



Percorsi diagnostici  
terapeutici e assistenziali  
Tumori del colon-retto

**Elenco gruppi di lavoro per definizione PDTA della neoplasia del colon-retto**  
**Coordinatore Prof. Alfredo Falcone**

Segreteria scientifica

<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica professionale</b>
Roberto Moretto	Oncologia
Marco Maria Germani	Oncologia

**Collaboratori**

<b>Nominativo</b>	<b>Qualifica professionale</b>
Gianluca Masi	Oncologia
Chiara Cremolini	Oncologia
Carlotta Antoniotti	Oncologia
Deniele Rossini	Oncologia
Federica Marmorino	Oncologia
Luca Morelli	Chirurgia
Piero Bucciatti	Chirurgia
Aldo Sainato	Radioterapia
Gabriella Fontanini	Anatomia patologica
Lorenzo Marcucci	Oncologia
Francesco Volpini	Radiologia
Rita Bagnoli	Radioterapia
Angiolo Tagliagambe	Radioterapia
Francesco Di Marzo	Chirurgia
Andrea Cavazzana	Anatomia patologica
Maria Raffaella Ambrosio	Anatomia patologica
Federico Posteraro	Fisioterapia
Cristina Laddaga	Fisioterapia
Lorenzo Antonuzzo	Oncologia
Antonella Galardi	Radioterapia
Luca Messerini	Anatomia patologica
Andrea Coratti	Chirurgia
Fabio Ciani	Chirurgia
Antonio Taddei	Chirurgia
Samantha Di Donato	Oncologia

Nominativo	Qualifica professionale
Angela S. Ribecco	Oncologia
Sandro Giannessi	Chirurgia
Marco Scatizzi	Chirurgia
Massimo A. Spediacci	Radioterapia
Loretta Presenti	Anatomia patologica
Francesca Fusco	Radiologia
Roberto Petrioli	Oncologia
Tommaso Carfagno	Radioterapia
Stefano Lazzi	Anatomia patologica
Salvatore F. Carbone	Radiologia
Franco Roviello	Chirurgia
Maria A. Mencarelli	Genetica medica
Assunta Basile	Psicooncologia
Mario Marini	Gastroenterologia
Barbara Paolini	Dietetica
Barbara Martinelli	Dietetica
Alessandra Renieri	Genetica medica
Caterina Lo Rizzo	Genetica medica
Elisabetta Pelo	Genetica medica
Benedetta Toschi	Genetica medica
Caterina Congregati	Genetica medica
Francesca Mari	Genetica medica
Andrea Bufalari	Chirurgia
Marco De Prizio	Chirurgia
Michele Sisani	Oncologia
Pietro Gennari	Radioterapia
Maria Astorino	Oncologia
Francesco Di Clemente	Oncologia
Chiara Minacci	Anatomia patologica
Annalisa Magnolfi	Radiologia
Marco Algeri	Radiologia

Nominativo	Qualifica professionale
Rita Lo Scalzo	Radiologia
Adele Caldarella	Epidemiologia
Paola Mantellini	Gastroenterologia
Emanuele Marciano	Endoscopia
Giovanna Masala	Epidemiologia

# Indice

1.1.	Epidemiologia	6
1.2.	Screening	8
	Follow-up endoscopico degli adenomi metacroni	9
	Soggetti con rischio aumentato di cancro coloretale	11
1.2.1.	Bibliografia	13
1.3.	Diagnosi	15
	Indicazione alla biopsia endoscopica	15
	Tecnica di rimozione endoscopica delle lesioni	15
	Adenoma Cancerizzato	16
1.3.1.	Bibliografia	17
1.4.	Stadiazione clinica	18
	Tumori del colon	18
	Tumori del retto	18
1.5.	Discussione Multidisciplinare	18
1.5.1.	Bibliografia	18
1.6.	Terapia chirurgica	21
	Tumore del colon e del retto intra-peritoneale	21
	Tumori del retto extraperitoneale	21
	Parametri prognostici e criteri per la stadiazione patologica	22
1.6.1.	Bibliografia	23
1.7.	Terapia adiuvante e neoadiuvante	24
	Tumori del colon e retto intraperitoneale	24
1.7.1.	Bibliografia	25
	Tumori del retto extraperitoneale	27
	Chemioterapia di induzione e consolidamento ( <i>total neoadjuvant therapy</i> )	28
1.7.2.	Bibliografia	29
1.8.	Recidiva locale del tumore del retto	32
1.8.1.	Bibliografia	32
1.9.	Terapia della malattia metastatica	33
	Terapia della malattia metastatica resecabile o potenzialmente resecabile	33
1.9.1.	Bibliografia	35
	Terapia della malattia metastatica inoperabile	37
1.9.2.	Bibliografia	40
1.10.	Follow-up	46
1.10.1.	Bibliografia	47

## 1.1. Epidemiologia

In Toscana il tumore del colon-retto è il terzo più frequente fra gli uomini ed il secondo fra le donne.

Secondo i dati del Registro Tumori della Regione Toscana nel periodo 2013-2015 sono stati diagnosticati ogni anno in media 3100 nuovi casi di tumore del colon-retto, pari al 12% del totale di tutte le diagnosi tumorali.

		Regione Toscana		AV Centro		AV Nord Ovest		AV Sud Est	
		Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Tutte le età	Tutti i tumori	13137	12203	5585	5204	4537	4311	3015	2688
	<b>Colon retto</b>	<b>1673</b>	<b>1426</b>	705	618	574	499	395	309
0-49 anni	Tutti i tumori	1001	1872	424	816	370	658	207	399
	<b>Colon retto</b>	<b>58</b>	<b>77</b>	23	32	22	27	13	18
50-69 anni	Tutti i tumori	4686	4343	2007	1865	1617	1522	1062	955
	<b>Colon retto</b>	<b>555</b>	<b>428</b>	236	198	196	145	123	85
70+ anni	Tutti i tumori	7450	5988	3154	2523	2551	2131	1746	1334
	<b>Colon retto</b>	<b>1060</b>	<b>922</b>	445	388	356	327	259	206

**Tab. 1:** Tumore del colon-retto e tutti i tumori (esclusi carcinomi cutanei) per Area Vasta, sesso e fasce di età, Toscana 2013

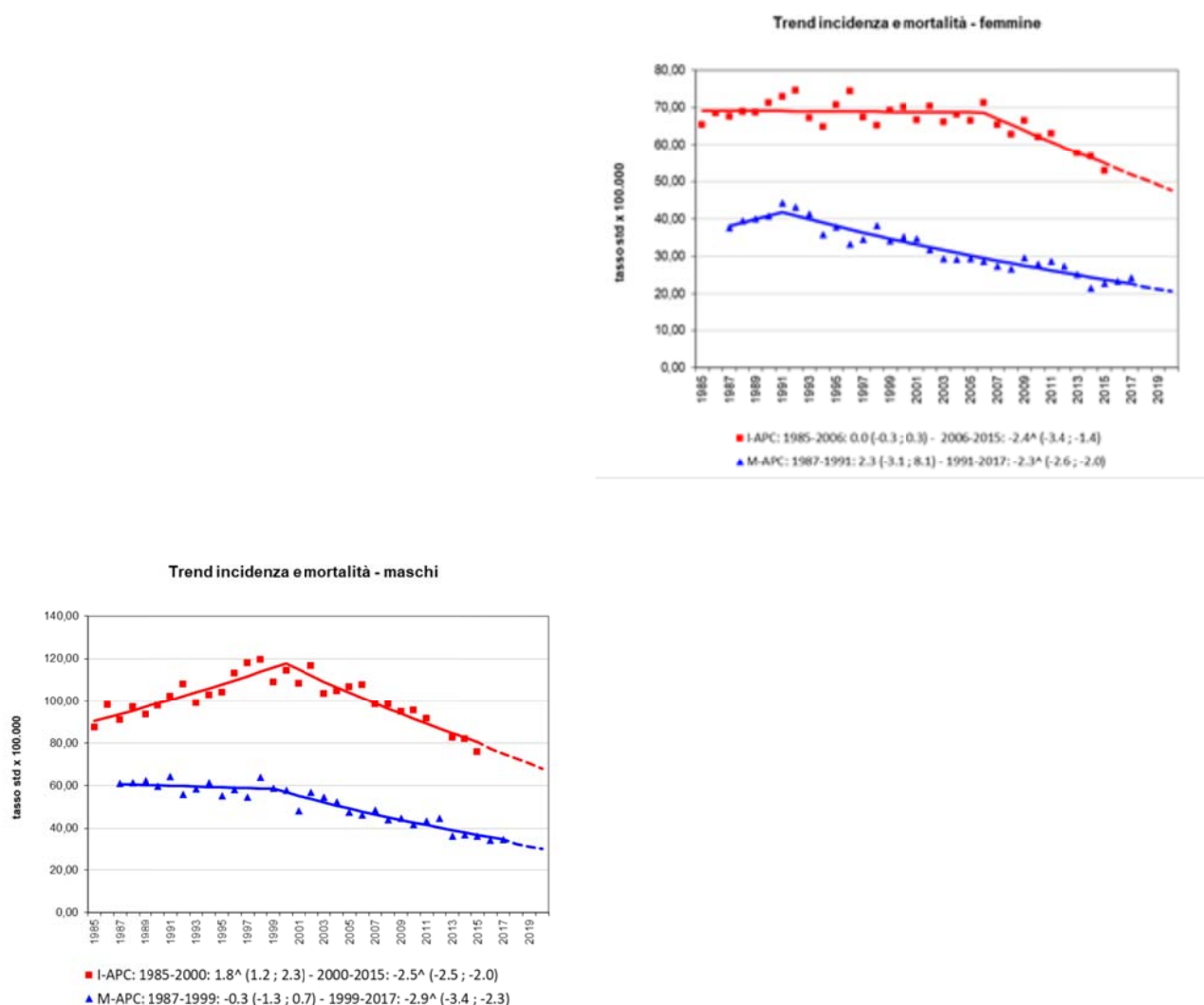
Gran parte delle nuove diagnosi di tumore del colon-retto in Toscana riguardano uomini e donne in età 50-69 (12% e 10% di tutte le diagnosi tumorali in questa fascia di età, rispettivamente) e  $\geq 70$  anni (14% e 16% del totale).

UOMINI				
	0-49	50-69	70+	TOT
1°	melanoma (14%)	prostata (20%)	prostata (17%)	prostata (17%)
2°	testicolo (10%)	polmone (14%)	polmone (17%)	polmone (15%)
3°	tiroide (9%)	<b>Colon-retto (12%)</b>	<b>Colon-retto (14%)</b>	<b>Colon-retto (13%)</b>

DONNE				
	0-49	50-69	70+	TOT
1°	mammella (38%)	mammella (34%)	mammella (21%)	mammella (28%)
2°	tiroide (16%)	<b>Colon-retto (10%)</b>	<b>Colon-retto (16%)</b>	<b>Colon-retto (12%)</b>
3°	melanoma (10%)	polmone (8%)	polmone (8%)	polmone (7%)

**Tab. 2:** Primi tre tumori per frequenza e fasce di età, Toscana 2013-2015

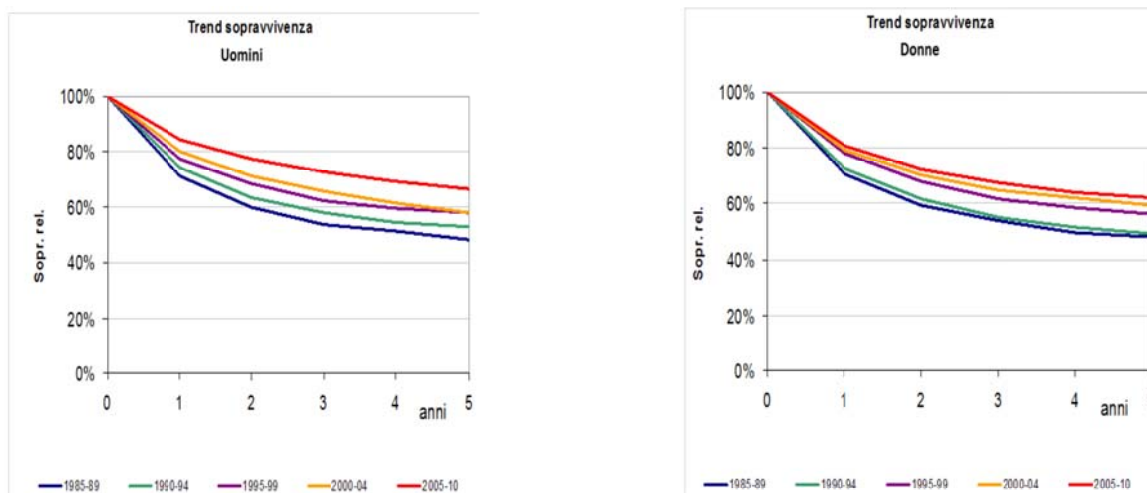
Come si evince dalla figura 1, l'incidenza del tumore del colon-retto ha mostrato una notevole diminuzione sia negli uomini, a partire dagli inizi degli anni 2000, che, ad alcuni anni di distanza, nelle donne. Nel 2016 in Toscana sono stati osservati 1233 decessi per tumore del colon-retto (dati ISTAT, "I numeri del cancro 2019"), con un trend di mortalità in riduzione.



**Fig. 1:** Incidenza e mortalità tumore del colon-retto, Firenze e Prato 1985-2015. Tassi standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013). APC: *annual percent change*.

Le stime di incidenza indicano che per il 2020 sono attesi circa 3300 nuovi casi di tumore del colonretto. Nello stesso periodo, per quanto riguarda la prevalenza, si stima che siano presenti circa 31.000 persone che hanno affrontato, in un momento della loro vita, una diagnosi di tumore del colonretto.

La sopravvivenza relativa a 5 anni si attesta attorno al 70% e ha evidenziato nel corso del tempo un miglioramento, in particolare negli uomini. Questi dati sono esemplificati in figura 2.



**Fig. 2:** Tumore del colon-retto, Firenze e Prato 1985-2010. Sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi.

Nella nostra Regione, nelle aree già oggetto di screening di popolazione a metà degli anni 80 si è osservata una riduzione percentuale annua del tasso di mortalità aggiustato per età del 2,7%. In uno studio che ha confrontato coorti di soggetti screenati rispetto a soggetti non screenati si è osservata anche una riduzione di incidenza complessiva del 22%.

## 1.2. Screening

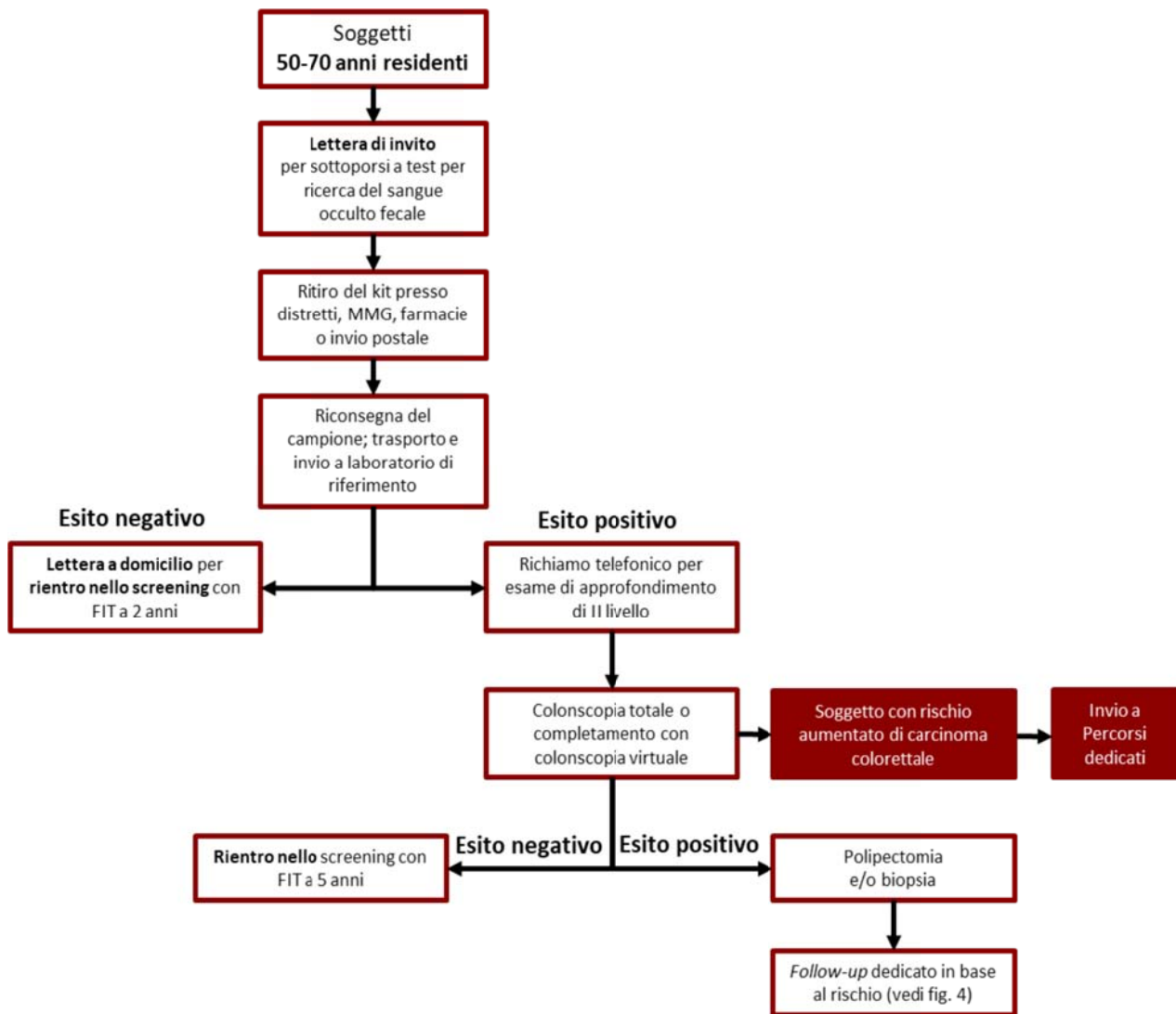
Lo screening del tumore del colon-retto mediante ricerca del sangue occulto fecale ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la mortalità per questa neoplasia.

Attualmente, i programmi di screening per il carcinoma coloretale che utilizzano il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) sono stati implementati (o sono in fase di implementazione) in molti paesi europei. I FOBT di tipo immunochimico (FIT), secondo le Linee Guida europee per lo *screening* del cancro coloretale, sono raccomandati come test di primo livello nell'ambito di una strategia in due fasi in cui un FIT positivo precede la valutazione diagnostica mediante colonscopia.

In Toscana, nel 2000, il governo regionale ha impegnato le Aziende Sanitarie Locali ad attivare programmi di screening con FIT. L'estensione effettiva dello screening è cresciuta progressivamente di anno in anno, raggiungendo il 100% della copertura nel 2015.

Il protocollo di screening è rivolto a tutti gli assistiti (residenti e domiciliati) di età compresa fra i 50 e i 70 anni della Regione Toscana. I cittadini residenti vengono invitati ogni due anni per lettera ad eseguire un FIT. Le persone assistite domiciliate nel territorio possono effettuare il test su presentazione spontanea. Se il FIT è negativo, l'assistito riceve una lettera a casa. Trascorsi due anni dall'esame, riceverà un nuovo invito per partecipare al programma. Se il FIT è positivo, l'assistito viene contattato telefonicamente per sottoporsi a una colonscopia ottica. La colonografia TC (detta anche colonscopia virtuale) non si sostituisce alla colonscopia ottica nel percorso diagnostico, ma può trovare indicazione come completamento di una colonscopia ottica incompleta. La figura 3 riassume l'algoritmo del protocollo di *screening*.





**Fig. 3:** Algoritmo screening del tumore coloretale.

### **Follow-up endoscopico degli adenomi metacroni**

Nei pazienti con diagnosi di adenoma (dopo asportazione endoscopica completa del polipo e conferma istologica della diagnosi), è necessario programmare un *follow-up* endoscopico. È raccomandato che il *follow-up* endoscopico sia effettuato con chiamata attiva da parte del servizio di *screening*.

Il recente aggiornamento delle Linee Guida ESGE individua due gruppi di pazienti:

- a basso rischio: pazienti sottoposti ad asportazione di 1-4 adenomi < 10 mm con displasia di basso grado, indipendentemente dalla componente villosa, oppure qualsiasi polipo serrato non displastico < 10 mm. Per questo gruppo si consiglia il protocollo di *screening* con FIT-Hb) dopo 5 anni se la colonscopia indice è classificabile come clean colon;
- ad alto rischio: pazienti sottoposti ad asportazione di un adenoma  $\geq 10$  mm o con displasia di alto grado; almeno 5 adenomi < 10 mm; qualsiasi polipo serrato displastico o  $\geq 10$  mm. Per questa categoria è raccomandata una prima colonscopia dopo tre anni e, se negativa, una seconda colonscopia dopo cinque anni. Se ancora negativa, il paziente rientrerà nel programma di screening con FIT-Hb. Se ancora negativa, il paziente rientrerà nel programma di screening con FIT-Hb. Se nel corso della endoscopia di controllo a 3 o a 5 anni venissero riscontrati uno o più polipi meritevoli di *follow-up* endoscopico, ovvero ancora appartenenti a questa classe di rischio, può essere ripetuta una nuova colonscopia a tre anni;

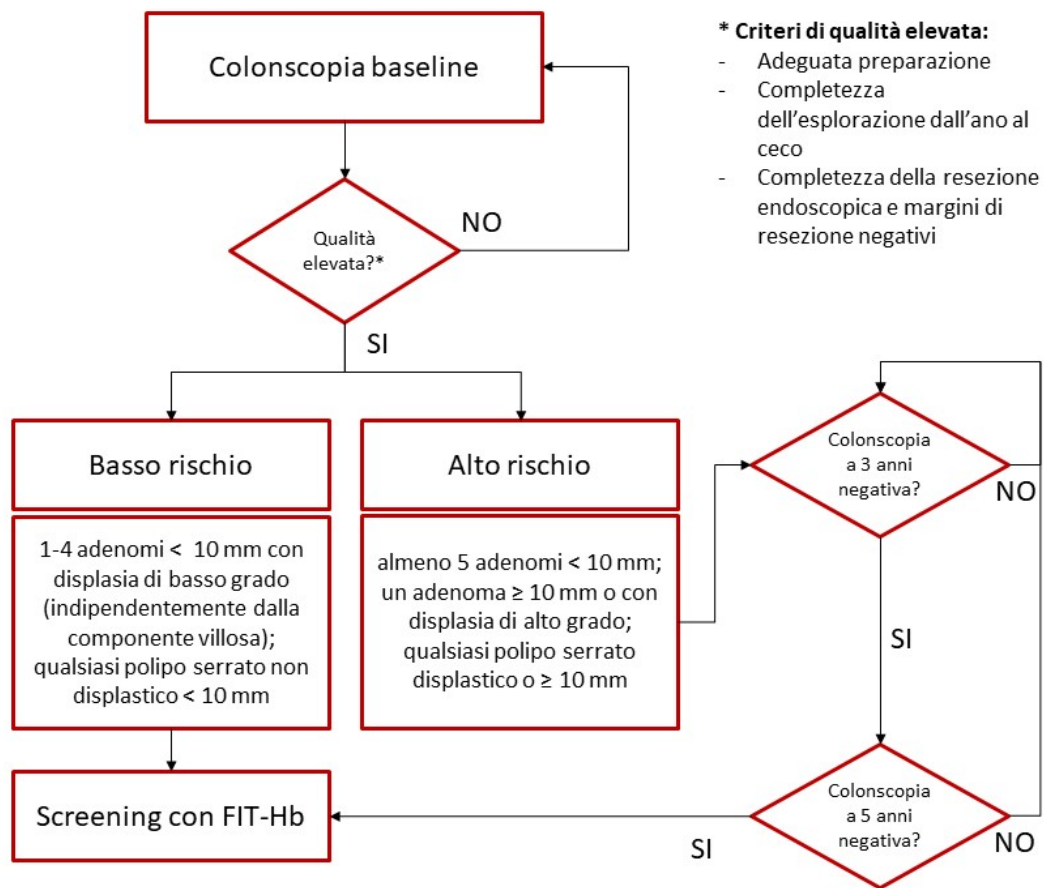
Queste raccomandazioni, sintetizzate nella figura 4, si applicano ai soli pazienti sottoposti a colonscopia di qualità elevata, che risponde tre principi fondamentali:

- adeguata preparazione;
- completezza dell'esplorazione dall'ano al ceco;
- completezza della resezione endoscopica, appurata dalla negatività dei margini di resezione

In assenza di uno di questi criteri di qualità, viene raccomandata la ripetizione della colonscopia entro l'anno in caso di preparazione inadeguata, o precocemente in caso di resezione endoscopica o esplorazione colica incompleta, a prescindere dalla classe di rischio del paziente.

Dalle evidenze disponibili in letteratura comprese anche rilevazioni sul territorio nazionale, relative alla appropriatezza degli intervalli di sorveglianza nei soggetti con adenomi identificati allo screening, è fortemente raccomandato che il *follow-up* degli adenomi metacroni possa essere gestito, con richiamo attivo, all'interno del programma di screening e dei servizi endoscopici di riferimento.

Premesse le indicazioni poste dalle linee guida ESGE, è possibile valutare per singoli casi quali ad esempio non adeguato clean colon, situazioni anatomiche particolari oppure aumentato rischio per forme eredo-familiari, dietro discussione con il paziente, l'opportunità di un *follow-up* endoscopico più intensivo.



**Fig.4:** *Follow-up* endoscopico degli adenomi in base alla classe di rischio, in accordo con le linee guida ESGE

## **Soggetti con rischio aumentato di carcinoma coloretale**

Nella popolazione generale il rischio per tumore del colon-retto è circa del 6% ed è sostanzialmente correlato all'età (rischio generico). Vi sono però soggetti per i quali il rischio appare aumentato rispetto a quello della popolazione generale e che necessitano quindi di programmi di sorveglianza personalizzati. Si stima che circa il 3-5% dei tumori del colon sia su base ereditaria e un 10%-15% di casi sia familiare.

Il riconoscimento dei soggetti a rischio aumentato avviene tramite una stretta collaborazione tra tutti gli specialisti coinvolti all'interno del PDTA e/o i MMG, che possono indirizzare il paziente a consulenza genetica

La possibilità di una forma ereditaria, e il conseguente invio in consulenza genetica, va considerata in presenza di alcune caratteristiche, quali:

- storia familiare: presenza nello stesso ramo della famiglia (materno o paterno) di due o più casi riferiti di neoplasie del colon o ad esso associate in forme ereditarie note (neoplasia dell'endometrio; neoplasia ovarica; neoplasia gastrica; neoplasia del tenue; neoplasia epato-biliare e neoplasia delle vie urinarie)
- storia oncologica familiare negativa e storia personale di neoplasia del colon insorto prima dei 50 anni d'età o con caratteristiche istologiche evocative di forme ereditarie prima dei 60 anni: istotipo mucinoso, abbondanza di linfociti intratumorali, instabilità dei microsatelliti (MSI-H e MSI-L); assente espressione immunoistochimica delle proteine MMR (MLH1; MSH2; MSH6 e PMS2).
- storia oncologica familiare negativa e storia personale di neoplasie multiple, di cui una intestinale, o storia personale di tumore del colon associata a polipi intestinali (polipi adenomatosi in numero superiore a 10, oppure 1 o più polipi di istotipo amartomatoso o giovanile).

In occasione della consulenza genetica, il medico genetista effettuerà un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e verificherà, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Se sussistono i criteri per il sospetto di una specifica condizione di predisposizione oncologica geneticamente determinata, verrà richiesta l'indagine genetica specifica previa compilazione di consenso informato. L'algoritmo è descritto in figura 5.

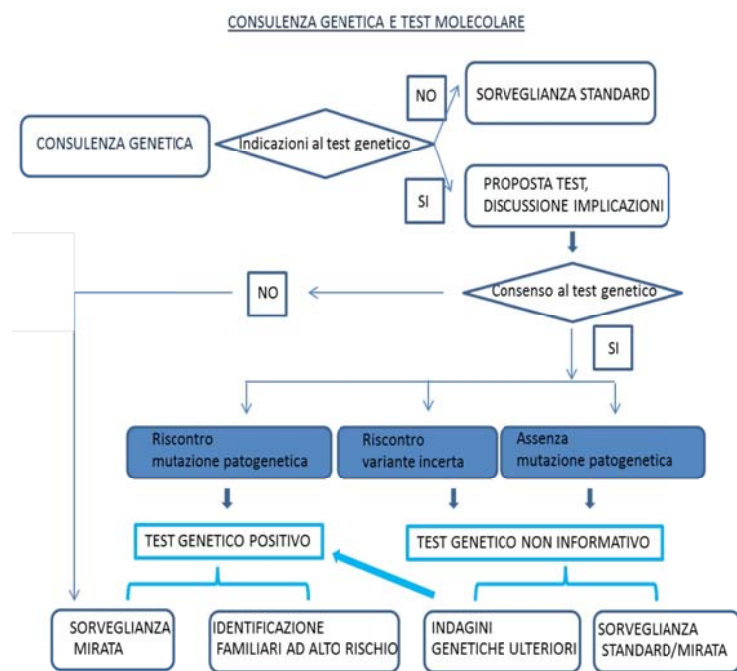
In particolare:

- sindrome di Lynch (geni implicati *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e più raramente *EPCAM*), che si ritiene sia responsabile del 2-3% dei casi di neoplasie del colon;
- poliposi adenomatosa familiare (FAP) associata a mutazioni del gene *APC*, responsabile di circa l'1% dei tumori del colon;
- poliposi adenomatosa familiare attenuata (AFAP) associata a mutazioni del gene *MUTYH*;
- Sindrome di Li-Fraumeni: gene *TP53*;
- Sindromi con poliposi amartomatosa del colon: Sindrome Peutz-Jeghers (causata da mutazioni del gene *STK11*); Sindrome di Cowden (causata da mutazioni del gene *PTEN*) e poliposi giovanile del colon (causata da mutazioni dei geni *SMADA4* and *BMPRIA*);
- Sindrome da predisposizione al tumore della mammella/ovaio (associata a mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*);
- Sindrome del tumore ereditario gastrico diffuso: associata a mutazioni del gene *CDH1*.

Le mutazioni nei geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* e *APC* conferiscono un alto rischio di tumore del colon nel corso della vita e un rischio aggiuntivo per altre possibili neoplasie associate. In questi casi il tumore del colon rappresenta la manifestazione principale della predisposizione oncologica. Al contrario, mutazioni negli altri geni di predisposizione sopraelencati conferiscono un alto rischio per neoplasie diverse dal colon e un rischio inferiore per tumore del colon, ovvero in questi casi il tumore del colon può essere presente come manifestazione ma non rappresenta la patologia oncologica tipica della condizione ereditaria.

E' auspicabile l'uso futuro di pannelli di geni specifici per tumore del colon, nei quali siano presenti e possano essere contemporaneamente analizzati nello stesso paziente i geni maggiormente coinvolti nelle condizioni di predisposizione oncologica in cui il tumore del colon è una delle possibili manifestazioni, anche per le sovrapposizioni fenotipiche che spesso non sono ovvie nelle famiglie in esame.

Una volta concluso il percorso di consulenza genetica, il medico genetista, in base ai dati a sua disposizione, indirizzerà il paziente verso strategie di sorveglianza specifiche per il rischio ereditario individuato e proporrà il coinvolgimento dei familiari a rischio.



**Fig. 5** Flow-chart per indicazione a test genetico nei soggetti a rischio aumentato di cancro colorettale.

### 1.2.1. Bibliografia

- Hewitson P et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD001216
- Halloran SP et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Endoscopy 2012, 10, 0032-1309791
- Zorzi M et al., 2016. Appropriateness of endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. Gut 2016; 65: 1822–1828
- Ventura L et al., The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. Dig Liver Dis. 2014; 46:82
- SNLG – Regioni: Linee guida di prevenzione oncologica – Percorsi organizzativi e diagnostici. 2015
- Rossi PG et al., Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. Am J Gastroenterol 2015 110:1359
- Autori vari. I programmi di screening della regione Toscana: relazione annuale. Presentazione dati 2016. Disponibile all'indirizzo [http://www.ispo.toscana.it/crrpo\\_rapporti\\_annuali](http://www.ispo.toscana.it/crrpo_rapporti_annuali)
- Hassan et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. Endoscopy 2020; 52(08): 687-700
- Kaltenbach et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointest Endosc. 2020 Mar;91(3):486-519
- Johns LE & Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992-3003
- Butterworth AS et al. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006; 42:216-27
- Vasen HF et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. Fam Cancer 2010; 9:109-15
- Zorzi M et al. Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes. Epidemiol Prev. 2007 Nov-Dec;31(6 Suppl 1): 6-56

### 1.3. Diagnosi

#### Indicazione alla biopsia endoscopica

Il *gold standard* per la diagnosi del carcinoma coloretale è la colonscopia. Può essere indicata come esame di secondo livello nel corso del programma di *screening*, in prima battuta nei pazienti sintomatici, o per presentazione spontanea. Seguirà una biopsia endoscopica in caso di riscontro di uno dei seguenti reperti:

- lesioni estese francamente invasive, ovvero lesioni vegetanti, ulcero-vegetanti o ulcerate di consistenza dura, sanguinanti spontaneamente o al contatto, con irregolarità della mucosa o pattern diffuso tipo Kudo IV all'osservazione in magnificazione;
- lesioni diminutive (< 5 mm) di aspetto benigno, rimuovibili completamente con la biopsia en bloc;

Se le lesioni sono valutate asportabili endoscopicamente, preferire la polipectomia immediata. La biopsia preliminare è infatti controproducente se la rimozione viene programmata in tempi successivi: la fibrosi sottomucosa indotta dalla biopsia può rendere difficile o impossibile la rimozione completa del polipo.

#### Tecnica di rimozione endoscopica delle lesioni

Per quanto possibile, bisogna cercare di asportare i polipi *en-bloc*, per consentire un accurato esame istologico.

Il polipo asportato dovrebbe essere sempre fissato su supporto rigido (piastrina di sughero, carta assorbente, supporto di acetato di cellulosa) per permetterne il corretto orientamento.

Quando asportato con tecnica *piecemeal*, i frammenti recuperati dovrebbero essere orientati su supporto rigido, con la ricostruzione della struttura del polipo.

Se il polipo è di grandi dimensioni e l'*expertise* locale non è elevata, considerare l'invio presso un centro di III livello per l'effettuazione della mucosectomia endoscopica (EMR). La dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) - praticata in pochi centri in Italia ed Europa - è da riservare ai centri di riferimento con elevato grado di expertise specifica.

La rimozione del polipo con le comuni tecniche di polipectomia o mucosectomia endoscopica non deve essere effettuata se il segno del *lifting* (elevazione della neoformazione sul piano sottomucoso con l'iniezione di fluidi) è negativo.

La sede della polipectomia di un polipo sessile > 1 cm o di qualsiasi dimensione e forma ma con caratteristiche endoscopiche sfavorevoli (aree depresse, non granular pattern, pit pattern tipo Kudo IV o superficie di sezione di aspetto irregolare) deve essere sempre tatuata con inchiostro di china o con particelle di carbone colloidale, possibilmente con tecnica *sandwich*, ovvero iniezione di soluzione salina ipertonica e di colorante nel pomfo sottomucoso così ottenuto.

È necessario in ogni caso disporre dei dispositivi necessari in caso di complicanze immediate (dispositivi emostatici iniettivi e meccanici).

È auspicabile la diffusione della CO<sub>2</sub> come gas per l'insufflazione del colon in corso di mucosectomie o dissezioni endoscopiche sottomucose di difficoltà elevata.

Le manovre endoscopiche operative maggiori devono essere effettuate presso centri che garantiscano la disponibilità H24 della propria struttura per la riammissione dell'utente e il trattamento di eventuali complicanze o eventi avversi.

Nei casi endoscopicamente sospetti (lesione > 20 mm, dura o ulcerata) al momento della polipectomia marcare la sede del polipo con tatuaggio con inchiostro di china. Prima di procedere a polipectomia deve sempre essere eseguita una colonscopia.

Considerare in casi selezionati per sede della lesione e /o comorbidità la possibilità eseguire resezione con tecnica *full thickness*.

### **Adenoma Cancerizzato**

Viene così definito un adenoma nel cui contesto è documentata istologicamente l'inequivocabile invasione della sottomucosa da parte di cellule di adenocarcinoma intestinale. L'adenoma cancerizzato presenta un rischio di evoluzione sfavorevole (recidiva locale, metastasi linfonodali o a distanza) variabile fra lo 0 e il 35%, condizionato dalla valutazione dei seguenti parametri, che devono essere sempre riportati nel referto istologico:

- distanza dal margine di resezione (positivo o <1 mm vs ≥1 mm e/o comprese nella banda di diatermocoagulazione);
- invasione linfovaskolare (presente vs assente), distinguendo eventualmente, con l'ausilio di marker immunoistochimici, tra invasione linfatica ed invasione vascolare ematica;
- grado di differenziazione (G1-2 vs G3-4);
- *tumor budding* [in via di validazione] (assente o basso grado vs presente o alto grado);
- grado di infiltrazione della sottomucosa secondo Kikuchi [in caso di polipo sessile] (sm1 vs sm2 o sm3 o Haggitt [in caso di polipo peduncolato] (1 e 2 vs 3 e 4).

È importante far rivalutare il caso da un secondo operatore all'interno dello stesso servizio di anatomia patologica e riportarlo nel referto istopatologico.

La presenza di anche uno solo dei parametri sopramenzionati indica un elevato rischio di coinvolgimento linfonodale e costituisce indicazione al trattamento chirurgico, previa stadiazione radiologica. In caso di assenza di tutti i fattori di rischio è indicato solo il *follow-up* endoscopico.

Se, dopo una diagnosi di adenoma cancerizzato con parametri prognostici sfavorevoli, nella successiva resezione chirurgica con linfadenectomia non si riscontrasse residuo neoplastico, dopo esaustivo campionamento dell'area relativa alla pregressa polipectomia (tatuaggio, repere), la stadiazione va effettuata facendo riferimento alla diagnosi precedente (pT1).

### **Indicatori**

- Rapporto fra il numero di pazienti con refertazione della biopsia/polipectomia endoscopica entro 10 giorni lavorativi e numero totale di diagnosi di adenocarcinoma su polipo (≤ 90 vs > 90%)



### 1.3.1. Bibliografia

- Lanza G et al. Colorectal tumors the histology report. Dig Liv Dis 2011 suppl 4: s 344-355.
- Quirke P et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: European recommendations. Virchows Arch. 2011 Jan;458(1):1-19
- Kaminski MF et al. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval cancer. NEJM 2010; 362:1795-803
- ASGE Technology Committee: Technology Status Evaluation Report. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. Gastrointestinal Endoscopy 2008; Vol 68, N°1:11-18
- Rembacken B et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012; 44:957-968
- Pohl H et al. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy - Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. Gastroenterology 2013 Jan;144(1):74-80
- Ueno H et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004 Aug;127(2):385-94.
- Schmidt et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. Gut, 2018; 67(7):1280-1289

## 1.4. Stadiazione clinica

### Tumori del colon

Per una corretta stadiazione dei tumori del colon è indispensabile effettuare i seguenti esami:

- colonscopia totale (in caso di impossibilità ad eseguire la procedura occorre effettuare un RX clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale);
- TC torace-addome-pelvi con mdc;
- determinazione del CEA.

Scintigrafia ossea, PET con FDG e RM non sono accertamenti da impiegare routinariamente nella pratica clinica, ma rispondono a precise raccomandazioni come esami di secondo livello:

- la RM epatica con mdc epato-specifico dovrebbe essere considerata nei pazienti con metastasi epatiche resecabili o potenzialmente resecabili;
- La PET con FDG può essere considerata nei pazienti con lesioni metastatiche resecabili o potenzialmente resecabili.

### Tumori del retto

Nei tumori rettali la stadiazione locale (T, N, rapporti con il peritoneo e organi sfinteriali) condiziona l'approccio terapeutico iniziale, per cui oltre alle indagini di stadiazione sopracitate è indispensabile eseguire:

- RM pelvica con mdc;
- eco-endoscopia transrettale consigliata negli stadi iniziali cT1-2 e nei tumori del retto basso, in particolare nell'ottica di un approccio chirurgico conservativo (esame complementare alla RM pelvica).

### Indicatori

- Rapporto fra pazienti sottoposti a RM preoperatoria e numero totale di pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del retto ( $\leq 95$  s  $> 95\%$ );
- Esecuzione RM epatica con mdc epato-specifico al momento della diagnosi nei pazienti con metastasi epatiche resecate

## 1.5. Discussione Multidisciplinare

È fortemente consigliato discutere le decisioni diagnostico-stadiative e soprattutto terapeutiche per ogni singolo paziente con tumore coloretale all'interno di un gruppo multidisciplinare.

In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nel percorso terapeutico dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze sono disponibili.

Per gli aspetti nutrizionali si precisa che nei pazienti con sospetto neoplastico o neoplasia confermata candidabile a trattamento è consigliato screeninig di valutazione del rischio nutrizionale tramite MUST (Malnutritional Universal Screening Tool). Qualora si evidenzi un rischio medio-alto, può essere richiesta consulenza nutrizionale in presenza di:

- malnutrizione moderata-severa: calo ponderale  $> 10\%$  in 6 mesi;

- rischio di malnutrizione: alimentazione orale stimata o presunta inadeguata per un periodo > 7 giorni

al fine di impostare la più opportuna terapia nutrizionale: dieta di consistenza modificata, *counseling* nutrizionale, integrazione orale, nutrizione enterale (tramite SNG o PEG in funzione del tipo di trattamento previsto e della durata presunta del supporto nutrizionale).

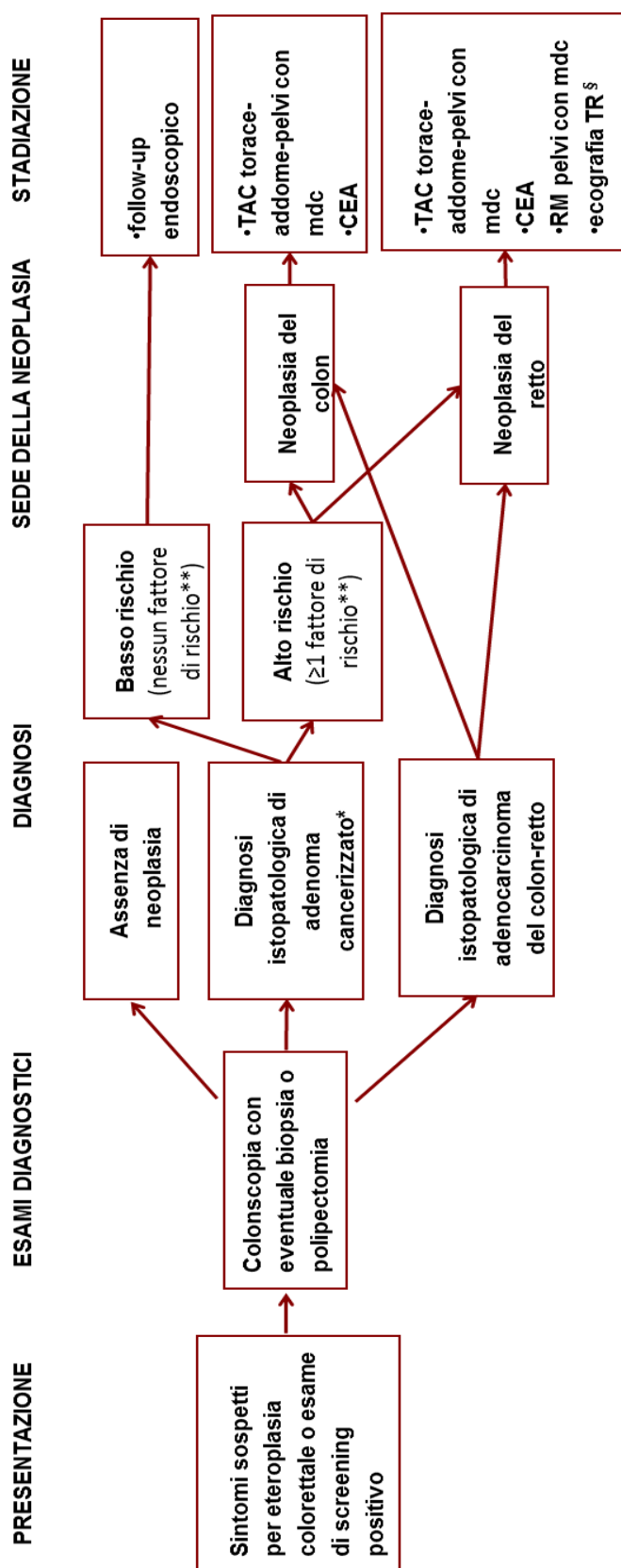
## Indicatori

- Rapporto fra numero di pazienti stadiati con TC torace-addome, RM pelvi, eco TR e pazienti con diagnosi di tumore rettale localmente avanzati valutati in discussione multidisciplinare ( $\leq 80$  vs  $> 80\%$ );
- Rapporto fra numero di referti GOM pre-trattamento e biopsie totali positive per adenocarcinoma ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ ).

### 1.5.1. Bibliografia

- Shah S et al. Decision-making in Colorectal Cancer Tumor Board meetings: results of a prospective observational assessment. *Surg Endosc.* 2014 Oct;28(10):2783-8
- Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy.* 2015 Apr;119(4):464-74
- Betets-Tan et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018 Apr; 28(4): 1465-1475
- Arends J, Baracos V et al. Review ESPEN expert group recommendations for action against cancer related malnutrition. *Clinical Nutrition* 36 (2017) 1187-1196

## DIAGNOSI E STADIAZIONE



\*rivalutare il caso da un secondo operatore all'interno dello stesso servizio di anatomia

<sup>\*\*</sup>fattori di rischio: margine di resezione (positivo o <1mm vs ≥1mm), invasione linfovaskolare (presente vs assente), grado di differenziazione (G1-2 vs G3-4), tumor budding (assente o basso grado vs presente o alto grado), grado di infiltrazione della sottomucosa sec. Kikuchi [in caso di polipo sessile] (sm1 vs sm2 o sm3) o Haggitt [in caso di polipo peduncolato] (1 e 2 vs 3 e 4)

<sup>§</sup> negli stadi iniziali cT1-2 e nei tumori del retto basso (esame complementare alla RM pelvica)

## 1.6 Terapia chirurgica

### **Tumore del colon e del retto intra-peritoneale**

Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici della lesione. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine. La dissezione linfonodale regionale deve essere effettuata fino all'origine del peduncolo vascolare primario. La chirurgia laparoscopica è una valida e preferibile alternativa alla chirurgia *open*.

### **Tumori del retto extraperitoneale**

La tecnica chirurgica standard (resezione anteriore del retto o amputazione addomino-perineale) prevede l'asportazione del retto e di tutto il mesoretto secondo la tecnica *Total Mesorectal Excision* (TME), seguita eventualmente da confezionamento di ileostomia di protezione. In caso di lesioni del retto basso è accettabile un margine libero di 1 cm.

È possibile sostituire la TME con la *Transanal Endoscopic Microsurgery* (TEM) o la *Trans Anal Minimally Invasive Surgery* (TAMIS) in presenza di un tumore con tutte le seguenti caratteristiche cliniche:

- Diametro della lesione inferiore ai 3 cm;
- Lesione occupante meno di 1/3 della circonferenza del viscere;
- Distanza dal margine anale inferiore a 8-10 cm (lesione tecnicamente asportabile per via trans-ale);
- Margine macroscopicamente libero di almeno 3 mm;
- cT1, N0 alle indagini preoperatorie.

L'escissione locale con TEM può essere considerata sufficiente se all'esame istopatologico si confermano tutte le seguenti caratteristiche:

- Livello di invasione limitato: pT1 Sm1;
- Grading basso G1-2;
- Assenza di invasione linfovaskolare e perineurale;
- Margine di resezione indenne ( $\geq 1$  mm di margine laterale e profondo libero);
- Resezione *en bloc*
- *Budding* tumorale assente o di basso grado (fattore in corso di validazione).

In assenza di anche una sola di queste caratteristiche anatomo-patologiche post-TEM il paziente dovrà essere sottoposto a TME.

## **Parametri prognostici e criteri per la stadiazione patologica**

- Istotipo tumorale (WHO 2019);
- livello d'infiltrazione della parete (pT) con particolare attenzione alla distinzione tra tonaca sierosa e tessuto adiposo peicolico/perirettale non peritonealizzato nei segmenti non rivestiti o parzialmente rivestiti da peritoneo;
- grado di differenziazione del tumore secondo WHO 2019 [basso (G1-2) vs alto (G3-4)];
- budding tumorale, valutato secondo i criteri di Ueno et al., 2004 (presente vs assente), Ueno et al., 2002 (alto vs basso grado) (vedi ref.);
- caratteristiche suggestive di MSI (facoltativo): infiltrato linfocitario intratumorale (assente/lieve, moderato, marcato); infiltrato linfocitario peri-tumorale Crohn-like (assente/lieve, moderato, marcato).
- valutazione dei linfonodi: il numero totale di linfonodi e quello dei linfonodi positivi deve essere sempre riportato precisando la ratio tra linfonodi infiltrati e numero totale di linfonodi. Nei casi con < 12 linfonodi asportati, l'anatomopatologo deve procedere ad ulteriori prelievi e specificare nel referto che è stato eseguito un campionamento esteso per la ricerca dei linfonodi (generalmente un numero di inclusioni pari alla lunghezza in cm del segmento asportato). Nelle resezioni non radicali o nei pazienti trattati con radio/chemioterapia preoperatoria il numero di linfonodi individuati può essere basso in seguito al trattamento. Altri fattori che possono influenzare il numero dei linfonodi isolati sono età, sesso, obesità, livello d'infiltrazione nella parete, grado di differenziazione, sede. I casi con linfonodi negativi devono essere considerati N0 indipendentemente dal numero totale dei linfonodi repertati;
- noduli tumorali extralinfonodali: la presenza di depositi tumorali satelliti nel tessuto adiposo sottosieroso, in pazienti con linfonodi negativi (N0) deve essere riportata, indicando il numero di "depositi tumorali extranodali", il diametro massimo del deposito di maggiore dimensioni, l'eventuale associazione a tessuto linfatico extra-nodale, tessuto nervoso, tessuto vascolare, e assegnando la categoria N1c;
- invasione perineurale;
- invasione linfovaskolare, eventualmente con l'ausilio di markers immunoistochimici, distinguendo fra invasione linfatica e vascolare, quest'ultima di differenziare tra intramuraria ed extramuraria (WHO 2019);
- valutazione margini prossimale, distale e radiale;
- nei pazienti con tumore del retto valutare il margine radiale per i tratti non rivestiti da sierosa misurando la distanza tra il punto di massima infiltrazione neoplastica ed il piano di resezione chirurgica del tessuto connettivo-adiposo (mesoretto), considerando come positivo o infiltrato se la distanza fra tumore e margine di resezione è uguale o inferiore a 1 mm;
- nei pazienti con tumore del retto, valutazione macroscopica dell'escissione del mesoretto: incompleta, parzialmente completa, completa, (Grado 1, 2, 3 di Quirke);
- grado di regressione tumorale dopo radioterapia (TRG tumor regression grade). Si suggerisce di utilizzare il sistema Dvorak. TRG 0: assenza di regressione, TRG 1: regressione/fibrosi < 25% della neoplasia residua, TRG 2: regressione/ fibrosi 26-50% della neoplasia residua, TRG 3: regressione/ fibrosi > 50% della neoplasia residua, TRG 4: regressione completa. È possibile

utilizzare il sistema di Mandard (speculare rispetto a quello di Dvorak) specificando il sistema di valutazione del TRG. Una valida alternativa è il sistema AJCC, che includendo quattro categorie soltanto può ridurre la variabilità interosservatore [0 (risposta completa, assenza di cellule neoplastiche vitali); 1 (risposta quasi completa, cellule neoplastiche isolate o rari e piccoli gruppi di cellule neoplastiche); 2 (risposta parziale, residuo neoplastico evidente); 3 (assenza di risposta, assenza di alterazioni regressive ed esteso residuo neoplastico) (Ryan et al, 2005).

- Stadiazione TNM con l'inserimento del prefisso y in caso di trattamento neo-adiuvante
- R, residuo tumorale; di particolare importanza nei segmenti non peritonealizzati o non completamente peritonealizzati nei quali il massimo livello di infiltrazione della parete può essere rappresentato dal pT3; pertanto, in caso di estensione della neoplasia a tutto spessore nella parete con coinvolgimento del margine circonfenziale (CRM), occorre specificare R1 (interessamento microscopico) o R2 (interessamento macroscopico) del CRM.
- *status* dei microsatelliti/sistema del *mismatch repair*: deve essere valutato in tutti i pazienti con tumore coloretale come *screening* della sindrome di Lynch. Tale valutazione, di competenza del patologo, ha implicazioni prognostiche e predittive di efficacia della terapia adiuvante, in particolare nello stadio II.
- Nella valutazione immunoistochimica della instabilità microsatellitare occorre specificare se la espressione delle quattro proteine (MLH1, PMS2, MLH2, MSH6) sia mantenuta (positività nucleare forte simile a quella del controllo interno in  $\geq 10\%$  delle cellule neoplastiche); persa (assenza di positività nucleare in tutte le cellule neoplastiche con positività del controllo interno); indeterminata (intensità di positività nelle cellule neoplastiche inferiore a quella del controllo interno o positività forte in  $< 10\%$  delle cellule neoplastiche). In caso di positività indeterminata di tutte e quattro le proteine si consiglia di ripetere la valutazione su un'altra inclusione per escludere la possibilità di errori in fase pre-analitica. In relazione al risultato ottenuto, si consiglia di riportare nella diagnosi un commento circa lo stato di instabilità microsatellitare (*proficient MMR*, *deficient MMR*) (Fassan et al., 2020).
- Nei retti sottoposti a terapia neo-adiuvante, la stessa terapia può indurre perdita della espressione della proteina MSH6 che non riflette, però, una sottostante MSI. Pertanto, qualora si ottenga tale risultato sul campione operatorio, è consigliabile ripetere la valutazione della MSI sulla biopsia precedente la terapia se il materiale è sufficiente e rappresentativo (Bao et al. 2010).

## Indicatori

- Rapporto fra numero di interventi eseguiti entro 30 giorni dalla decisione dell'intervento chirurgico/inserimento in lista d'attesa e numero totale di interventi effettuati [retto extraperitoneale escluso] ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ );
- Rapporto fra numero di interventi con refertazione istopatologica definitiva entro 30 giorni e numero totale degli interventi effettuati ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ );
- Rapporto fra numero di interventi con almeno 12 linfonodi asportati e numero totale di interventi effettuati per carcinoma colon o retto intraperitoneale ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ );
- Rapporto fra numero di interventi chirurgia mini-invasiva e numero totale degli interventi effettuati ( $\leq 70$  vs  $> 70\%$  nel colon;  $\leq 60$  vs  $> 60\%$  nel retto);

- Rapporto fra numero di pazienti operati discussi in ambito multidisciplinare preoperatorio e numero totale dei pazienti sottoposti a chirurgia [escluse le urgenze] ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ );
- Rapporto fra numero di pazienti sottoposti a chirurgia sul retto con intento radicale e con margini liberi (R0) dopo l'intervento e numero totale di pazienti sottoposti a chirurgia sul retto con intento curativo [escluse le urgenze] ( $\leq 95$  vs  $> 95\%$ );
- Rapporto fra numero di pazienti sottoposti a TME con intento radicale e mesoretto intatto e numero totale di pazienti sottoposti a TME con intento radicale [escluse le urgenze] ( $\leq 95$  vs  $> 95\%$ ).

### 1.6.1. Bibliografia

- Le Voyer TE et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
- The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 13;350(20):2050-9.
- Nash GM et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr;52(4):577-82.
- Lee L et al. Quality of local excision for rectal neoplasms using transanal endoscopic microsurgery versus transanal minimally invasive surgery: a multi-institutional matched analysis. *Dis. Colon Rectum.* 2017;60(9): 928–935.
- Bonjer HJ et al. COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1324-32.
- Dienstmann et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1023-1031.
- Ueno et al. Tumor Budding as an Index to Identify High-Risk Patients with Stage II Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(5), 568–572.
- Ueno et al. Risk Factors for an Adverse Outcome in Early Invasive Colorectal Carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: 385–394
- Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-146.
- Fassan et al. Current prognostic and predictive biomarkers for gastrointestinal tumors in clinical practice. *PATHOLOGICA* 2020;112:248-259; DOI: 10.32074/1591-951X-158.
- Bao et al., 2010. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* . 2010 Dec;34(12):1798-804.
- WHO Classification of Tumours of Digestive System Tumours. 5th edition. IARC 2019.



## 1.7 Terapia adiuvante e neoadiuvante

### Tumori del colon e retto intraperitoneale

L'indicazione a chemioterapia adiuvante non sussiste nello stadio I, mentre è controversa nello stadio II.

Nei pazienti con tumore coloretale di stadio II è necessario valutare la presenza di eventuali fattori prognostici sfavorevoli, classificabili in maggiori (esordio con perforazione, inadeguato numero di linfonodi esaminati [ $< 12$ ], pT4) e minori (esordio con occlusione, G3-G4, invasione linfatica, vascolare, perineurale, CEA pre-operatorio  $> 5$  ng/ml). Successivamente, questi parametri devono essere interpretati in relazione all'impatto prognostico positivo della presenza di instabilità microsatellitare (MSI High/dMMR) rispetto alla stabilità (MSS/pMMR).

Si precisa che nei pazienti con instabilità microsatellitare la fluoropirimidina in monoterapia (capecitabina *per os* o 5-Fluorouracile + acido folinico [FUFA] in regime infusionale e bolo) non ha dimostrato alcun vantaggio in sopravvivenza rispetto all'osservazione.

Le raccomandazioni sull'*iter* post-operatorio nello stadio II sono pertanto:

- in assenza di fattori di rischio *follow-up*;
- in presenza di un fattore di rischio minore e MSI High/dMMR *follow-up*;
- in presenza di un fattore di rischio minore e MSS/pMMR capecitabina *per os* o FUFA in regime infusionale e bolo per 6 mesi;
- in presenza di un fattore di rischio maggiore o almeno due fattori di rischio minore, chemioterapia di combinazione con oxaliplatino + capecitabina (XELOX) per 3 o 6 mesi, da valutare in base a tolleranza al trattamento, oppure oxaliplatino + FUFA (FOLFOX) per 6 mesi. Nei pazienti con ridotto *performance status* la fluoropirimidina in monoterapia è una valida alternativa se MSS/pMMR. Nei pazienti MSI High/dMMR *unfit* è invece raccomandabile *follow-up* esclusivo.

I pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante.

I regimi di prima scelta negli stadi III sono gli schemi FOLFOX4/mFOLFOX6 e XELOX. Nei pazienti con ridotto *performance status* la fluoropirimidina in monoterapia è una valida alternativa.

I recenti dati di efficacia dello studio IDEA suggeriscono che la durata ottimale del trattamento è:

- nello stadio III a basso rischio (pT1-3, N1), 3 mesi con XELOX o 6 mesi con FOLFOX;
- nello stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2), 6 mesi con XELOX o FOLFOX.

Quando sono scelti i protocolli con 6 mesi di chemioterapia, è raccomandato rivalutare il paziente dopo 3 mesi e, in caso di neurotossicità  $\geq$  G2, sospendere l'oxaliplatino, proseguendo la sola fluoropirimidina in monoterapia fino a 6 mesi complessivi, anche se non esistono dati specifici a riguardo.

Nei pazienti di età superiore a 70 anni non è stato dimostrato un beneficio dall'aggiunta dell'oxaliplatino al FUFA, anche se una sottoanalisi dello studio di fase III 16968 (XELOXA) ha mostrato un miglior *outcome* con XELOX rispetto a FUFA nei pazienti con età  $> 70$  anni.

Il trattamento adiuvante dovrebbe essere iniziato entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

Allo stato delle conoscenze attuali non devono essere impiegati in terapia adiuvante l'irinotecano e/o farmaci biologici al di fuori di studi clinici.

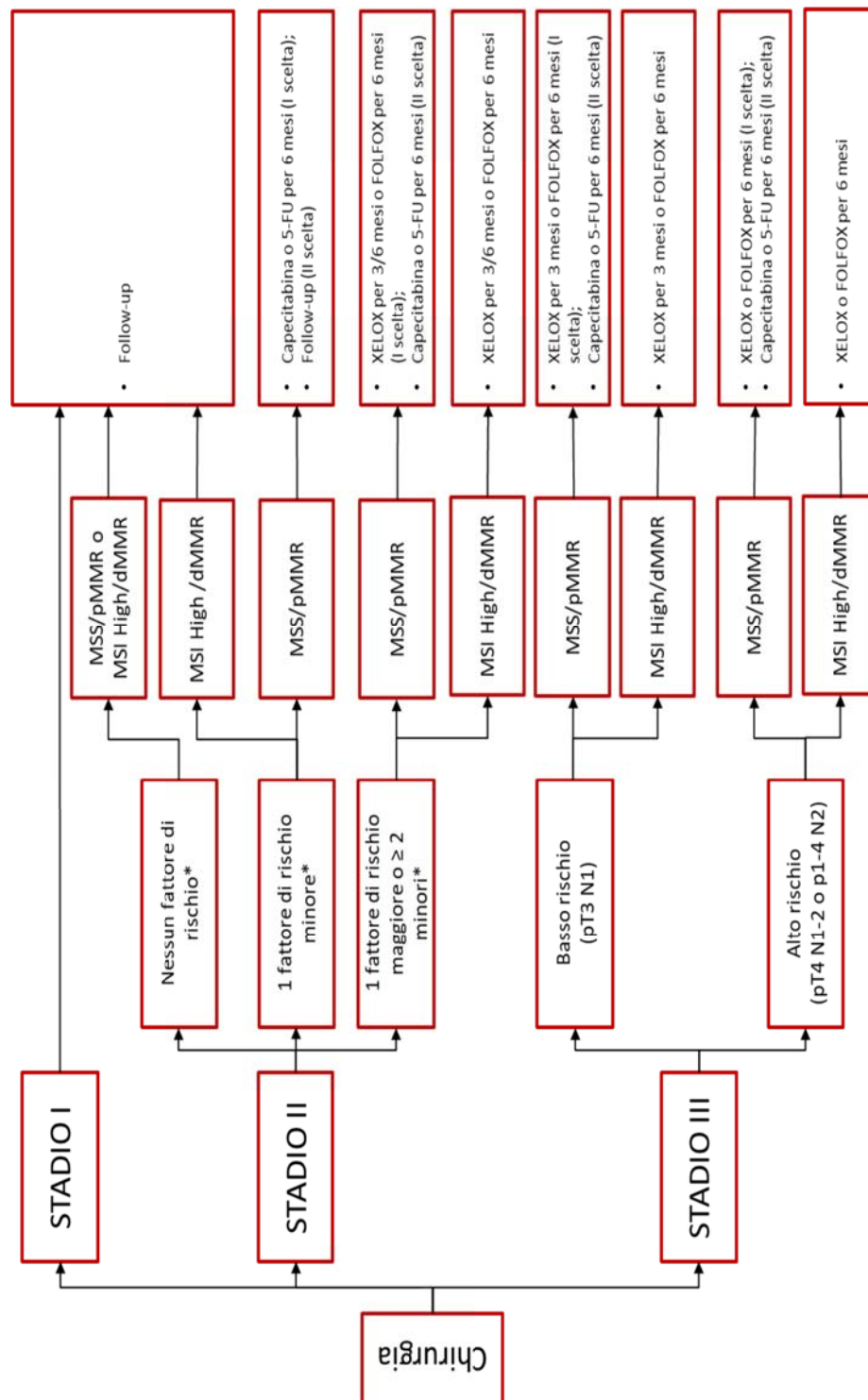
### Indicatori

- Rapporto fra numero di CT iniziate entro 60 giorni dalla chirurgia e numero totale di pazienti che iniziano una CT adiuvante ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ )

#### 1.7.1 Bibliografia

- Tournigand C et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: a subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin fluorouracil and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3353-60
- André T et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109-16
- Haller DG et al. Capecitabine plus Oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1465-1471
- André et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1620-1629.

## TERAPIA ADIUVANTE DEL COLON E DEL RETTO INTRAPERITONEALE



**Fattori di rischio maggiori:** pT4, esordio con perforazione, < 12 linfonodi asportati, CEA pre-operatorio > 5 ng/ml  
**Fattori di rischio minori:** invasione linfatica, invasione vascolare, invasione perineurale, G3-4, esordio con occlusione

## **Tumori del retto extraperitoneale**

### **Trattamento neoadiuvante**

Chemioterapia (CT), radioterapia (RT) e la loro associazione (CT-RT) non sono indicate nello stadio I.

La CT-RT preoperatoria con fluoropirimidine è raccomandata negli stadi localmente avanzati (cT3-4 e/o N+). Il 5-FU infusionale è comparabile al 5-FU bolo in termini di efficacia, ma è gravato da minore tossicità ematologica. La capecitabina può essere utilizzata in sostituzione del 5-FU, avendo dimostrato la non inferiorità in studi clinici randomizzati. La dose di RT somministrata è pari a 45 - 50.4 Gy in frazioni di 1.8 Gy per cinque giorni la settimana.

Valida alternativa alla CT-RT neoadiuvante è la RT *short-course* (SCRT) (25 Gy totali in 5 frazioni giornaliere da 5 Gy), che riduce il rischio di recidiva locale al pari della CT-RT standard, in particolare nei tumori del retto-medio alto. Nei tumori del retto basso l'equivalenza delle due metodiche sul controllo locale di malattia è più controverso, per un incremento numerico (non statisticamente significativo) delle recidive locali con la SCRT rispetto alla CT-RT (13% vs 0%).

La RT preoperatoria richiede la pianificazione 3D del trattamento previa acquisizione TC e successivo planning. Si utilizzano fasci di fotoni di energia superiore o uguale a 6MeV con tecnica 3D CRT (radioterapia conformazionale 3D) a 3 campi (1 posteriore-anteriore e 2 latero-laterali) a paziente prono o in alternativa a 4 campi (2 campi latero-laterali, 1 campo antero-posteriore e 1 campo postero-anteriore) previa definizione dei volumi bersaglio e identificazione degli organi critici) o IMRT (statica o volumetrica). Tra la fine della CT-RT preoperatoria e la chirurgia devono trascorrere fra 6 e 10 settimane. Dopo la RT *short-course*, l'intervallo è di 1 settimana, ma la chirurgia ritardata (4-8 settimane) è una valida alternativa per ottenere un maggior *down-staging*.

In ragione della molteplicità degli specialisti coinvolti, si raccomanda la valutazione multidisciplinare del paziente con carcinoma del retto localmente avanzato.

### **Trattamento adiuvante**

La CT adiuvante con fluoropirimidine è raccomandata per i pazienti con carcinoma del retto dopo chemioradioterapia e chirurgia, perché determina un vantaggio in DFS e OS rispetto al follow-up.

L'impiego di un regime contenente oxaliplatino (XELOX o FOLFOX) è ragionevole nei pazienti che non abbiano risposto alla CT-RT preoperatoria o che pur rispondendo, rimangano ad alto rischio (ypT3-4 o ypN+), perché migliora il controllo di malattia a distanza rispetto alla sola fluoropirimidina. Nei pazienti che ottengono una pCR o un buon *downstaging* si può considerare un trattamento CT adiuvante con solo fluoropirimidine.

I pazienti in stadio II o III che non abbiano ricevuto un trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante secondo un approccio a *sandwich*. In questo schema la fluoropirimidina, associata ad oxaliplatino nei pazienti ad alto rischio, viene seguita da RT contemporanea a capecitabina o 5-FU, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la sua durata. La dose totale consigliata di RT è 45-50.4 Gy con frazionamento giornaliero di 1.8 Gy. Il trattamento viene completato con ulteriori cicli della stessa terapia con fluoropirimidina ± oxaliplatino, per una durata complessiva di sei mesi.

## Chemioterapia di induzione e consolidamento (*total neoadjuvant therapy*)

Vista scarsa *compliance* ad una eventuale CT adiuvante osservata nei pazienti con carcinoma del retto operato, per effetto della quale potrebbe essere perso il beneficio sul controllo di malattia a distanza, diversi studi hanno esplorato l'eventuale beneficio dell'anticipare al *setting* pre-operatorio i regimi di CT somministrati in adiuvante, confrontando questa strategia con la sequenza standard CT-RT → chirurgia ± CT adiuvante.

Pubblicazioni recenti hanno effettivamente dimostrato che sia la chemioterapia di induzione seguita da CT-RT, sia la SCRT seguita da chemioterapia di consolidamento, incrementano la sopravvivenza libera da progressione e le probabilità di *down-staging* e di risposta patologica completa (pCR). Gli svantaggi sono rappresentati da un rischio di *overtreatment* con oxaliplatino in pazienti che dopo la sequenza *standard* non sarebbero stati candidati a una chemioterapia adiuvante di combinazione sulla base del referto istologico definitivo. Alla luce di questi dati, la *total neoadjuvant therapy* può essere considerata una valida alternativa al protocollo standard CT-RT → chirurgia ± CT adiuvante.

Nonostante i dati recentemente pubblicati, l'omissione della chirurgia sul retto (*non operative management*) nei pazienti con risposta clinica completa dopo trattamento neoadjuvante, dimostrata con RM pelvica ed ecoendoscopia, non può essere ancora considerata uno standard. Tuttavia, in caso di rifiuto della chirurgia, dopo aver discusso il caso in sede multidisciplinare e informato pienamente il paziente sui rischi, è raccomandato *follow-up* stretto con esplorazione rettale, ecoendoscopia, RM addome-pelvi con mdc e TC torace nei primi tre anni. Successivamente, in assenza di recidiva di malattia, è possibile riprendere un protocollo standard di *follow-up*, sovrapponibile a quello dei pazienti resecati sul primitivo.

### Indicatori

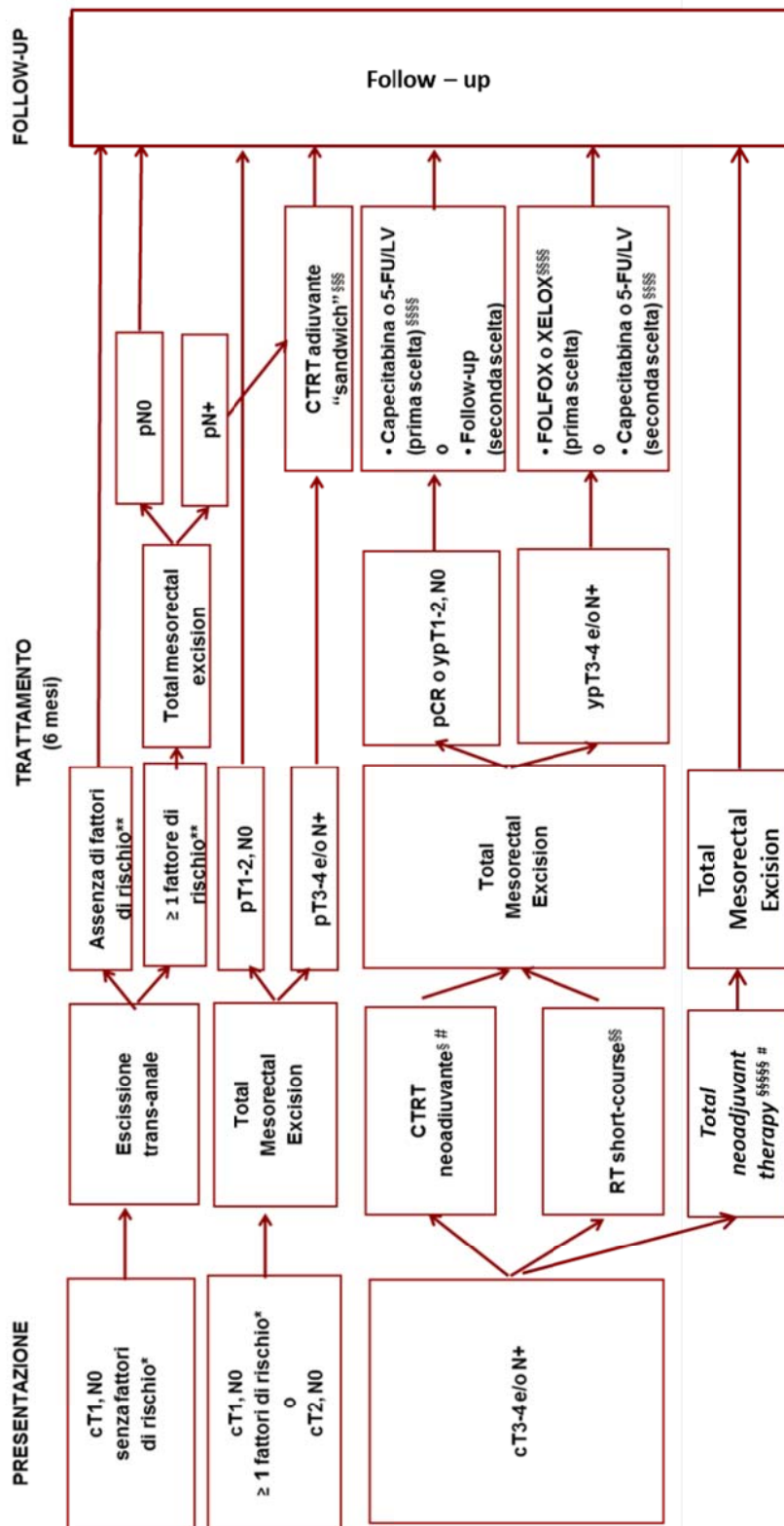
- Rapporto fra numero di pazienti che hanno iniziato CT-RT neoadjuvante entro 30 giorni dalla discussione multidisciplinare e numero totale di CT-RT eseguite per tumore del retto localmente avanzato ( $\leq 90$  vs  $> 90\%$ );
- Rapporto fra numero di pazienti che eseguono CT-RT neoadjuvante e numero totale di pazienti che ricevono RT neoadjuvante e adiuvante per tumore del retto localmente avanzato ( $\leq 80$  vs  $> 80\%$ ).

### 1.7.2 Bibliografia

- Sauer R et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351(17): 1731-40
- Gerard JP et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC9203. J Clin Oncol 2006; 24(28): 4620-5
- Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355(11): 1114-23
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336(14): 980-7
- Allegra CJ et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. J Natl Cancer

- Inst. 2015 Nov; 107(11): djv248Hofheinz RD et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 579-88
- Petersen SH et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cocherane database Syst Rev* 2012; 3: CD004078
  - Johan E et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4. Epub 2017 Feb 10
  - Haoyan W et al. Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 May 25
  - Hong Y et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3111-3123
  - Conroy T et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 4007-4007
  - Fernandez et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2020 Dec 11;S1470-2045(20)30557-X
  - Garcia-Aguilar et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol.* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 4008-4008.
  - Van Der Walk JM M et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545

## TERAPIA NEOADIUVANTE ED ADIUVANTE DEL TUMORE DEL RETTO EXTRAPERITONEALE



\*Diametro <3 cm, occupante < 1/3 del lume, mobile e non fissa ai piani profondi, distanza dal margine anale < 8-10 cm, margine macroscopicamente libero ≥3 mm.

\*\*pT1 Sm1, G1-2, V0 e L0, margine di resezione libero ≥ 1 mm, budding tumorale assente o di basso grado

§ 45 - 50 Gy in frazioni di 1.8 Gy per cinque giorni la settimana associata a fluoropirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile infusionale)

§§ 25 Gy in 5 frazioni giornaliere da 5 Gy (opzione da riservare nei pazienti con tumore del retto medio-alto con infiltrazione del grasso peritoneale che non coinvolga la fascia mesorettale (ad almeno 5 mm) e preservazione sfinteriale non a rischio).

§§§ FOLFOX/XELOX o Cape/5-FULV per 2 mesi → CRTT convenzionale → FOLFOX/XELOX o Cape/5-FULV per 2 mesi

§§§§ FOLFOX/XELOX o Cape/5-FULV per 4 mesi

§§§§§ RT short-course 25 Gy seguita da FOLFOX/XELOX di consolidamento per 4 mesi o FOLFOX/XELOX di induzione per 4 mesi seguito da CRTT 45-50 Gy in frazioni di 1.8 Gy per cinque giorni la settimana associata a fluoropirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile infusionale).

# In caso di risposta clinica completa definita con RM pelvica ed ecoendoscopia e rifiuto alla chirurgia sul primitivo, si raccomanda un follow-up stretto nei primi 3 anni con esplorazione rettale, ecoendoscopia, TC torace e RM addome-pelvi mdc. Successivamente, follow-up standard.

## 1.8. Recidiva locale del tumore del retto

La recidiva locale del tumore del retto è caratterizzata da una ripresa di malattia isolata pelvica e/o nella sede anastomotica, dopo chirurgia con intento curativo del tumore primitivo. Nonostante la recente diffusione dei più corretti principi di chirurgia oncologica e l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti e/o adiuvanti, l'incidenza di recidive locoregionali dopo trattamento radicale si aggira ancora intorno al 10%.

Per definire la recidiva locale deve essere presente almeno 1 dei seguenti criteri maggiori: 1) conferma istologica; 2) malattia palpabile o evidente con progressione clinica; 3) evidenza di infiltrazione ossea; 4) PET positiva associata ad un criterio minore fra 1) progressivo aumento dimensionale di tessuto neoformato evidenziato con TC e RMN; 2) invasione di organi adiacenti; 3) progressivo incremento dei marker tumorali; 4) evidenza di malattia con endoscopia.

La chirurgia radicale (R0) associata a trattamento neoadiuvante o adiuvante rimane la sola possibilità di cura (30/40% sopravvivenza a 5 anni anche con chirurgia di concomitanti metastasi epatiche isolate).

La possibile complessità della chirurgia radicale (cosiddetta chirurgia composita o mutiviscerale) coinvolgente anche le strutture ossee della pelvi, può richiedere l'operato di un *cancer-team* specialistico multidisciplinare che deve attenersi sempre ai principi delle resezioni en bloc.

Controindicazioni assolute alla chirurgia composita sono: 1) condizioni generali del paziente non adeguate; 2) estensione del tumore attraverso il forame ischiatico e/o alle pareti laterali della pelvi; 3) edema degli arti inferiori da ostruzione venosa o linfatica.

Nelle recidive pelviche potenzialmente resecabile di tumori non precedentemente sottoposti a radioterapia o radiochemioterapia neoadiuvante o adiuvante, il trattamento neoadiuvante con 5-FU in infusione continua o capecitabina per 5 settimane concomitante alla RT è generalmente indicato e da preferirsi allo stesso trattamento in adiuvante.

In pazienti sottoposti a precedente RT pelvica, il trattamento radioterapico neoadiuvante sulla recidiva con dosaggi compatibili e con tecnica IMRT/stereotassica può essere praticato con accettabile profilo di tossicità.

La radioterapia intraoperatoria (IORT) con collimatore o la brachiterapia (BCT) sono possibili alternative. Pazienti non operabili o con malattia non resecabile sono trattati con CT con o senza RT o con RFA. Non è indicato un trattamento che comprenda un *debulking* chirurgico con residuo macroscopico di malattia.

### 1.8.1. Bibliografia

- Enríquez-Navascués JM et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. World J Gastroenterol 2011; 17 (13):1674-1684.
- Mirnezami A et al. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer. Dis.Col.Rect.2010; 53(9):1248-5.



## 1.9. Terapia della malattia metastatica

### Terapia della malattia metastatica resecabile o potenzialmente resecabile

La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipendono da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate. Anche in caso di metastasi metacrone è raccomandato un approccio multidisciplinare.

Nei pazienti con tumore del retto (non necessariamente sintomatico) e malattia metastatica resecabile o potenzialmente resecabile deve essere considerato, dopo valutazione multidisciplinare che definisca timing e strategia terapeutica adeguati, un trattamento potenzialmente curativo anche del tumore primitivo che includa una chirurgia radicale, radioterapia e terapia sistemica.

La resezione chirurgica di metastasi del fegato e/o del polmone può essere curativa in pazienti selezionati purché la resezione abbia intento radicale.

La resezione chirurgica di lesioni metastatiche extraepatiche ed extrapolmonari limitate sincrone (ovaio e peritoneo) deve essere considerata in casi selezionati per ottenere una resezione radicale.

Il numero e le dimensioni delle metastasi epatiche, seppur correlati a prognosi più sfavorevole, non devono costituire un giudizio di inoperabilità se l'intervento ha intento radicale.

In pazienti con malattia facilmente resecabile (senza controindicazioni assolute e/o relative, tecniche e/o oncologiche) dovrebbe essere considerato un trattamento chirurgico radicale associato a un trattamento peri-operatorio con FOLFOX/XELOX o una chirurgia d'emblée seguita da trattamento "adiuvante" con FOLFOX/XELOX per sei mesi totali.

In pazienti con malattia resecabile non deve essere utilizzato un trattamento perioperatorio contenente anti-EGFR, perché determina uno svantaggio in sopravvivenza rispetto alla CT perioperatoria standard.

La termoablazione (o altre terapie locoregionali come la radioterapia stereotassica) può essere considerata in casi selezionati, dopo valutazione multidisciplinare.

Nei pazienti con malattia borderline o potenzialmente resecabile la resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere considerata dopo *downsizing* ottenuto con un trattamento chemioterapico.

Il trattamento sistemico di scelta dovrebbe prevedere la combinazione più attiva ed efficace tollerata dal paziente. I regimi di scelta sono:

- nei pazienti con tumore *RAS* e *BRAF* wt e sede del primitivo nel colon sinistro: doppietta + anti-EGFR (prima scelta) o FOLFOXIRI + bevacizumab (seconda scelta);
- nei pazienti con tumore *RAS* e *BRAF* wt e sede del primitivo nel colon destro: FOLFOXIRI + bevacizumab (prima scelta) o doppietta + farmaco biologico (seconda scelta);
- nei pazienti con tumore *RAS* o *BRAF* mutato (indipendente dalla sede del tumore primitivo): FOLFOXIRI + bevacizumab (prima scelta) o doppietta + bevacizumab (seconda scelta);
- Nei pazienti con tumore MSI High/dMMR (indipendentemente dalla sede del tumore primitivo) è possibile richiedere pembrolizumab ad uso compassionevole. Lo *status* MSI High/dMMR dovrebbe essere possibilmente appurato sia con immunoistochimica che con PCR.

Il trattamento va sospeso non appena la malattia venga ritenuta resecabile dopo discussione multidisciplinare. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi chirurgici e di tossicità epatica. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

Se impiegato in associazione alla CT neoadiuvante, il Bevacizumab deve essere sospeso 5-6 settimane prima della chirurgia.

## Indicatori

- Rapporto fra il numero di pazienti valutati in ambito multidisciplinare per trattamenti locali dopo chemioterapia e il numero totale di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico trattanti in prima linea con doppietta/tripletta + biologico ( $\leq 25$  vs  $> 25\%$ );
- Percentuale di RM epatica con mdc epato-specifico al momento della diagnosi nei pazienti con metastasi epatiche resecabili o potenzialmente resecabili;
- Numero di resezioni epatiche per centro [azienda/unità operativa] ( $> 25$ /anno);
- Rapporto fra il numero di pazienti sottoposti a metastasectomia epatica con intento curativo con margini liberi (R0) e numero totale di pazienti sottoposti a metastasectomia epatica con intento curativo ( $\leq 70$  vs  $> 70\%$ )

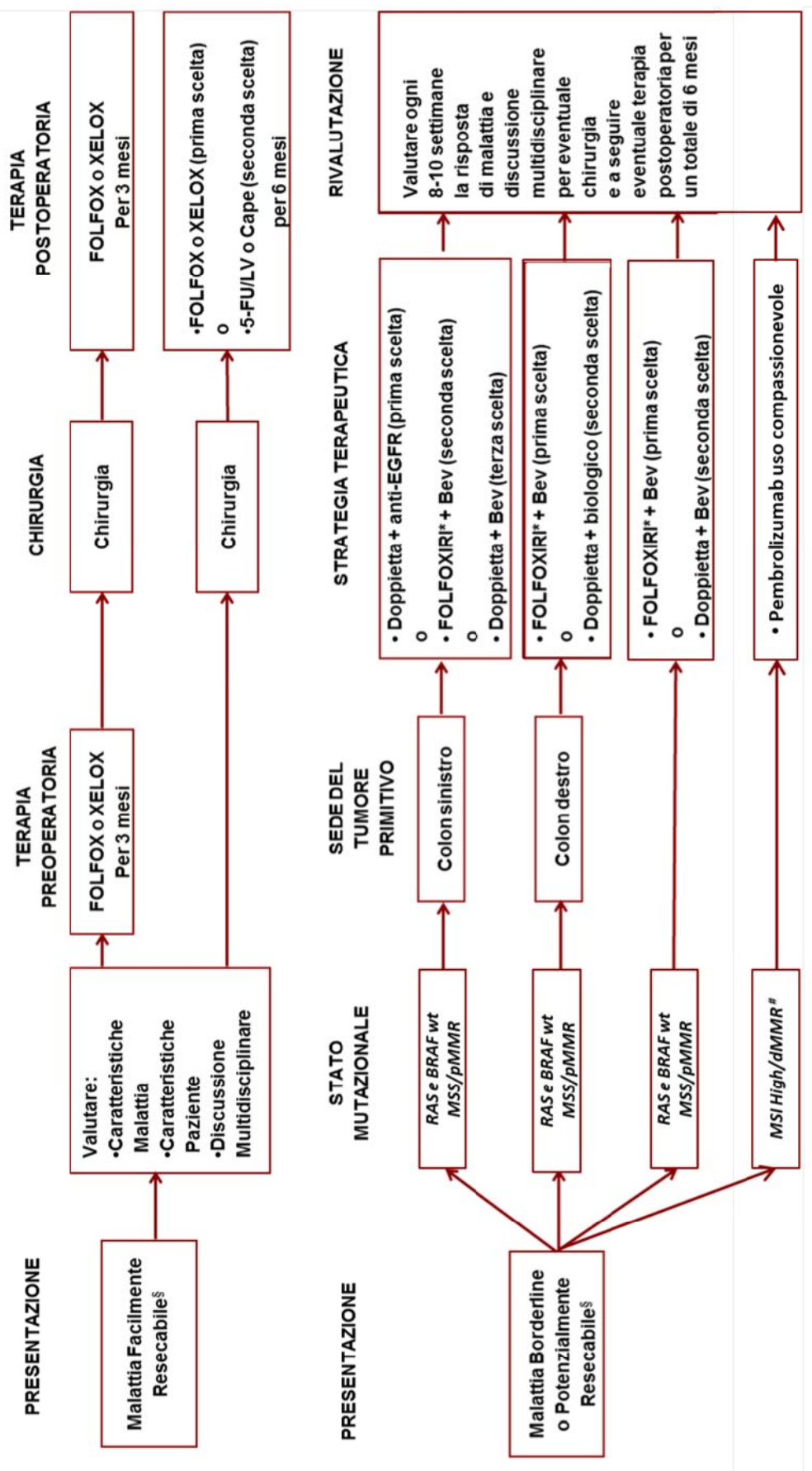
### 1.9.1. Bibliografia

- Reddy SK et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3481-91. *Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72
- Charnsangavej C et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268
- Van Cutsem E et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221
- Choti MA et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766
- Pawlik TM et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722
- Venook AP. The Kemeny Article Reviewed Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Review 2. *Oncology* 2006;20
- Kanas GP et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301
- Aloia TA et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460- 466; discussion 466-467
- Lee WS et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949

- Gonzalez M et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579
- Onaitis MW et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688
- Pulitano C et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388
- Chua TC et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765
- Pawlik TM et al. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:240-248
- Adam R et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353
- Bilchik AJ et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078
- Vauthey JN et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065- 2072
- Benoist S et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3939-45
- Gruenberger B et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835
- Reddy SK et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-9106
- Nordlinger B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-1016
- Nordlinger B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1208-15
- Bridgewater JA et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):398-411
- Townsend A et al. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007045
- Wong SL et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508
- Cirocchi R et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317

- Weng M et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e45493
- Abdalla EK et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239:818-825; discussion 825-7
- Adam R et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist. 2012;17(10):1225-39.
- Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422.
- Tomasello G et al. JAMA Oncol. 2017 Jul 13;3(7):e170278.
- Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729.
- Adam R et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015 Nov;41(9):729-41.

## MALATTIA METASTATICA RESECABILE E POTENZIALMENTE RESECABILE



§ Integrazione stadiazione con RM epatica con mdc epato-specifico (se malattia limitata al fegato) ed eventualmente con PET con FDG  
 \*Pz fit per tripietta (pz con età ≤ 70 anni ed ECOG-PS 0-2; pz con età compresa tra 71 e 75 anni ed ECOG-PS 0)  
 # Lo status MSI High/dMMR # Lo status MSI High/dMMR dovrebbe essere possibilmente confermato con immunoistochimica e PCR.

## Terapia della malattia metastatica inoperabile

La selezione molecolare estesa (*KRAS* ed *NRAS* esoni 2, 3 e 4) dovrebbe essere determinata al momento di intraprendere un trattamento per la malattia metastatica o quanto meno ogni qualvolta la strategia terapeutica preveda il possibile impiego di farmaci anti-EGFR.

La ricerca della mutazione *BRAFV600E* può essere utile nella pratica clinica per selezionare i pazienti a cattiva prognosi, ma non è ancora formalmente validata come fattore predittivo di resistenza assoluta agli anti-EGFR. Piuttosto, è oggi considerato un fattore predittivo di risposta alla combinazione di encorafenib (*BRAF*-inibitore) + cetuximab (EGFR-inibitore) in linee avanzate, visti i recenti dati di efficacia pubblicati dello studio BEACON.

Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecano sono da impiegare in tutti i pazienti con un buon performance status, preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR. Se le condizioni cliniche controindicano una strategia di combinazione, il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia ± bevacizumab.

La capecitabina può sostituire il 5-FU + acido folinico in monoterapia o in combinazione con oxaliplatino nei regimi infusionali. La sua associazione con irinotecano deve essere impiegata con attenzione agli effetti collaterali e solo nei pazienti in cui il 5-FU infusionale sia controindicato.

In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia di prima linea a base di fluoropirimidine, indipendentemente dallo stato mutazionale di *RAS*.

I farmaci anti-EGFR (cetuximab e panitumumab) possono essere impiegati in associazione ad una doppietta di chemioterapia (FOLFOX e FOLFIRI) di prima linea esclusivamente nei pazienti *RAS* wt. L'associazione di anti-EGFR con i regimi XELOX e FLOX ha mostrato minor efficacia e maggior tossicità, pertanto questo tipo di combinazione è sconsigliata.

Nei pazienti ≥ 70 anni, i dati preliminari di studio randomizzato di fase II hanno evidenziato la pari efficacia dei regimi FOLFOX + anti-EGFR e 5-FU/LV + anti-EGFR. Benché i risultati non siano definitivi e non esista un'indicazione formale all'impiego della sola fluoropirimidina con anti-EGFR rispetto alle chemioterapie di combinazione, 5-FU/LV + anti-EGFR potrebbe essere somministrato nella forma di mantenimento precoce dopo un'iniziale FOLFOX + anti-EGFR a dosi personalizzate.

Nella popolazione *RAS* wt, la sede del tumore primitivo si è dimostrata un fattore predittivo di efficacia ai farmaci anti-EGFR, per cui:

- nei pazienti con tumore *RAS* (e *BRAF* wt) e primitivo nel colon sinistro dovrebbe essere preferito un trattamento a base di anti-EGFR;
- nei pazienti con tumore *RAS* (e *BRAF* wt) e primitivo nel colon destro dovrebbe essere preferito un trattamento a base di bevacizumab.
- Nei pazienti con instabilità dei microsatelliti (MSI High/dMMR), pembrolizumab ha mostrato un vantaggio in PFS in prima linea rispetto alle chemioterapie standard ± anti-VEGF o anti-EGFR e può essere richiesto ad uso compassionevole, possibilmente confermando lo *status* MSI High/dMMR sia tramite immunoistochimica che PCR.

Nei pazienti *fit* per una terapia intensiva un trattamento di prima linea con FOLFOXIRI + bevacizumab può rappresentare un'opzione terapeutica.

Dopo 4 - 6 mesi di trattamento, la chemioterapia di combinazione può essere temporaneamente interrotta o deintensificata (“terapia di mantenimento”) per ridurre le tossicità, senza impattare sull’efficacia. I dati più consistenti sul mantenimento riguardano i pazienti sottoposti a una chemioterapia di combinazione con bevacizumab deintensificata a 5-FU/LV + bevacizumab. Anche il 5-FU/LV in monoterapia è una valida alternativa nei pazienti per i quali il bevacizumab sia controindicato o sia stato sospeso per tossicità durante l’induzione. Non si raccomanda invece il mantenimento con bevacizumab in monoterapia. I dati sul mantenimento con anti-EGFR sono meno solidi, poiché desunti da studi randomizzati di fase II. In ogni caso, la deintensificazione di una chemioterapia di induzione + anti-EGFR a 5-FU/LV + anti-EGFR è ragionevole. Nei pazienti che per tossicità non possano essere sottoposti a uno dei due farmaci, la monoterapia con 5-FU/LV o anti-EGFR è una opzione altrettanto valida.

In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato in seconda linea in associazione alla chemioterapia, indipendentemente dallo stato di *RAS*, nei pazienti bevacizumab-*naïve*, oppure dopo progressione a un trattamento di prima linea contenente bevacizumab, purché la durata del beneficio clinico ottenuto dalla precedente somministrazione sia stato ragionevole (PFS > 3 mesi). La chemioterapia da associare dovrebbe essere scelta in relazione al trattamento precedentemente somministrato e alle tossicità attese. Nei pazienti progrediti durante la chemioterapia di induzione con una doppietta, il *backbone* chemioterapico dovrebbe essere cambiato (per esempio *switch* da FOLFIRI a FOLFOX, o viceversa); in caso di progressione all’induzione con la tripletta, l’antiangiogenico e i tre citotossici non dovrebbero essere in ogni caso riproposti. Se la progressione si è verificata durante il mantenimento, la reintroduzione dello stesso regime chemioterapico (tripletta o doppietta) è una valida alternativa, purché il beneficio clinico dal trattamento di prima linea sia stato sufficientemente lungo e la tolleranza buona. La reintroduzione della tripletta dovrebbe essere considerata nei pazienti con una neurotossicità residua < G2 e un intervallo libero da progressione ad oxaliplatino > 4 mesi, oppure una risposta completa o parziale all’induzione di prima linea.

Cetuximab può essere impiegato in pazienti con tumore *RAS* wild-type in regimi contenenti irinotecano (indipendentemente dalla linea) o in monoterapia in linee successive di trattamento in pazienti che non abbiano ricevuto una terapia con un farmaco anti-EGFR durante una linea precedente.

Panitumumab può essere utilizzato in seconda linea in associazione a FOLFIRI o in monoterapia in linee successive di trattamento nei pazienti *RAS* wild-type in cui non sia stato precedentemente impiegato un anti-EGFR o in cui il cetuximab sia stato sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusionale.

I dati sulla reintroduzione della stessa chemioterapia di prima linea nei pazienti *RAS* wild-type candidabili ad anti-EGFR sono meno solidi rispetto alla reintroduzione del *backbone* con bevacizumab, ma questa strategia potrebbe essere comunque ragionevole nei pazienti che abbiano a lungo beneficiato dalla combinazione con chemioterapia e anti-EGFR in prima linea.

L’associazione in II linea di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con combinazione a base di oxaliplatino ± biologico può rappresentare un’opzione terapeutica.

Regorafenib e trifluoridina/tipiracile (noto anche come TAS-102) possono essere utilizzati nei pazienti sottoposti e progrediti a tutti i farmaci disponibili per la malattia metastatica



(fluoropirimidine, oxaliplatino, irinotecano, anti-VEGF e anti-EGFR per i pazienti *RAS* wild-type), salvo che questi non siano controindicati. Sebbene non esistano dati prospettici di confronto fra questi due farmaci, studi retrospettivi non hanno mostrato differenze di efficacia. La scelta dovrebbe dunque basarsi sul diverso profilo di tossicità.

Nei pazienti *RAS/BRAF* wt è possibile considerare il *rechallenge* con anti-EGFR nell'ambito di studi clinici.

Nei pazienti *BRAFV600E* mutati progrediti ad almeno una linea di trattamento può essere richiesto l'encorafenib ad uso compassionevole, somministrabile in combinazione con cetuximab settimanale.

Nei pazienti MSI High/dMMR, che non abbiano ricevuto un immunoterapico in prima linea, viste le scarse alternative terapeutiche e l'elevata efficacia attesa dagli inibitori di *checkpoint*, potrebbe essere considerata la somministrazione di pembrolizumab o nivolumab nell'ambito di studi clinici; richiedendo il farmaco al fondo AIFA 5%; oppure *off-label*, valutando l'indicazione in ogni singolo caso. Se possibile, lo *status* MSI/dMMR dovrebbe essere verificato con PCR, oltre che con immunoistochimica.

In ogni linea di trattamento è importante valutare l'inserimento dei pazienti in trial clinici.

## Indicatori

- Rapporto fra numero di pazienti nei quali viene definito lo *status RAS* e *BRAF* e totale dei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto metastatico ( $\leq 80$  vs  $> 80\%$ );
- Rapporto fra numero di pazienti con diagnosi di carcinoma del colon retto metastatico sottoposti ad almeno due linee di trattamento e numero totale di paziente con carcinoma del colon retto metastatico ( $\leq 60$  vs  $> 60\%$ )
- Adesione alle raccomandazioni ATNO per il trattamento medico (valutazione media regionale nel 2020: 3.7)

### 1.9.2. Bibliografia

- Douillard J et al. RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369: 2159-2160.
- Souglakos J et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2009; 101: 465-472.
- Loupakis F et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2009; 101: 715-721.
- De Roock W et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 11: 753-762.
- De Gramont A et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 214-219.
- Giacchetti S et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to



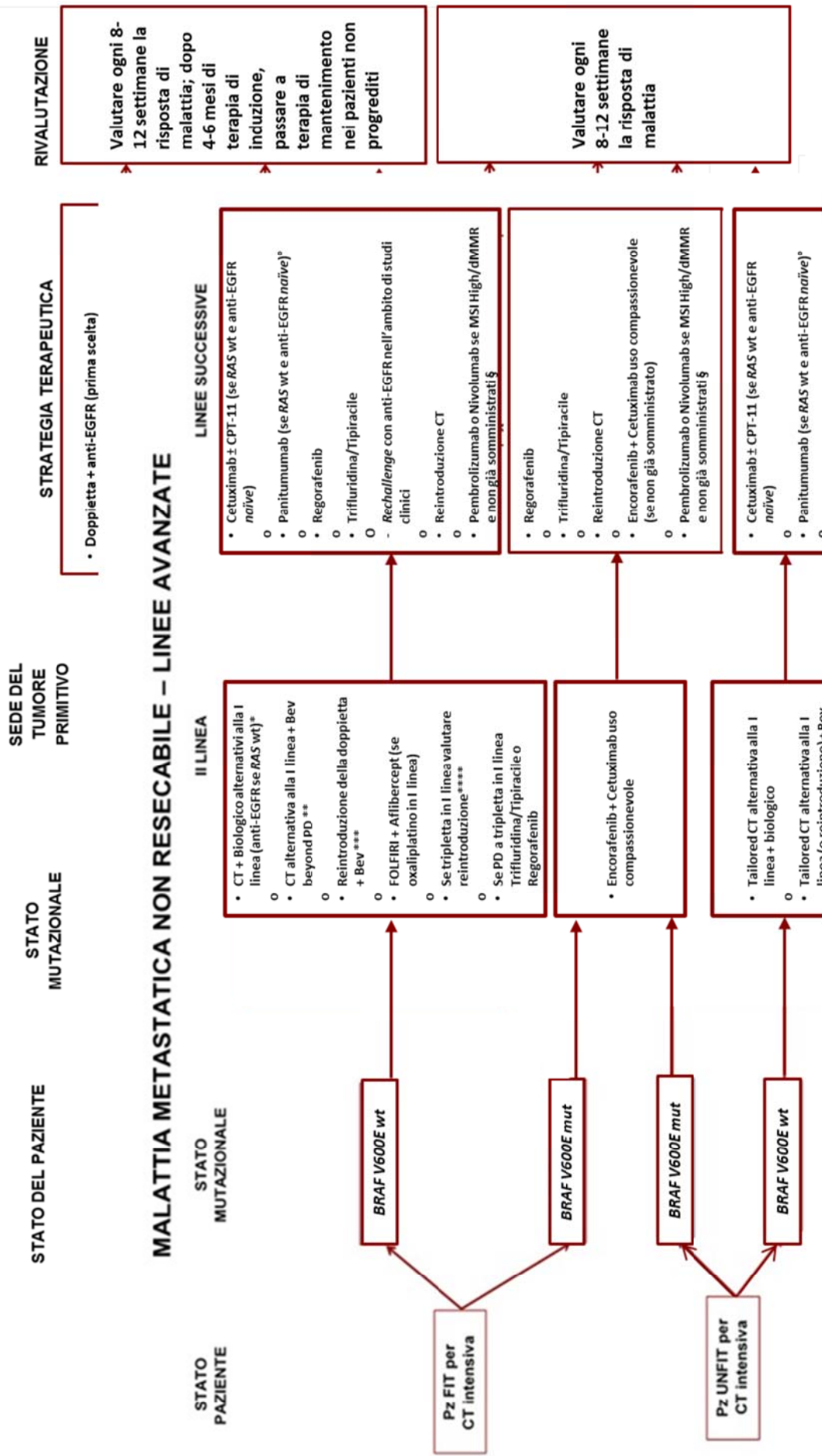
- chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
- Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
- Falcone A et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
- Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
  - Saltz LB et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
  - Van Cutsem et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
  - Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
  - Douillard JY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705.
  - Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.
  - Loupakis F. et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.
  - Cunningham D et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085.
  - Kabbinavar FF et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.
  - VanCutsem E et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097- 4106.
  - Diaz-Rubio E et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4224-4230.
  - Cassidy J et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with

- fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012.
- Fuchs CS et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-4786.
  - Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 689-690.
  - Heinemann V et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506) ASCO 2013.
  - Venook AP et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3), ASCO 2014
  - Kozloff M et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870.
  - Van Cutsem E et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
  - Masi G et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):845-52
  - Loupakis F et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):57-63.
  - Giantonio BJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
  - Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 29-37.
  - Masi G et al. A randomized phase III study evaluating the continuation of Bevacizumab (bv) beyond progression in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients ( pts) who received bv as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): ix9 (abstract LBA17).
  - Cunningham D et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
  - Maughan TS et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377: 2103-2114.

- Tveit KM et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 30: 1755-1762.
- Douillard JY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705.
- Peeters M et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28: 4706-4713.
- Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
- Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 30: 3499-3506.
- Tournigand C et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
- Chibaudel B et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-5733.
- Koopman M et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA388). ASCO 2014
- Arnold D et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3503^). ASCO 2014
- Stein A, Schwenke C, Folprecht G, Arnold D. Effect of Application and Intensity of Bevacizumab-based Maintenance After Induction Chemotherapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Jun;15(2): e29-39.
- Wasan H et al; COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):631-9.
- García Alfonso P et al. 4990 - Phase II study of first-line mFOLFOX plus cetuximab (C) for 8 cycles followed by mFOLFOX plus C or single agent (s/a) C as maintenance therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and WT KRAS Tumours (MACRO-2). *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl\_4): iv167-iv209. 10.1093/annonc/mdu333.

- Pietrantonio F et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Jama Oncol.* 2019;5(9):1268-1275.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 303-312.
- Mayer RJ et al.; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.
- Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422.
- Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1713-1729.
- Kopetz S et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
- André T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
- Overman MJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182-1191.
- Cremolini et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 28: 3314-3324.
- Cremolini et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):497-507.
- Overman et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-91.
- Le et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38:11-9.
- Antoniotti C et al. Treatments after first progression in metastatic colorectal cancer. A literature review and evidence-based algorithm. *Cancer Treat Rev* 2020; 92:102135.

# MALATTIA METASTATICA NON RESECABILE – PRIMA LINEA



\*Pz fit per tripla (pz con età ≤ 70 anni ed ECOG-PS 0-2; pz con età compresa tra 71 e 75 anni ed ECOG-PS 0). Nei BRAF mutati preferire comunque la doppietta. # Lo status MSI High/dMMR dovrebbe essere possibilmente confermato con immunoistochimica e PCR.

\*Nei pazienti RAS wt valutare anti-EGFR in luogo di anti-VEGF in caso di necessità di risposta rapida  
 \*\* Se PFS a precedente trattamento con bevacizumab > 3 mesi  
 \*\*\* Se beneficio clinico duraturo e buona tolleranza in prima linea  
 \*\*\*\* Se buona tolleranza alla tripla in prima linea, neurotossicità residua < G2 e intervallo libero da progressione a irinotecano e oxaliplatino > 4 mesi o risposta parziale o completa alla tripla in prima linea  
 § Richiedere a fondo AIFA 5% o in alternativa off-label, previa conferma dello status MSI High/dMMR con immunoistochimica, e possibilmente PCR. Valutare studi clinici.  
 \* Nessuna indicazione a panitumumab se il paziente è progredito a cetuximab

- **Rechallenge** con anti-EGFR nell'ambito di studi clinici  
 • Reintroduzione CT  
 • Pembrolizumab o Nivolumab se MSI High/dMMR e non già somministrati §

## 1.10. Follow-up

Un percorso di *follow-up* post-trattamento ha lo scopo di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente reseccabile, identificare seconde neoplasie e rilevare possibili sequele precoci e tardive delle cure ricevute. Al momento non è possibile definire con certezza la tipologia di esami da effettuare e la frequenza e durata del *follow-up*. Le tempistiche dei controlli sono state definite in base all'evidenza che l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni e il 95% entro i 5 anni.

L'esame clinico prevede una rivalutazione del rischio nutrizionale e in base al rischio valutato, pianificare eventuale percorso specialistico (dietologo/dietista) utile anche alla gestione di eventuali complicanze post trattamenti.

Un adeguato programma di follow-up dovrebbe prevedere i seguenti esami (vedi schema):

- esame clinico;
- CEA;
- Colonscopia;
- TC torace-addome-pelvi con mdc;
- ecografia addome ed Rx del torace.

### FOLLOW-UP

**COLONSCOPIA** (in tutti i pazienti a prescindere dallo stadio)

#### • *Timing*

- *Colonscopia preoperatoria completa*: ripetere a 1 anno dall'intervento;
- *Colonscopia preoperatoria incompleta*: ripetere quanto prima, max < 6-8 mesi dall'intervento;
- A seguire ripetere al terzo anno e poi ogni cinque anni.

#### STADIO I

##### • 1° anno

Anamnesi + E.O.*	ogni 6 mesi
CEA	ogni 6 mesi Se ↑ CEA alla diagnosi: ripetere a 4-8 settimane dall'intervento per verificare negativizzazione
Eco addome	ogni 6 mesi (a giudizio clinico)
TC t/a mdc	entro 3 mesi dall'intervento se TC pre-operatoria non eseguita

##### • 2°- 5° anno

Anamnesi + E.O.*	ogni 12 mesi
CEA	ogni 12 mesi
Eco addome	ogni 12 mesi

##### • Dal 6° anno

Prosegue con sola colonscopia (come sopra)

## STADIO II e III

- **1-3° anno**

	Stadio II a basso rischio	Stadio II ad alto rischio e Stadio III
Anamnesi + E.O.*	ogni 6 mesi	ogni 4-6 mesi
CEA	ogni 6 mesi	ogni 4-6 mesi
	Se ↑ CEA alla diagnosi: ripetere a 4-8 settimane dall'intervento per verificare negativizzazione	
TC t/a mdc Eco addome	ogni 6 mesi, alternate tra loro (valutare TC ogni 6 mesi nei pazienti ad alto rischio) Se TC pre-operatoria non eseguita: eseguire entro 2 mesi dall'intervento	

- **4°-5° anno**

Anamnesi + E.O.*	ogni 6 mesi
CEA	ogni 6 mesi
TC t/a mdc Eco addome	ogni 6 mesi, alternate tra loro

- **Dal 6° anno**

Anamnesi + E.O.*	ogni 12 mesi
CEA	ogni 6 mesi
Eco addome Rx torace 2P	ogni 12 mesi fino all'8° anno compreso (a giudizio clinico)

## STADIO IV con malattia metastatica in atto

Anamnesi + E.O.*	ogni 2-3 mesi
CEA	ogni 2-3 mesi
TC t/a mdc	ogni 2-3 mesi

+ Altri esami strumentali in base a giudizio clinico

## STADIO IV NED POST-CHIRURGIA

- **1-3° anno**

Anamnesi + E.O.*	ogni 3-6 mesi
CEA	ogni 3-6 mesi
TC t/a mdc	ogni 3-6 mesi

- **Dal 4° anno**

Seguire follow-up come STADIO III

\*L'esame obiettivo include l'esplorazione rettale in caso di eteroplasia retto.

### 1.10.1. Bibliografia

- Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. 1st edn. 2010. <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-colorectal-cancer-screening-and-diagnosis-pbND3210390/>.
- Arends J, Baracos V et al. Review ESPEN expert group recommendations for action against cancer related malnutrition. Clinical Nutrition 36 (2017) 1187-1196.