia programmare verso i 55 aa</b>	Media	Medio-Bassa	Medio-Bassi	Scarsi-Moderati
<b>Colonscopia*</b>	Elevata	Medio-Alta	Medio-Alti	Moderati

\* la colonscopia quale test di screening nella popolazione generale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili non è giustificato al di fuori di studi di valutazione

Alla luce delle attuali evidenze non è scientificamente, né eticamente, giustificato che il M.M.G. sottoponga indiscriminatamente a screening per neoplasia coloretale, 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 preannunci un rischio di ulteriori possibili casi di malattia nel nucleo familiare. In questi casi, il M.M.G. 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 e i suoi familiari, che i marcatori neoplastici (CEA, CA 19-9) non hanno alcuna utilità in questa fase.

## **10.2 Diagnosi e stadiazione**

È fondamentale che il M.M.G. ponga attenzione al manifestarsi tra i suoi pazienti di sintomi suggestivi per neoplasia coloretale e che scelga, sulla base dei sintomi manifestati dal paziente, la procedura diagnostica più adeguata.

In presenza di un sospetto di cancro coloretale, 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 (rettosigmoidoscopia, colonscopia, clisma opaco con doppio mezzo di contrasto) 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 coloretali si sviluppa 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. 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 visi-

ta 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.

Definito il percorso più appropriato di indagine nei casi sospetti, il percorso diagnostico da intraprendere in quelli positivi, è compito del M.M.G. informare e supportare il paziente e i suoi familiari durante tutta la fase di definizione diagnostica e di 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 di toeletta 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 e in caso di prognosi severa deve essere detto al paziente quel tanto di verità che vuole conoscere e che è in grado di comprendere, modulando nei modi e nei tempi l'informazione. Esistono tecniche specifiche per comunicare le "cattive notizie" ("*breaking bad news*"), i M.M.G., come gli specialisti, devono conoscerle e saperle applicare in questa fase della malattia.

### 10.3 Terapia

Definita la diagnosi, spetta al M.M.G. 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.

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 che di possibilità di recupero.
- chiarire i dubbi, le perplessità e 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 M.M.G. 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 M.M.G. 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.

#### **10.4 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 previsti dal protocollo in cui sono stati inseriti. In questa fase, così come già in quella diagnostica, la collaborazione tra specialista e M.M.G. è fondamentale. 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 nel tempo del paziente esista un buon livello di coordinamento, al fine di evitare inutili e ansiogeni duplicati di visite o di controlli ematochimici o strumentali.

Il M.M.G. 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 seriatati 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, ai fini diagnostici, di controlli ematochimici o strumentali preventivi (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 M.M.G. e specialista risulta essenziale. Molti pazienti con neoplasia coloretale diventano, dopo trattamento chirurgico curativo o palliativo, portatori di stoma. La gestione dello stoma non è un problema di secondaria importanza, in un paziente operato per neoplasia coloretale.

E' quindi fondamentale che il M.M.G. 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 M.M.G., il chirurgo che lo ha operato e i centri specialistici per stomizzati.



## 11.0 DIREZIONI FUTURE

### 11.1 Nuovi farmaci e nuove terapie

Tra le prospettive future, deve essere segnalata la recente disponibilità di farmaci “*Target oriented*” sviluppati in seguito alle migliorate conoscenze di biologia molecolare, quali i farmaci antiangiogenici, gli anticorpi monoclonali, gli inibitori della tirosino-kinasi, ecc.

Recenti segnalazioni mostrano una efficacia del Cetuximab, un anticorpo monoclonale diretto contro l’EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), che si è dimostrato in grado di superare una resistenza acquisita all’irinotecan.

Ancora più promettente appare il Bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*). Uno studio randomizzato di prima linea ha dimostrato che la somministrazione dell’anticorpo in aggiunta ad irinotecan e 5-fluorouracile/acido folinico è in grado di aumentare la percentuale di risposte, il tempo alla progressione e la sopravvivenza, rispetto allo stesso schema di chemioterapia. Questo dato è particolarmente rilevante perché rappresenta la prima dimostrazione dell’efficacia di un farmaco antiangiogenico nell’aumentare la sopravvivenza.

In corso di valutazione sono anche gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2) che sembrano poter avere un ruolo sia nella malattia avanzata che in terapia adiuvante.

L’esperienza con tutti questi farmaci è però ancora limitata ed il loro impiego deve attualmente essere riservato ai soli protocolli di ricerca.

#### *Terapie immunologiche del carcinoma coloretale*

Lo sviluppo della ricerca immunologica di base e l’utilizzo di nuove tecniche molecolari consentono oggi di prevedere che la immunoterapia possa diventare un’arma terapeutica anche per il carcinoma coloretale. Infatti, dopo anni di lavoro, si dispone di alcuni antigeni tumorali molecularmente definiti e riconosciuti dai linfociti T che possono essere utilizzati per approcci di immunoterapia specifica attiva (vaccini) e adottiva (trasferimento di linfociti). Gli studi clinici di fase I/II di questi ultimi anni hanno anche posto le basi per la costruzione e formulazione di nuovi vaccini cellulari (geneticamente modificati), proteici/peptidici, ricombinanti e a DNA, capaci sia di indurre un’alta frequenza di risposte immuni T tumore-specifiche nei pazienti vaccinati che di provocare risposte cliniche significative, seppure ancora con una frequenza limitata,

in soggetti con malattia misurabile. Il recente utilizzo di cellule dendritiche autologhe ha anche permesso di aumentare la forza della risposta immune anti-tumorale nei pazienti portatori di carcinoma del colon.

Poichè un fattore limitante l'efficacia delle terapie immunologiche è il carico tumorale che tende ad inibire la risposta immune, sarà il contesto adiuvante quello che verosimilmente potrà meglio beneficiare della terapia immunologica. Infatti, i pazienti con metastasi epatiche di carcinoma del colon resecabili offrono un sistema in cui è possibile testare l'efficacia dei nuovi vaccini. Inoltre, la disponibilità di test ex-vivo capaci di quantificare e valutare con notevole sensibilità la risposta immune ai vaccini, quali Elispot, tetrameri, citochine intracellulari, permetterà di identificare validi surrogati della risposta clinica. La recente ripresa della terapia immunologica adottiva, favorita dalle migliori conoscenze sulla biologia dei linfociti, potrebbe portare alla pianificazione di nuovi protocolli di trasferimento di linfociti T autologhi sensibilizzati in vitro contro antigeni noti del carcinoma del colon. Risultati clinici interessanti sono stati di recente ottenuti con questo approccio nel melanoma metastatico.

È dunque probabile che, nei prossimi anni, gli studi di immunoterapia del carcinoma del colon di fase III in corso o in fase di attivazione forniscano risultati trasferibili nella pratica clinica.

## **11.2 Trattamento delle metastasi epatiche non resecabili**

Il trattamento delle metastasi epatiche non resecabili rappresenta una sfida terapeutica ancora aperta. Poiché l'attività citotossica degli anti-blastici comunemente utilizzati è dose dipendente, uno degli obiettivi della chemioterapia è quello di ottenere elevate concentrazioni di farmaci nel microambiente tumorale. Tuttavia, la tossicità sistemica limita la possibilità della chemioterapia sistemica di raggiungere elevate concentrazioni intratumorali di farmaco. Allo scopo di migliorare tali risultati, è stata proposta la chemioterapia loco-regionale, con la quale è possibile aumentare i livelli intratumorali di anti-blastici, diminuendo sensibilmente la tossicità sistemica. Questo approccio è già stato saggiato con successo in pazienti con metastasi del fegato, così come con neoplasie avanzate degli arti, quali melanoma e sarcomi delle parti molli. In quest'ultimo caso, la maggior esperienza clinica è stata raggiunta con l'infusione intra-arteriosa epatica (HAI) in pazienti con metastasi di origine colica. Nonostante si sia ottenuta una risposta in circa il 40% dei casi utilizzando questo approccio, la durata della risposta è breve, con

una media di 12 mesi e non è stato dimostrato un effetto significativo sulla sopravvivenza.

La perfusione isolata di fegato (IHP) rappresenta una nuova alternativa terapeutica per il trattamento delle metastasi epatiche non resecabili. Mediante questo approccio loco-regionale, è possibile somministrare dosi di farmaco 100-200 volte superiori a quelle tollerabili per via sistemica. Con l'isolamento chirurgico del fegato, si ottiene una pressoché completa separazione del circolo perfusivo da quello sistemico, consentendo la somministrazione di farmaci altrimenti non somministrabili per via sistemica, ad esempio TNFa. Inoltre, l'ipertermia (41°C) aumenta l'attività antiblastica dei farmaci somministrati. Con questa tecnica, utilizzando la dose massima tollerabile del melphalan (1,5 mg/Kg), sono già stati ottenuti risultati incoraggianti, con risposte globali del 75% in pazienti affetti da metastasi di origine colica. Inoltre, sono state riportate significative risposte cliniche anche in pazienti non responsivi alle terapie convenzionali (chemioterapia sistemica e infusione arteriosa epatica). Il potenziale terapeutico della IHP potrà essere ulteriormente esplorato, utilizzando farmaci, quali camptotecina ed oxaliplatino o formulazioni farmaceutiche, quali melphalan o doxorubicina liposomiali, non ancora studiati.

### **11.3 Peritonectomia**

La carcinosi peritoneale rappresenta una delle riprese di maggiore incidenza nella storia naturale del tumore primitivo coloretale dopo chirurgia radicale, coinvolgendo almeno un terzo di tutti i pazienti ricaduti. Inoltre, si osserva ancor oggi in pazienti con malattia metastatica sincrona, spesso in concomitanza di metastasi epatiche. In particolare, la carcinosi peritoneale rappresenta una peculiarità di ricaduta nel caso dei tumori mucinosi, in virtù della loro particolare aggressività loco-regionale.

Il trattamento convenzionale della carcinosi peritoneale coloretale è naturalmente la chemioterapia sistemica; tuttavia, al contrario di altre sedi quali fegato, pelvi, polmone, in cui il tasso di risposte obiettive è incrementato significativamente, i risultati relativi ai pazienti con ricaduta peritoneale rimangono fortemente deludenti, forse per le caratteristiche di "santuario" del peritoneo parietale ed ancor più viscerale.

Circa 10 anni fa, in alternativa o in successione alla chemioterapia sistemica, Sugarbaker propose in questi pazienti l'intervento chirurgico di peritonectomia totale o parziale, seguito o meno dalla perfusione ipertermico-antiblastica intraperitoneale intra-operatoria.

Questa procedura si basa su rigorosi ed efficaci studi fisiopatologici, che hanno focalizzato i passaggi evolutivi della malattia microscopica peritoneale sino all’impianto sul peritoneo e le ragioni di questo spiccato tropismo per la membrana peritoneale, frequentemente in assenza di metastasi ematogene.

La peritonectomia rappresenta un atto di citoriduzione, implica una radicalità chirurgica macroscopica e non deve essere confuso o assimilato ad una procedura di *debulking*, atto chirurgico palliativo che sottintende residui macroscopici di malattia. Una completa citoriduzione deve essere seguita da una perfusione ipertermico-antiblastica intra o post-operatoria, in grado di bonificare i residui millimetrici di malattia.

La peritonectomia costituisce un impegno chirurgico notevole per il paziente e per il chirurgo: l’asportazione *en bloc* di tutto il peritoneo parietale, dalle logge diaframmatiche alla pelvi, si associa a quella del grande e piccolo omento e di una serie di localizzazioni viscerali obbligate od opzionali, quali ceco, giunzione rettosigmoidea, antro gastrico, milza, ovaie ed utero, glissoniana epatica.

Evidentemente, una chirurgia così estesa può essere gravata da un rischio medio-alto di complicanze chirurgiche precoci e tardive e da un ileo post-operatorio più lungo, quando la perfusione peritoneale completa il trattamento.

I risultati a distanza comprendono ormai molte centinaia di casi e sono supportati da un follow-up minimo e mediano consistente: la sopravvivenza globale a 5 anni, riferita a procedure radicali, raggiunge mediamente il 40%, nelle varie esperienze internazionali. Naturalmente nessun trattamento di chemioterapia sistemica ha mai ottenuto analoghe percentuali di successo e questo stimola una maggiore attenzione verso un approccio così mirato e di potenziale efficacia. Però va anche sottolineato che, superata ormai la fase pionieristica di questa procedura chirurgica, la selezione dei pazienti è diventata ancor più rigorosa, sulla base dei numerosi fattori clinici e patologici prognostico-predittivi, anche al fine di minimizzare il rischio di complicanze post-operatorie.

## 11.4 Imaging

### *Diagnostica per immagini*

L’avvento della TC spirale multistrato ha modificato, in alcune circostanze anche in modo radicale, l’iter diagnostico sia in fase di stadiazione che nel follow-up. Infatti, la rapidità d’esecuzione e l’elevatissima risoluzione spaziale consentono studi “angiografici” una volta possibili

solo mediante esame angiografico tradizionale. In questo modo, lo stesso esame consente sia il tradizionale studio tomografico di stadiazione che eventuali elaborazioni in “post-processing”, che vanno dall’endoscopia virtuale alla ricostruzione MIP (*Max Intensity Projection*) dei vasi, per l’eventuale pianificazione della strategia chirurgica.

Nell’ambito della diagnosi precoce, la TC occuperà un ruolo fondamentale per gli screening, dal polmone al fegato. I potenti computer applicati all’elaborazione post-processing delle immagini TC consentirà inoltre studi di tipo dinamico-funzionale sempre più accurati, come ad esempio nello studio dell’angiogenesi tumorale.

I successivi sviluppi tecnologici nella Tomografia Computerizzata prevedono la realizzazione a breve della TC a “pannello” che in relazione alla mole di informazioni ottenibili in tempo pressoché reale, consentirà l’acquisizione di dati funzionali oggi impensabili, quali lo studio dinamico 3D della peristalsi intestinale, l’analisi in tempo reale della vascolarizzazione ecc.

La metodica tomografica tenderà sempre più a sostituire metodiche diagnostiche convenzionali, soprattutto nella stadiazione, dove un esame della durata inferiore a cinque minuti, consente già oggi lo studio accurato del torace, dell’addome e della pelvi.

Inoltre, l’associazione di dati morfologici ad alta definizione, ottenibili con TC, con dati funzionali-metabolici, ricavabili dalla PET, (oggi già possibile grazie ad apparecchi “ibridi” TC-PET) consentirà una sempre maggiore comprensione delle dinamiche patologiche in campo oncologico, fino ad arrivare alla precisa stadiazione pre-terapia (chirurgica e/o chemioterapia). Per quanto riguarda, ad esempio, il coinvolgimento linfonodale retroperitoneale, non si farà più riferimento al mero dato morfologico-dimensionale, ma soprattutto a dati di tipo metabolico, che identificheranno in modo inequivocabile anche la minima localizzazione di malattia a distanza.

Relativamente all’ecografia, sia le innovazioni hardware e software che la realizzazione di mezzi di contrasto (mdc) dedicati sempre più efficaci, consentiranno un notevole incremento del potere diagnostico di questa metodica, riducendo sensibilmente la sua dipendenza dall’operatore. Anche in questo ambito, si accentuerà maggiormente il viraggio da una metodica prevalentemente morfologica ad un’analisi strumentale, che integra informazioni anatomiche a dati funzionali. Lo studio ecografico del parenchima epatico condotto con l’utilizzo di mdc per via endovenosa consentirà un incremento del potere diagnostico della me-

todica sia in termini di risoluzione spaziale che di caratterizzazione tissutale (discriminazione tra patologia benigna e lesione eteroformativa) in relazione alla dinamica contrastografica ecografica. La gestione digitale delle immagini ecografiche consente già oggi livelli diagnostici dell'ecografia epatica tradizionale paragonabili alle informazioni ottenibili con la metodica intra-operatoria.

Per quanto riguarda la Risonanza Magnetica, la tendenza attuale è quella di incrementare l'intensità del campo magnetico statico (fino a 3 Tesla) per ottenere immagini sempre più definite in tempi inferiori. Anche per questa diagnostica, lo sviluppo di nuovi mezzi di contrasto organo-specifici consentirà l'acquisizione di dati funzionali.

In generale, la direzione futura della diagnostica per immagini è pertanto un'inevitabile integrazione di dati morfologici sempre più definiti e precisi ad informazioni di tipo funzionale.

### ***Tecniche radioisotopiche***

#### *Il linfonodo sentinella*

Attualmente, la stadiazione del carcinoma coloretale per quanto riguarda il parametro N non è ottenibile pre-operatoriamente, se non in caso di massiva metastatizzazione evidente alla TC o all'ecografia.

Sarebbe di notevole interesse poter disporre di una metodica alternativa all'approccio laparotomico, che sia in grado di predire, con elevata accuratezza diagnostica, la presenza o meno di metastasi a livello linfonodale.

Partendo dal concetto di "linfonodo sentinella", applicato inizialmente nella stadiazione linfonodale di pazienti affetti da melanoma, sono state ottimizzate in campo medico nucleare nuove metodiche diagnostiche. L'utilizzo di diversi radiotraccianti e di sonde rilevatrici di radiazione altamente sensibili, ha permesso di affinare l'accuratezza della metodica e di estenderne con successo l'impiego nella stadiazione linfonodale di altri tipi di neoplasie, il carcinoma della mammella in primis, della vulva e della lingua, consentendo trattamenti terapeutici più conservativi.

È quindi auspicabile, che la metodica linfoscintigrafica sia impiegata nella stadiazione delle neoplasie del colon-retto, anche se l'accuratezza diagnostica e l'affidabilità in questo settore restano da convalidare. Se i risultati finali dei numerosi studi, attualmente in corso, saranno positivi, la tendenza futura sarà quella di applicare, in pazienti portatori di tumore in fase iniziale una metodica diagnostico-terapeutica che

consentirà di: a) rimuovere completamente la neoplasia primitiva con tecniche chirurgiche endoscopiche o laparoscopiche, b) predire, con accuratezza, lo stato dei linfonodi regionali, sulla base della sola biopsia del linfonodo sentinella, eseguita per via laparoscopica, mediante l'utilizzo di sonde dedicate, c) scegliere, quindi, una linea operativa di trattamento meno cruenta e più conservativa rispetto a quella tradizionale.

### *PET*

La Tomografia ad emissione di positroni (PET) è un'indagine di Medicina Nucleare di recente introduzione, che sta trovando ampia applicazione in ambito oncologico.

In ambito gastro-enterico ed in particolare per quanto riguarda le neoplasie del colon, la PET si è dimostrata in grado di fornire importanti informazioni nella diagnosi precoce della ripresa di malattia, mentre nella stadiazione della neoplasia primitiva non appare fornire informazioni cliniche aggiuntive rispetto alle indagini morfologiche tradizionali (ecografia, TC e RMN). Attualmente, la principale indicazione di questa metodica si pone nel follow-up del paziente operato, nel quale si sospetti una ripresa di malattia, in virtù di un sospetto clinico, quale il rialzo del marker tumorale o la presenza di un dato morfologico (TC e/o RMN) di dubbia interpretazione.

In futuro, sarà certamente indicata anche nella valutazione della risposta della neoplasia ad un trattamento (terapia radiante, chimica, loco-regionali).

Il fegato è la sede più frequente di metastasi a distanza da neoplasia del colon ed il trattamento standard (ampiamente riconosciuto in letteratura) è la resezione chirurgica. Tuttavia, la sopravvivenza di questi pazienti a cinque anni è di circa il 30 % e solamente il 20 % dei pazienti può essere sottoposto a metastasectomia epatica.

Se si considera che le complicanze operatorie non sono indifferenti, si riesce a spiegare la proposizione di trattamenti loco-regionali alternativi alla chirurgia, quali la chemioterapia endoarteriosa, la termoablazione con radiofrequenza o con laser.

In particolare, la termoablazione con radiofrequenza è una procedura che si è dimostrata efficace e sicura, con morbilità e mortalità inferiori all'intervento chirurgico. In questo contesto, la PET risulta estremamente utile sia nella fase di stadiazione della neoplasia, prima di effettuare la termoablazione, (infatti la presenza di metastasi a carico di altri organi è un criterio di esclusione per l'esecuzione della procedura

di termoablazione), sia nel controllo a breve distanza del risultato della termoablazione, anche in tempi molto ravvicinati.

Infatti, la termoablazione non determina, rispetto ad altri interventi chirurgici, la formazione di tessuto di granulazione post-manovra chirurgica, escludendo quindi la possibilità di un falso positivo dell'indagine PET.

Inoltre, la recente nascita di modelli ibridi PET/TC permetterà l'esecuzione in un'unica seduta di due esami, fornendo immagini anatomiche e funzionali perfettamente integrate.

## **11.5 Biologia Molecolare**

La trasformazione adenoma-carcinoma è considerata il meccanismo principale per lo sviluppo del tumore coloretale e questo modello è stato descritto per la prima volta nel 1975. Le varie fasi di questo processo, che coinvolge il passaggio da mucosa sana ad adenoma, quindi a carcinoma in situ ed infine alla diffusione della malattia in altri distretti corporei, sono caratterizzate da eventi mutazionali che insorgono nel genoma a carico di oncogeni e di geni oncosoppressori, responsabili della trasformazione e progressione neoplastica. Tale caratterizzazione molecolare è stata effettuata per la prima volta agli inizi degli anni '90, dal gruppo di ricerca diretto da Bert Vogelstein e, pertanto, il modello molecolare di sviluppo coloretale è anche noto con il nome di "modello di Vogelstein". In base ad esso, mutazioni di geni specifici determinano specifiche fasi dello sviluppo tumorale coloretale: mutazioni nel gene APC causano una iperproliferazione, che diviene adenoma in seguito ad inattivazione per ipermetilazione del promotore di vari geni (come p16INK4a) e per mutazioni iperattivanti il gene K-Ras. In seguito ad alterazioni inattivanti il gene TP53 si giunge alla fase di carcinoma in situ e, quindi, con la perdita di espressione di altri geni oncosoppressori, principalmente localizzati sul braccio lungo del cromosoma 18, come DCC, SMAD2 e SMAD4, la malattia è in grado di metastatizzare in altri distretti corporei, tipicamente il fegato e, in minor misura, il polmone. Il gran numero di studi che ha portato alla formulazione di tale modello ha fatto sì che il tumore coloretale venga considerato ancora oggi come paradigma di modello molecolare della crescita tumorale. Quantunque il modello di Vogelstein sia supportato da un'ampia gamma di studi epidemiologici, clinici, istopatologici e genetici, non è mai stato dimostrato direttamente. Risultati recentemente pubblicati sembrano porre in discussione tale modello. Infatti, emerge che solo in



rare occasioni, circa il 10% dei casi, il tumore coloretale si sia sviluppato seguendo tale modello e che invece esistano numerose altre vie che portano ugualmente alla formazione del tumore coloretale, tutte accomunate da un'alterazione iniziale a carico del gene APC o dei prodotti genici con cui la proteina APC interagisce, come la proteina b-catenina. Un ulteriore elemento di critica al modello di Vogelstein è rappresentato dal fatto che i tumori del colon e quelli del retto sembra possano seguire vie di sviluppo differenti. Gli studi finora condotti hanno avuto il pregio di individuare una serie di marcatori molecolari, le cui alterazioni determinano l'insorgenza della neoplasia. Lo scopo delle ricerche attuali è quello di individuare, attraverso analisi molecolari, marcatori sensibili e specifici che possano essere utilizzati per individuare precocemente l'insorgenza della malattia. Fino ad ora, infatti, le analisi condotte a questo scopo hanno mostrato o una bassa sensibilità, soprattutto per quanto riguarda il sangue occulto nelle feci (FOBT) o non sono ben accette al paziente per la loro invasività, come nel caso delle analisi endoscopiche. Analisi molecolari su fluidi biologici, quali feci e plasma, potrebbero garantire un'elevata sensibilità con una ridotta invasività. In particolare, l'affluenza di cellule di esfoliazione del colon nelle feci, in quantità pari a circa  $10^{10}$  cellule al giorno, suggerisce l'impiego di materiale fecale per ottenere DNA idoneo per la determinazione di alterazioni molecolari e la individuazione di lesioni cancerose a livello dell'epitelio intestinale. La ricerca di marcatori molecolari nel DNA estratto dalle feci di pazienti operati di tumore coloretale ha messo in luce aspetti contrastanti. L'analisi del gene APC, mutato in più dell'80% dei casi ed implicato nelle fasi precoci dello sviluppo tumorale, dovrebbe rappresentare un marcatore ideale. Tuttavia la sequenza di tale gene è molto ampia (2843 aminoacidi) e le mutazioni inattivanti possono insorgere ovunque. Le 5-6 mutazioni più frequenti (*hot-spot mutations*) non arrivano a coprire il 20% di tutte le mutazioni. Per questi motivi, la ricerca di mutazioni nel gene APC nelle feci, che recentemente è stata condotta grazie a metodiche molto sensibili, è molto laboriosa, costosa e potrebbe quindi essere indicata per predire la ripresa di malattia, ma non per la diagnosi precoce. Lo stesso discorso può valere per il gene TP53. Alterazioni a carico del gene K-Ras, invece, derivano da mutazioni in soltanto tre posizioni della sequenza nucleotidica del gene, due delle quali coprono oltre il 98% delle mutazioni. A questa relativa facilità di analisi fa riscontro tuttavia una bassa sensibilità: il gene K-Ras è mutato soltanto nel 50% dei casi ed è possibile individuare la mutazio-

ne in campioni fecali solo se il tumore primitivo è localizzato nel colon discendente, nel sigma o nel retto. Un recente studio sembra offrire importanti prospettive per un nuovo approccio molecolare, meno laborioso e costoso. Tale approccio scaturisce dall'osservazione di una correlazione tra stato di conservazione del DNA estratto dalle feci e presenza di cellule tumorali nel colon. La capacità di amplificare il DNA fecale sembra infatti essere superiore, permettendo quindi un livello di amplificazione maggiore, nel DNA estratto da feci di pazienti con neoplasia o adenoma coloretale, rispetto a quello ottenuto da individui sani. Con la semplice analisi dei livelli di amplificato del DNA fecale (L-DNA: Long DNA) è stato possibile identificare oltre la metà dei pazienti con tumore o con lesioni precancerose, con un'altissima specificità.

Oltre ad una buona sensibilità e specificità, questa tecnica di indagine ha il notevole vantaggio di essere relativamente semplice e di richiedere tempi più brevi e costi meno elevati rispetto alla classica analisi mutazionale.

I motivi della migliore resa di amplificazione del DNA estratto da feci di pazienti con un tumore coloretale non sono ancora noti con esattezza. L'ipotesi è che negli individui sani le cellule che esfoliano siano spesso necrotiche o apoptotiche e quindi con un DNA genomico degradato, frammentato e, conseguentemente, difficile da amplificare, mentre nei pazienti, le cellule tumorali esfoliate nel lume intestinale sarebbero prevalentemente integre e vitali e quindi con un DNA genomico ben conservato e più facilmente amplificabile.

Le stesse considerazioni possono essere formulate anche per le analisi sul plasma, in cui tuttavia un nuovo marcatore sembra ricoprire un ruolo molto importante: il DNA liberamente circolante nel plasma non associato a cellule (cell-free DNA), di origine tumorale. Recentemente è emerso infatti che livelli abnormemente elevati di DNA liberamente circolante nel plasma sono correlati alla presenza di tumore coloretale primario. Dato che in altre neoplasie, come il carcinoma polmonare a non piccole cellule, è stato dimostrato che il livello di DNA liberamente circolante nel plasma è predittivo di una ripresa di malattia o dell'insorgenza di metastasi in specifici distretti corporei, come il fegato, nel follow-up dei pazienti, è auspicabile che una corrispondenza analoga venga dimostrata valida anche per il tumore coloretale, in modo da poter disporre di un ulteriore e più efficiente metodo di analisi sierologico, in aggiunta al test del CEA e del CA19.9. Inoltre, un'analisi qualitativa di questo DNA potrebbe fornire uno strumento anche per una diagnosi precoce della malattia.

Poiché le analisi di singoli marcatori molecolari non sono state coronate da successo, l'obiettivo futuro delle ricerche è quello di identificare una batteria di marcatori molecolari che, nel loro insieme, siano in grado di individuare la totalità delle neoplasie primarie e predirne la ripresa in loco o in altri distretti. Tali analisi, estremamente specifiche in quanto basate su alterazioni molecolari qualitative proprie del tumore, potranno essere associate, come detto in precedenza, alle analisi quantitative attualmente oggetto di studio nel plasma.

Con lo sviluppo di tecnologie sempre più sofisticate e sensibili, sarà inoltre possibile valutare simultaneamente nello stesso tumore l'espressione genica di numerose migliaia di geni: è il caso della metodica dei cDNA microarray. Utilizzando tale metodica sarà inoltre possibile analizzare i tumori coloretali che presentano profili mutazionali diversi e che quindi hanno seguito diverse vie di trasformazione e progressione neoplastica.

La ricerca e l'identificazione di nuovi marcatori molecolari con la metodica dei cDNA microarray, potrebbe portare all'individuazione di nuove strategie terapeutiche per diminuire il rischio di sviluppare carcinomi del colon-retto. E' il caso degli studi riguardanti la proteina cicloossigenasi-2 (COX-2). COX-2 è una proteina la cui espressione è indotta a seguito di numerosi tipi di stress. E' stato dimostrato che la totalità dei tumori del colon-retto, ha livelli enormemente elevati di COX-2. L'iperespressione di tale proteina è presente invece almeno nel 50% circa degli adenomi. E' stata valutata, con metodica RT-PCR, l'espressione di mRNA per COX-2 in 63 adenomi coloretali sporadici, risultata più elevata in tutte le lesioni rispetto a quella osservabile nella corrispondente mucosa normale; i livelli di mRNA per COX-2 correlavano con la dimensione dell'adenoma ma non con la sede, la conformazione macroscopica o il grado di displasia. Tale incremento di espressione determina un'inibizione dell'apoptosi e/o un incremento dell'angiogenesi. Questa proteina potrebbe essere quindi collegata al rischio o addirittura determinare lo sviluppo del tumore coloretale. Pertanto, farmaci che inibiscono la produzione di COX-2, quali gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), potrebbero svolgere un importante ruolo profilattico nella prevenzione della trasformazione neoplastica della mucosa del colon-retto, ripristinando i meccanismi favorevoli all'apoptosi e regolando l'angiogenesi. In particolare, potrebbero beneficiare dell'assunzione di tali farmaci gli individui affetti da FAP; peraltro, sono disponibili dati che documentano un effetto protettivo di questa classe di farmaci anche per

quanto riguarda i carcinomi sporadici. In particolare, in soggetti consumatori cronici di acido acetilsalicilico o di altri FANS è stata stimata una riduzione del rischio relativo di sviluppare carcinomi del colon-retto pari al 40-50%. Questi farmaci hanno dimostrato di possedere un effetto positivo prevenendo l'insorgenza di neoplasie (adenomi e carcinomi), determinando la regressione degli adenomi, inibendo la crescita dei carcinomi. La loro efficacia, che si esprime anche in termini di riduzione della mortalità tumore-associata, non ha nessuna correlazione con l'età, con il sesso, con la sede interessata o con altri fattori di rischio coesistenti. Tuttavia i FANS in commercio inibiscono anche l'altra proteina appartenente alla famiglia delle cicloossigenasi, la cicloossigenasi-1 (COX-1), che è fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi gastrica. Pertanto, i possibili benefici sono in gran parte annullati dall'insorgenza di effetti collaterali, particolarmente frequenti e spesso importanti, soprattutto se si considera che l'efficacia è strettamente collegata alla dose (inefficace l'acido acetilsalicilico a bassi dosaggi) ed all'assunzione del farmaco, cessando con l'interruzione della somministrazione.

Più recentemente, sono stati commercializzati, e sono attualmente allo studio in campo oncologico, FANS selettivi per la cicloossigenasi-2. In particolare, il celecoxib ed il rofecoxib sono in avanzata fase di valutazione; i risultati attualmente disponibili depongono per un effetto protettivo al pari degli altri FANS non selettivi, con minore incidenza di effetti collaterali.

## BIBLIOGRAFIA

### 1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurnond KW, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638
- Calza S, Ferraroni M, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A. Low-risk diet for colorectal cancer in Italy. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 515-521.
- Fernandez E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Fioretti F, Negri E. Sex differences in colorectal cancer mortality in Europe, 1955-1996. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 99-104
- Franceschi S, La Vecchia C, Russo A, Favero A, Negri E, Conti E, Montella M, Filiberti R, Amadori D, Decarli A. Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1998; 76: 321-324
- La Vecchia C. Fecal occult blood screening for colorectal cancer: Open issues. *Ann Oncol* 2002; 13: 31-34
- La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1007-1010
- Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Filiberti R, Montella M, Falcini F, Conti E, Talamini R. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. *Br J Cancer* 1998; 77: 174-179
- Negri E, La Vecchia C, Decarli A. Cancer mortality in Italy, 1998. *Tumori* 2002; 88: 89-94
- Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Conti E, Filiberti R, Montella M, Amadori D, Russo A, Franceschi S. Physical activity and risk of cancers of the colon and rectum: An Italian case-control study. *Brit J Cancer* 1999; 79: 1912-1916

### 2.0 FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

- Bjork JA, Akerbrant HI, Iselius LE et al. Risk factors for rectal cancer morbidity and mortality in patients with Familial Adenomatous Polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1719-1725
- Calvert PM, Frucht H. The genetics of Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 603-612
- Gebert JF, Dupon C, Kadmon M et al. Combined molecular and cli-

- nical approaches for the identification of families with Familial Adenomatous Polyposis Coli. *Ann Surg* 1999; 229: 350-361
- Goss KH, Groden J. Biology of the Adenomatous Polyposis Coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1967-1979
  - Hadley DW, Jenkins J, Dimond E et al. Genetic Counseling and Testing in families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Arch Intern Med* 2003; 163: 573-582.
  - Jarvinen HI, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834
  - Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2: 43-45
  - Lawes DA, SenGupta SB, Boulos PB. Pathogenesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Brit J Surg* 2002; 89: 1357-1369
  - Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New Engl J Med* 2003; 348: 919-932
  - Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA et al. Colorectal cancer prevention 2000 : screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877
  - Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer I* 1997; 89: 11-5
  - Terdiman JP, Levin TR, Allen BA et al. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in young colorectal cancer patients: high-risk clinic versus population-based registry. *Gastroenterology* 2002; 122: 940-947
  - Vasen HF, 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
  - Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Families. *Cancer Res* 2002; 62: 3485-3492
  - Wallace MH, Phillips RKS. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Brit J Surg* 1998; 85: 742-750

### 3.0 SCREENING

- Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155-9
- Atkin W.S., Morson B.C., Cuzick J. Long term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-62
- Atkin WS, Cuzick J., Northover JMA., Whynes DK Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet*, 1993; 341: 736-740
- 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
- Castiglione G, Zappa M., Grazzini G., Sani C., Mazzotta A., Mantellini P., Ciatto S. Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal blood testing. *J Med Screen* 1997; 4: 142-6.
- Hardcastle JD, Chamberlain J.O., Robinson M.H.E., et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-8.
- Imperiale T.F., Wagner D. R., Lin C. Y., Larkin G. N., Rogge J. D., Ransohoff D. F.- Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*, 2000, 343, 169-74
- 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
- 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
- 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
- Lieberman D. A., Weiss D. G., Bond J. H., Ahnen D. J., 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.
- Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for CRC with com-

bined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 555-60.

- Loeve F., Brown M.L., Boer R., Van Ballegooijen M., Van Oortmarsen G. J., Habbema J. D.- Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis [see comments]. *J Natl Cancer I*, 2000, 92, 557-63.
- 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 Engl J Med*, 1993; 328: 1365-71
- Mandel J. S., Church T. R., Bond J. H., Ederer F., Geisser M. S., Mongin S. J. et al- The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2000, 343, 1603-1607
- 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
- Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to Hemocult-II in screening for colorectal cancer. A randomised study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 73-8
- Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemocult-II screening program compared to once-only screening with flexible sigmoidoscopy and hemocult-II. *Scand J Gastroenterol* 2003; 1: 114-18
- Robinson R. J., Stone M., Mayberry J. F.- Sigmoidoscopy and rectal biopsy: a survey of current UK practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8, 149-51
- 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
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003, 290 (1): 41-8
- Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline Findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled Trial of “Once-Only Sigmoidoscopy”-SCORE. *J Natl Cancer I* 2002; 94 (23): 1763-72
- 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



- Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH.- Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34, 414-20
- 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
- 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
- Wayne J. D., Kahn O., Auerbach M. E. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1996, 6, 343-77
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81
- 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

#### **4.0 ANATOMIA PATOLOGICA**

- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. 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: 5248-5257
- Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, et al. Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 444-449
- Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1016-1025
- Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-388

- Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol* 2003; 56: 327-335
- Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: World Health Organization Classification of Tumours "Pathology and genetics of tumours of the digestive system". Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *IARC Press, Lyon, 2000; pp. 105-119*
- Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer I* 2001; 93: 1307-1313
- Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-459
- Jass JR, Whitehall VLJ, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 862-876
- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170
- Lanza G, Gafà R, Matteuzzi M, et al. 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: 2429-2438
- Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al: Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-1048
- Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1174-1179
- Sobin LH, Wittekind Ch (editors). TNM classification of malignant tumours. Sixth Edition, *Wiley-Liss, New York, 2002*
- Zamboni G, Lanza G, Risio M. Adenoma-carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi. *Pathologica* 1999; 91: 286-294

## **5.0 INDICATORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI**

- Adlard JW, Richman SD, Seymour MT, Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 75-82
- Aschele C, Lonardi S, Monfardini S. Thymidylate synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 27-47

- Barratt PL, Seymour MT, Stenning SP, et al. DNA markers predicting benefit from adjuvant fluorouracil in patients with colon cancer: a molecular study. *Lancet* 2002; 360: 1381-1391
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 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: 1865-1878
- Choi S-W, Lee KJ, Bae Y-A, et al. Genetic classification of colorectal cancer based on chromosomal loss and microsatellite instability predicts survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2311-2322
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994
- Diep CB, Thorstensen L, Meling GI, et al. Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 820-829
- Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, et al. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750
- Gafà R, Maestri I, Matteuzzi M, et al. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability. Pathobiologic features, hMLH1 and hMSH2 expression, and clinical outcome. *Cancer* 2000; 89: 2025-2037
- Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol* 2003; 14: 1026-1038
- Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69-77
- Halling KC, French AJ, McDonnell SK, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer I* 1999; 91: 1295-1303
- Iacopetta B. TP 53 mutation in colorectal cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 271-276.
- Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213-221
- Lanza G, Gafà R, Santini A, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study. *Cancer* 1998; 82: 49-59

- Lanza G, Matteuzzi M, Gafà R, et al. Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 390-395
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257
- Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1196-1206
- Zhou W, Goodman SN, Galizia G, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet* 2002; 359: 219-225

## 6.0 DIAGNOSTICA

- Andreoni B: “Neoplasie del colon retto”. In: U. Veronesi Editor, *Oncologia Chirurgica, Masson, pp 447-509, 1998*
- Ferrucci JT: Prospective. Screening for colon cancer: programs of the American College of Radiology. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 999-1003
- Hawes HR, Wiersema MJ: Role of endoscopy in the staging of colorectal carcinoma. *Endoscopy* 1993, 25: 101-107
- Moss AA: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 308-310
- Nielsen BM, Qvitzau S, Pederson JF: Detection of pericolic lymph nodes in patients with colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 57-60
- Ott DJ: Role of the barium enema in colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 31: 1293-1313
- Robustelli della Cuna G, Bonadonna G: “Carcinoma del colon retto”. In: G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna, P. Valaguzza Eds, *Medicina Oncologica, Masson, pp 997-1013, 2003*
- Rosch T, Lorenz R, Classen M et al: Endoscopic ultrasonography in the evaluation of colon and rectal disease. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S33-39
- Thompson WM, Trenkner SW: Staging colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 32: 25-37
- Trenkner SW, Thompson WM: Imaging of recurrent carcinoma of the gastrointestinal tract. *Radiol Clin N Am* 1993; 31: 1255-1264

### *Colonscopia virtuale*

- Chinnock C. Virtual reality in surgery and medicine. *Hosp Technol Ser* 1994; 13 (18): 1-48
- Kuwayama H, Iimuro M, Kitazumi Y, Luk G. Virtual endoscopy: current perspectives. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 100-5
- Wood BJ, Razavi P. Virtual endoscopy: a promising new technology. *Am Fam Physician* 2002 Jul 1; 66 (1): 107-12

## 7.0 TRATTAMENTO

### **Trattamento endoscopico**

- 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. [Journal Article] *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 580-5
- Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Brit J Surg* 2002; 89: 1096-102
- Williams CB, Saunders BP, Talbot IC. Endoscopic management of polypoid early colon cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1047-51

### **Trattamento chirurgico**

- Ballantyne GH, Reigel MM, Wolff BG, Ilstrup DM. Oophorectomy and colon cancer. Impact on survival. *Ann Surg* 1985; 202 (2): 209-14
- Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage after curative anterior resection results higher prevalence of local. *Brit J Surg* 2003; 90: 1261-1266
- Bozzetti F. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Brit J Surg* 1996; 83 (6): 781-5
- Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg* 2001; 234 (5): 590-606
- Corder AP, Karanjia ND, Williams JD, Heald RJ. Flush aortic tie versus selective preservation of the ascending colic artery in low anterior resection for rectal carcinoma. *Brit J Surg* 1992; 79 (7): 680-2
- Cutait R, Lesser ML, Enker WE. Prophylactic oophorectomy in surgery for large bowel-cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26 (1): 6-11
- Enker WE, Pilipshen SJ, Heilweil ML, Stearns MW Jr, Janov AJ, Hertz RE, Sternberg SS. En bloc pelvic lymphadenectomy and

sphincter preservation the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203 (4): 426-33

- Glass RE, Ritchie JK, Thompson HR, Mann CV. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Brit J Surg* 1985; 72 (8): 599-601
- Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (2): 179-89
- Grinnels RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 120: 1031-6
- Hiotis Sp, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, Wagman R, Saltz LB, Wong WD. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (2): 131-5
- Hojo k, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32 (2): 128-33
- 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
- Kapiteijn E, van de Velde CJH. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; 995-1007
- Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS, Dinwoodie W, Karl RC, Marcet J. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2002; 234 (3): 352-82
- Kockerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W. Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 161 (1): 324-9
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pico JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2224-2229.

- Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (8): 1064-71.
- Meterissian S, Skibber J, Rich T, Roubein L, Ajani J, Clearly K, Ota DM. Patterns of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1994; 1 (2): 111-6.
- Moreira LF, Hizuta a, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Brit J Surg* 1994; 81 (2): 293-6
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D, Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. National Cancer Institute Expert Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (8): 583-96.
- Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh , Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10): 801-6.
- Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, Nathanson DR, Guillem JG, Enker WE, Cohen AM, Wong WD. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236 (4): 522-29.
- Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 1984; 200 (6): 729-33
- Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235 (4): 458-63
- Quah HM, Jayne Dg, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Brit J Surg* 2002; 89 (12): 1551-6
- Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196 (5): 722-728

- Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook J, Beart R Jr, North Central Cancer Treatment Group. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3895-902
- Surtees P, Ritchie JK, Philips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Brit J Surg* 1990; 77 (6): 618-21
- Tytherleigh MG, McC.Mortensen NJ; Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Brit J Surg.* 2003; 90 (8): 922-933
- Weeks JC, Nelson H, Gerber S., Sargent D, Schroeder G; Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287 (3): 321-8
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-3743

### **Trattamento radiante**

- Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag P.M, Pene F. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Brit J Surg* 1997; 84: 352-357
- Baslev IB, et al. Postoperative radioterapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22-28
- Bentzen S.M, Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg P.S, Hanberg Sorensen F, Bone J, Jacobsen N.O, Sell A, Overgaard J, Bertelsen K, ed al. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Brit J Cancer* 1992; 65: 102-7
- Bosset JF, Magnin V, Maigon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of a phase in trial. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2000; 46: 323-327



- Cedemark B, Johansson H, Rutqvist L.E, Wilking N, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2269-2275
- Cionini L. Randomized study of preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Italian Cooperative Study. *In press*
- Dahl O., Horn A., Morild I., et al. Low dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286-94
- Fisher B., Wolmark N., Rockette H., et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer I* 1988; 80: 21-9
- Gerard A., Buyse M., Nordlinger B., et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614
- GITSG 7175. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72
- Goldberg P.A., Nicholls R.J., Poretr N.H., et al. Long-term results of a randomized trial of short-course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer. Reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1602-1606
- Grann A., Minsky BD., Cohen A.M., et al. Preliminary results of preoperative 5fluorouracil, low dose leucovorin and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522
- Gunderson L.L., Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlations and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292
- Kapiteijn E., Corrie M., Nagtegaal ID, Putter H., et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for resectable rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 638-646.
- Krook JE., Moertel CG., Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205-1214

- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996; 348: 1610-1614
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996; 348: 1605-1610
- Minsky B.D., Mies C., Recht A., et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61: 1408-1416
- Minsky B.D, Cohen A.M, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, Low-Dose Leucovorin, and Radiation Therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295
- Nagtegaal ID, Van de Velde CJH, Van de Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-1734
- Navarro M., Perez F., Cotor E.M., et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Preliminary results (Abst). *Proc Ann Meet ASCO, 2000; 19: A313*
- Rich T.A., Skibber J.A., Buchholz D.J., et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1025-1029
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423-430
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- Treurniet Donker A.D., Van Putten W.L., Wereldsma J.C., et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands. *Cancer* 1991; 67: 2042-28
- Tveit K.M., 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. *Brit J Surg* 1997; 84: 1130-1135
- 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

- Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer I* 2000; 92: 338-396

## **Trattamento medico**

### *Terapia adiuvante*

- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63
- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44
- Mamounas E, Wieand H, Wolmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55
- Marsoni S. Efficacy of adjuvant Fluorouracil and leucovorin in stage B2 colon cancer. *Sem Oncol* 2001; 28 (suppl 1): 14-9
- Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon cancer: A final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6
- NIH consensus conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246-50
- 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: 1588-96
- Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S et al. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidine as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 78-86
- Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7
- Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-

modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-87

- Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP 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: 3553-9

#### *Malattia avanzata*

- Advanced colorectal Meta-Analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 896-903
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2000; 321: 531-5
- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8
- De Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
- 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: 2938-47.
- 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: 1041-7
- 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: 136-47
- Glimelius B, Hoffman K, Graf W et al. Cost effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann. Oncol* 1995; 6: 267-74

- Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracile plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
- Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracile compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
- Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1994; 12: 960-9
- Nordic Gastrointestinal tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-11
- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12
- Saltz LB, Cox JV, Bland C et al. Irinotecan plus fluorouracile and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14
- Scheitauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Brit Med J* 1993; 306: 752-5
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracile plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4093-6
- Weirman B, Shah A, Fields A et al. Systemic infusion versus bolus chemotherapy with 5-fluorouracil in measurable metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 1992; 15: 518-23

### **Aspetti particolari di trattamento**

#### *Metastasi epatiche*

- Bismuth H et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520

- Fong Y et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321
- Fong Y et al. Liver resection for colorectal cancer metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-949
- Giacchetti S et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669
- Kemeny N et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048
- Lorenz M et al. Randomized, multicenter trial of Fluorouracile plus leucovorin administrated either via hepatica artery or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administrated via hepatica arterial infusion in patients with nonresectable liver metastase from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 243-254
- Nordlinger B et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastase: 143 cases. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1491-1496.
- Solbiati L et al. Percutaneous US-guided RF tissue ablation of liver metastases: long-term follow-up. *Radiology* 1997; 202: 195-203

## **8.0 CARCINOMA EPIDERMIOIDE DELL'ANO**

- Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54 (1): 114-25
- Cantril ST, Green JP, Schall GL, et al. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (9): 1271-8
- Cummings BJ. The role of radiation therapy with 5-Fluorouracil in anal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7 (4): 306-312
- Flam M, John M, Pajak TF, 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 (9): 2527-39
- Sischy B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and mar-

ginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11 (9): 1587-93

- Zucali R, Doci R, Bombelli L. Combined chemotherapy-radiotherapy of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19 (5): 1221-3

## **9.0 FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO CON INTENTI CURATIVI**

- Audisio RA, Setti Carraro P, Andreoni B, Tiberio G. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost benefit analysis. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 349-357
- Moertel CG et al: An evaluation of the CEA test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943-947
- Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J* 2002, 324:813.
- Vernava AM, Longo WE, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of Members of the ASCRS. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 573-583

## **11.0 DIREZIONI FUTURE**

### **Nuovi farmaci e nuove terapie**

- Blanke CD et al. A phase II trial of Celecoxib ©, Irinotecan (I) and 5-Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LCV) in patients (pts) with unresectable or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abs 505).
- Dalerba P, Maccalli C, Casati C, Castelli C, and Parmiani G: Immunology and immunotherapy of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2003; 46: 33-57.
- Huang SM et al. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investig New Drugs* 2000; 17:259-269
- Hurwitz H.: Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 abs 3646

- Marshall JL, Hoyer RJ, Toomey MA, Faraguna K, Chang P, Richmond E, Pedicano JE, Gehan E, Peck RA, Arlen P, Tsang KY, and Schlom J: Phase I study in advanced cancer patients of a diversified prime- and -boost vaccination protocol using recombinant vaccinia and recombinant nonreplicating avipox virus to elicit anti-carcinoembryonic antigen immune response. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3964-3973
- Moller P, Momburg F, Koretz K, Moldenhauer G, Herfarth C, Otto HF, Hammerling GJ, and Schlag P: Influence of major histocompatibility complex class I and II antigens on survival in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 729-736
- Morse MA, Nair S, Fernandez-Casal M, Deng Y, St Peter M, Williams R, Hobeika A, Mosca P, Clay T, Cumming I, Fisher E, Clavien P, Proia AD, Niedzwiecki D, Caron D, and Lyerly HK: Preoperative mobilization of circulating dendritic cells by Flt3 ligand administration to patients with metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3883-3893
- Nagorsen D, Keilholz U, Rivoltini L, Schmittel A, Letsch A, Asemussen AM, Berger G, Buhr H-J, Thiel E, and Scheibenbogen C: Natural T-cell response against MHC class I epitopes of epithelial cell adhesion molecule, her-2/neu, and carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 4850-4854
- Pervin S, Chakraborty M, Bhattacharya-Chatterjee M, Zeytin H, Foon K, and Chatterjee SK: Induction of antitumor immunity by an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1997; 57: 728-734
- Petty JK, He K, Corless CL, Vetto JT, and Weinberg AD: Survival in human colorectal cancer correlates with expression of the T-cell costimulatory molecule OX-40 (CD134). *Am J Surg* 2002; 183: 512-18
- 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 expresses the epidermal growth factor receptor (EGFr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 536
- Saeterdal I, BJORHEIM J, LISLERUD K, GJERTSEN MK, BUKHOLM IK, OLSEN OC, NESLAND JM, ERIKSEN JA, MOLLER M, LINDBLOM A, and GAUDERNAK G: Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13255-13260
- Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbitux™) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer(CRC)



that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 504.

- Scanlan MJ, Welt S, Gordon CM, Chen Y-T, Gure AO, Stockert E, Jungbluth AA, Ritter G, Jager D, Jager E, Knuth A, and Old LJ: Cancer-related serological recognition of human colon cancer: Identification of potential diagnostic and immunotherapeutic targets. *Cancer Res* 2002; 62: 4041-47
- Schoffski P, Lutz MP, Folprecht G, et al. Cetuximab (C225) plus irinotecan (CPT-11) plus infusional 5FU-folinic acid (FA) is safe and active in metastatic colorectal cancer (MCRC), that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 633
- Sheehan KM et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999; 282: 1254-57
- Somers VA, Brandwijk RJ, Joosten B, Moerkerk PT, Arends J-W, Menheere P, Pieterse WO, Claessen A, Scheper RJ, Hoogenboom HR, and Hufton SE. A panel of candidate tumor antigens in colorectal cancer revealed by the serological selection of a phage displayed cDNA expression library. *J Immunol* 2002; 169: 2772-2780
- Van der Burg S, de Cock K, Menon AG, Franken KLMC, Palmén M, Redeker A, Drijfhout JW, Kuppen PJK, van de Velde CJH, Erdile L, Tollenaar RAEM, Melif CJM, and Offringa R. Long lasting p53-specific T cell memory responses in the absence of anti-p53 antibodies in patients with resected primary colorectal cancer. *Eur J Immunol* 2001; 31: 146-155
- Vermorken JB, Claessen AME, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S, Scheper RJ, Meijer CJLM, Bloemena E, Ransom JH, Hanna MG Jr, Pinedo HM. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 345-350
- Von Meheren M, Arlen P, Gulley J, Rogatko A, Cooper HS, Meropol NJ, Alpaugh RK, Davey M, Mc Laughlin S, Beard MT, Tsang KY, Schlom J, and Weiner LM. The influence of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and prior chemotherapy on the immunological response to a vaccine (ALVAC-CEA b7.1) in patients with metastatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1181-1191

### **Trattamento delle metastasi epatiche non resecabili**

- Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK. Current status of isolated

hepatic perfusion with or without tumor necrosis factor for the treatment of unresectable cancers confined to liver. *Oncologist* 2000; 5 (5): 416-24. *Review*

- Alexander HR Jr, Libutti SK, Bartlett DL, Pingpank JF, Kranda K, Helsabeck C, Beresnev T. Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy. *Cancer* 2002 Aug 15; 95 (4): 730-6
- Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery*. 2001 Feb; 129 (2): 176-87

### **Peritonectomy**

- Cavaliere F, Di Filippo F., Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S and Cavaliere R. Peritonectomy and Hyperthermic Antitubercular Perfusion in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 486-491.
- Sugarbaker PH. Observation concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting in ordered pathophysiology. In: Peritoneal carcinomatosis: principles and management. *Boston, Kluwer Academic Publishers* 1996: 79-100.
- Sugarbaker PH, Jablonski K. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124-32
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61

### **Imaging**

- Adson M, Von Heerden J et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 647-651
- de Baère T. Traitements percutanés des tumeurs hépatique. *Encycl Med Chir, Radiodiagnostic – Appareil digestif*, 33-665-A-15, 2001, 8p.
- Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (9): 683-93. *Review*
- Lardinois D, Weder W, Hany TF; Kamel EM et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography and

computed tomography. *Engl J Med* 2003; 348: 2500-2507

- Nordlinger B, Guiget M et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262
- Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (10): 1419-37

### **Biologia Molecolare**

- Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1219-1227
- Boyle P. Faecal occult blood testing (FOBT) as screening for colorectal cancer: the current controversy. *Ann Oncol*. 2002; 13: 16-18
- Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastr Hep*. 2003; 1: 377-383.
- Chan TA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 166-74
- Decensi A, Costa A. Recent advances in cancer chemoprevention, with emphasis on breast and colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 694-709
- Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer I* 2001; 93: 858-865
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61: 759-767
- 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 I* 2003; 95: 72-3
- Friis S, Sorensen HT, McLaughlin JK et al. A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin. *Brit J Cancer* 2003; 88: 684-688.
- Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 11-21

- Hasegawa K, Ichikawa W, Fujita T et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA in human colorectal adenomas. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1469-1474
- Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86: 2551-2563
- Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-1968
- Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 2002; 123: 862-76
- Johnson PJ, Lo YM. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. *Clin Chem*. 2002; 48: 1186-93
- Jones MK, Wang H, Peskar BM et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanism and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5: 1418-1423
- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996; 87: 159-70
- Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 44-55
- Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, Yue CT, Yang KC, Nakamura Y. Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. *Oncogene*. 2002; 21: 4120-8
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 919-932
- Rahme E, Barkun N, Toubouti Y et al. The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence. *Gastroenterology* 2003; 125: 404-412
- 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
- Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 1996; 222: 179-188
- Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102-105

- Smalley WE, DuBois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 1-20
- Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J, Garner RC, Steele RJ, Wolf CR. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *P Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9433-8
- Sozzi G, Conte D, Mariani L, Lo Vullo S, Roz L, Lombardo C, Pietrotti MA, Tavecchio L. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res.* 2001; 61: 4675-8
- Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 346: 311-320
- Tsujii M, Kawano S, Tsujii S et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716
- Waddel WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83-87





