



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**

Nominativo	Qualifica professionale
Roberto Moretto	Oncologia
Gianluca Masi	Oncologia
Luca Morelli	Chirurgia
Piero Buccianti	Chirurgia
Aldo Sainato	Radioterapia
Gabriella Fontanini	Anatomia patologica
Lorenzo Marcucci	Oncologia
Francesco Volpini	Radiologia
Rita Bagnoli	Radioterapia
Angelo Tagliagambe	Radioterapia
Francesco Di Marzo	Chirurgia
Andrea Cavazzana	Anatomia patologica
Federico Posteraro	Fisioterapia
Cristina Laddaga	Fisioterapia
Francesco Di Costanzo	Oncologia
Riccardo Naspetti	Chirurgia
Alessandro Galardi	Radioterapia
Luca Messerini	Anatomia Patologica
Andrea Valeri	Chirurgia
Andrea Coratti	Chirurgia
Fabio Cianchi	Chirurgia
Antonio Taddei	Chirurgia
Samantha Di Donato	Oncologia
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 endoscopica
Barbara Paolini	Dietetica
Alessandra Renieri	Genetica medica
Caterina Lo Rizzo	Genetica medica
Andrea Bufalari	Chirurgia
Marco De Prizio	Chirurgia

Paolo P. Bianchi	Chirurgia
Michele Sisani	Oncologia
Pietro Gennari	Radioterapia
Maria Astorino	Oncologia
Francesco Di Clemente	Oncologia
Chiara Minacci	Anatomia patologica
Annalisa Magnolfi	Radiologia
Marco Algeri	Radiologia
Rita Lo Scalzo	Radiologia
Grazia Grazzini	Epidemiologia
Adele Caldarella	Epidemiologia
Marco Zappa	Epidemiologia

Indice

1.1.	Epidemiologia	4
1.2.	Screening	7
	Follow-up endoscopico degli adenomi metacroni	8
	Soggetti con rischio aumentato di cancro colorettale	9
1.2.1.	Bibliografia	11
1.3.	Diagnosi	11
	Indicazione alla biopsia endoscopica	11
	Tecnica di rimozione endoscopica delle lesioni	12
	Adenoma Cancerizzato	12
1.3.1.	Bibliografia	13
1.4.	Stadiazione clinica	14
	Tumori del colon-retto	14
	Tumori del retto	14
1.5.	Discussione Multidisciplinare	14
1.5.1.	Bibliografia	14
1.6.	Terapia chirurgica	17
	Tumore del colon e del retto intra-peritoneale	17
	Tumori del retto extraperitoneale	17
	Parametri prognostici e criteri per la stadiazione patologica	17
1.6.1.	Bibliografia	18

1.7.	Terapia adiuvante e neoadiuvante	19
	Tumori del colon e retto intraperitoneale	19
1.7.1.	Bibliografia	19
	Tumori del retto extraperitoneale	23
1.7.2.	Bibliografia	24
1.8.	Recidiva locale del tumore del retto	26
1.8.1.	Bibliografia	26
1.9.	Terapia della malattia metastatica	26
	Terapia della malattia metastatica resecabile o potenzialmente resecabile	26
	Bibliografia	28
	Terapia della malattia metastatica inoperabile	32
	Bibliografia	33
1.10.	Follow-up	39
1.10.1.	Bibliografia	40

1.1. Epidemiologia

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

Secondo i dati del Registro Tumori della Regione Toscana nel 2013 sono stati diagnosticati 3210 nuovi casi di tumore del colonretto, pari al 12,5% 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	13492	11892	5511	5046	4967	4253	3014	2593
	Colon retto	1726	1484	711	653	602	509	413	322
00-49 anni	Tutti i tumori	976	1811	410	803	351	627	215	381
	Colon retto	66	72	31	37	16	22	19	13
50-69 anni	Tutti i tumori	4991	4276	2079	1816	1872	1539	1040	921
	Colon retto	614	461	257	209	227	160	130	92
70+ anni	Tutti i tumori	7525	5805	3022	2427	2744	2087	1759	1291
	Colon retto	1046	951	423	407	359	327	264	217

Tab 1 Tumore del colonretto 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 colonretto in Toscana riguardano uomini e donne in età 50-69 (12% e 11% di tutte le diagnosi tumorali in questa fascia di età, rispettivamente) e ≥70 anni (14% e 17% del totale).

	UOMINI			
	0-49	50-69	70+	TOT
1°	melanoma (12%)	prostata (22%)	prostata (19%)	prostata (19%)
2°	testicolo (10%)	polmone (13%)	polmone (17%)	polmone (15%)
3°	tiroide (10%)	colonretto (12%)	colonretto (14%)	colonretto (13%)

	DONNE			
	0-49	50-69	70+	TOT
1°	mammella (38%)	mammella (35%)	mammella (21%)	mammella (28%)
2°	tiroide (16%)	colonretto (11%)	colonretto (17%)	colonretto (12%)
3°	melanoma (10%)	polmone (8%)	polmone (8%)	polmone (7%)

Tab 2 :Primi tre tumori per frequenza e fasce di età, Toscana 2013

L'incidenza del tumore del colonretto ha mostrato una notevole diminuzione sia negli uomini, a partire dagli inizi degli anni 2000, che, qualche anno più tardi, nelle donne.

Nel 2014 in Toscana sono stati osservati 1258 decessi per tumore del colonretto (dati ISTAT, "I numeri del cancro 2017"), con un trend di mortalità in riduzione.

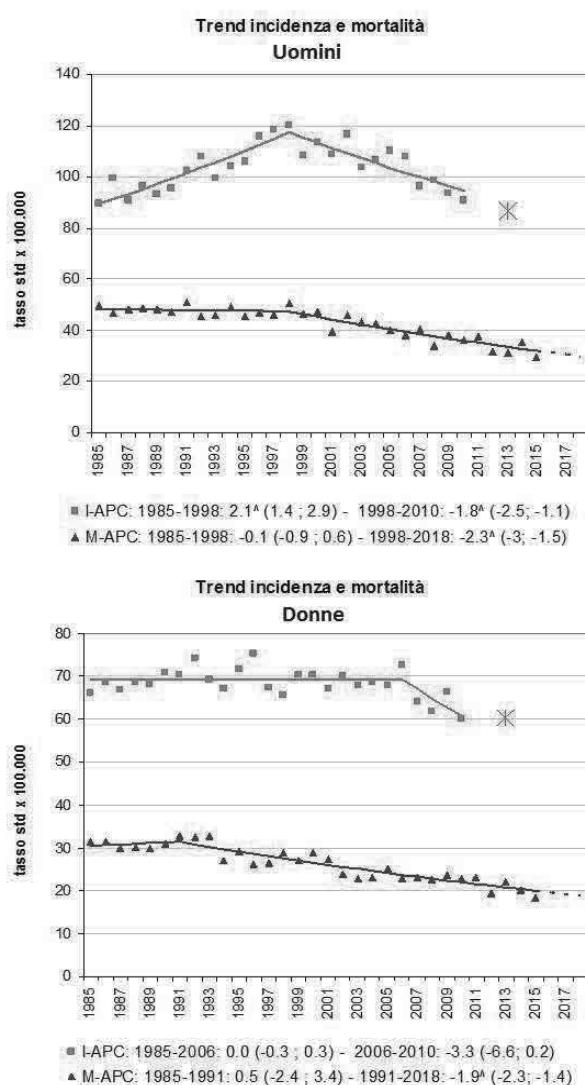


Fig 1 Incidenza e mortalità tumore del colonretto, Firenze e Prato 1985-2010, 2013. Tassi standarizzati per età (popolazione standard: Europa 2013). APC: annual percent change.

Le stime di incidenza indicano che nel periodo 2018-2020 sono attesi circa 3200 nuovi casi annui di tumore del colonretto. Nello stesso periodo, per quanto riguarda la prevalenza, si stima che saranno presenti circa 31.000 persone che hanno affrontato, in un momento della loro vita, una diagnosi di tumore del colon retto.

La sopravvivenza relativa a 5 anni, che si attesta attualmente attorno al 70%, ha evidenziato nel corso del tempo un miglioramento, in particolare per quanto riguarda gli uomini.

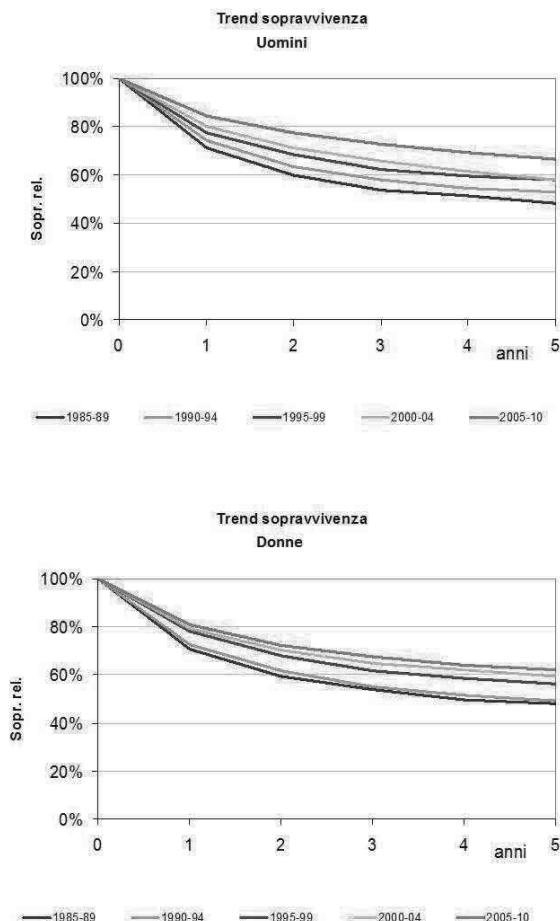


Fig 2 Tumore del colonretto, Firenze e Prato 1985-2010. Sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi.

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 colorettale 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 colorettale, 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 colonoscopia.

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 2 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 una nuovo invito per partecipare al programma. Se il FIT è positivo, l'assistito viene contattato per telefono per eseguire approfondimenti diagnostici: colonoscopia ottica e, se del caso, colonografia TC.

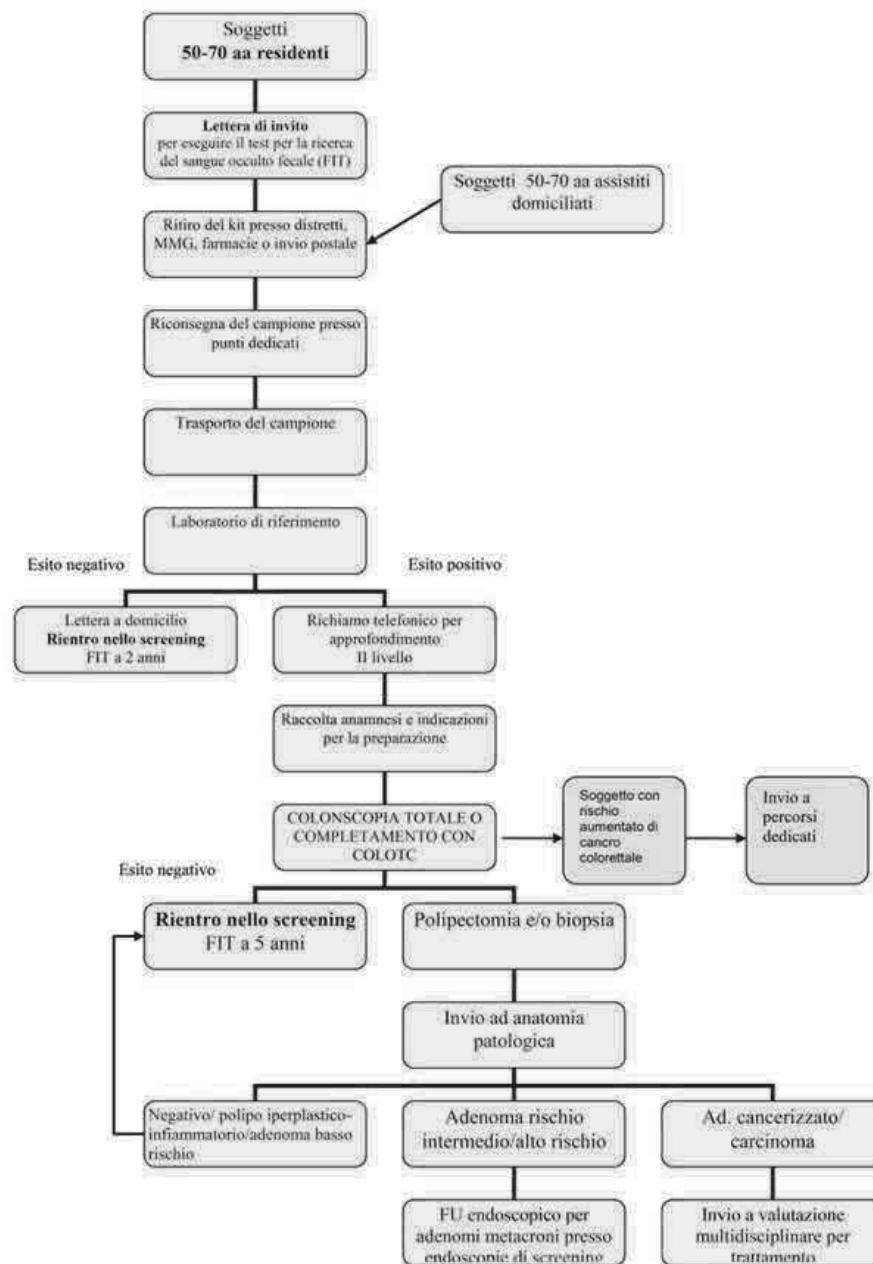


Fig. 2 Algoritmo screening del tumore colorettale.

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 seguire programmare un follow-up endoscopico.

E' raccomandato che il follow-up endoscopico sia effettuato con chiamata attiva da parte del servizio di screening. Le linee guida europee per l'assicurazione di qualità dello screening del colon retto individuano tre gruppi di pazienti:

- a basso rischio: pazienti con 1 o 2 adenomi minori di 10 mm. Per questo gruppo si consiglia il protocollo di screening con FIT-Hb (adenomi tubulari e con displasia di basso grado);
- a rischio intermedio: pazienti con 3-4 piccoli adenomi o almeno uno ≥ 10 mm e <20 mm o adenoma viloso o displasia di alto grado. Per tale gruppo si consiglia colonoscopia a 3 anni. Dopo tale colonoscopia, i negativi eseguiranno colonoscopia a 5 anni e se ancora negativi per due esami consecutivi rientrano nello screening. Chi risulta invece nelle altre classi di rischio passa alla relativa frequenza di monitoraggio indicato;
- ad alto rischio: pazienti con più di 5 piccoli adenomi o con almeno uno ≥ 20 mm. Si consiglia colonoscopia entro un anno. Se tale colonoscopia è negativa oppure il paziente si trova nel gruppo a basso rischio o a rischio intermedio, si consiglia colonoscopia a tre anni. Dopo due colonoscopie negative di controllo il paziente passa a 5 anni.

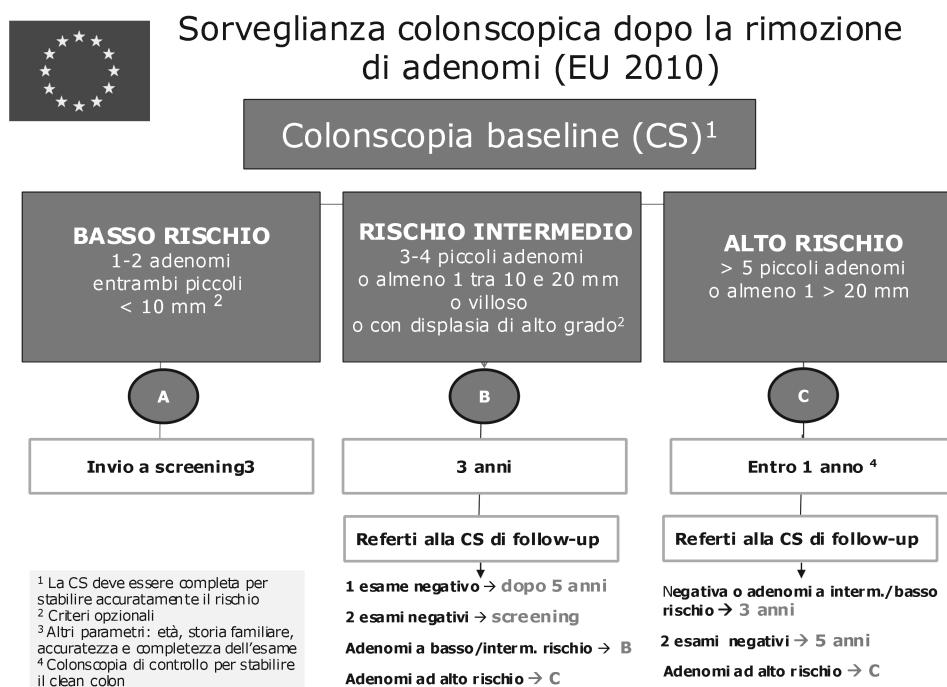


Fig.1 Follow-up endoscopico degli adenomi in base alla classe di rischio

Soggetti con rischio aumentato di cancro colorettale

Nella popolazione generale il rischio per CCR è pari circa al 6% ed è sostanzialmente correlato all'età (rischio generico).

Vi sono però soggetti per i quali il rischio di CCR appare aumentato rispetto a quello della popolazione generale e che necessitano quindi di programmi di sorveglianza personalizzati.

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 inviare il paziente a consulenza genetica secondo dei criteri di accesso che tengono conto della storia personale, familiare e delle caratteristiche della neoplasia (Fig. 3).

INDICAZIONE ALLA CONSULENZA GENETICA

STORIA PERSONALE	Età di insorgenza della neoplasia inferiore ai 50 anni Neoplasie multiple sincrone o metacrone Riscontro di un numero di polipi = 0 > a 10
STORIA FAMILIARE	Almeno due casi di neoplasie nello stesso ramo parentale in I e/o II grado (colon e/o altre sedi) Almeno un parente con neoplasia insorta ad età inferiore a 50 anni Sindrome nota in famiglia
NEOPLASIA	MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR)

Fig. 3 Indicazioni alla consulenza genetica

Il medico genetista, in base ai dati a sua disposizione, potrà proporre al paziente l'effettuazione di test genetici mirati, indirizzare verso strategie di sorveglianza specifiche, individuare i familiari a rischio o reindirizzare alla sorveglianza standard (Fig. 4).

CONSULENZA GENETICA E TEST MOLECOLARE

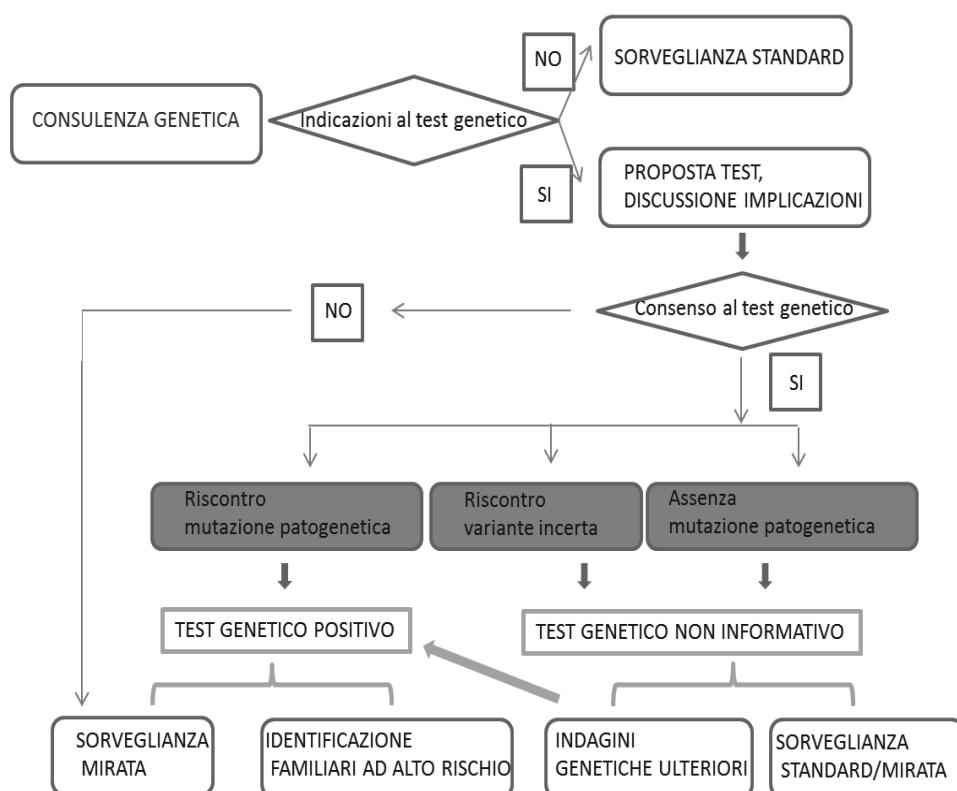


Fig. 4 Flow-chart per indicazione a test genetico nei soggetti a rischio aumentato di cancro colorettale.

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, S. P., Launoy, G., & Zappa, M. (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Endoscopy, 10, 0032-1309791.
- Zorzi M, Senore C, Da Re F, et al. Gut Published Online First: September 16, 2014.
- 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.
- Giorgi Rossi P 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 Ultimo accesso 28 giugno 2018
- Steele RJ, Pox C, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Management of lesions detected in colorectal cancer screening. Endoscopy. 2012; 44:SE140–SE150.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.
- Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. 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, Mösllein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. Fam Cancer 2010;9:109-15.
- Zorzi M, de' Bianchi PS, Grazzini G, Senore C Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes. Epidemiol Prev. 2007 Nov-Dec;31(6 Suppl 1):6-56

1.3. Diagnosi

Allo stato attuale il gold standard per la diagnosi del carcinoma colorettale è la colonoscopia. Questa può essere indicata nel corso del programma organizzato di screening come esame di secondo livello, per indicazione clinica (pazienti sintomatici) o per presentazione spontanea. Esistono criteri di qualità della colonoscopia e indicatori, con i relativi standard, ormai consolidati dalla letteratura internazionale:

Indicazione alla biopsia endoscopica

- In tutte le lesioni estese francamente invasive (lesioni vegetanti, ulcerovegetanti o ulcerate di consistenza dura, con sanguinamento spontaneo o al contatto, con irregolarità della mucosa o pattern diffuso tipo Kudo IV all'osservazione in magnificazione).
- In tutte le lesioni diminutive (< 5 mm) di aspetto benigno, rimuovibili completamente con la

biopsia en bloc.

- Nelle lesioni che si valutano asportabili endoscopicamente, inutile anzi controproducente la biopsia preliminare 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 3° 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": iniezione di soluzione salina ipertonica e iniezione del colorante nel pompo sottomucoso così ottenuto, per evitare la diffusione anomala del colorante.

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

È auspicabile la diffusione della CO₂ 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/eventi avversi.

Nei casi endoscopicamente sospetti (lesione >20 mm, dura o ulcerata) al momento della polipectomia marcare la sede del polpo con tatuaggio con inchiostro di china. In seguito alla diagnosi di adenoma cancerizzato eseguire colonscopia se non eseguita in precedenza.

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 0-35%. La determinazione di alcuni parametri istologici, da riportare sempre nel referto istologico, consente di quantificare il rischio di evoluzione sfavorevole e permette di programmare le successive scelte terapeutiche:

- margine di resezione (positivo o <1mm vs ≥1mm)
- invasione linfovascolare (presente vs assente)
- 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 sec. Kikuchi [in caso di polipo sessile] (sm1 vs sm2 o sm3)

E' 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 sopra menzionati indica un alto potenziale metastatico della lesione e costituisce indicazione al trattamento chirurgico. In caso di assenza di tutti i fattori di rischio è indicato solo il follow-up endoscopico.

Indicatori

- Tempo di refertazione della biopsia/polipectomia endoscopica (≤10 giorni versus >10 giorni).

1.3.1. Bibliografia

- Lanza G, Messerini, Gaffa R, Risio M. Colorectal tumors the histology report. Dig Liv Dis 2011 suppl 4:s344-355
- Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: European recommendations. Virchows Arch. 2011 Jan;458(1):1-19
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki M, Butruk E. 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, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012; 44:957-968
- Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy - Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. Gastroenterology 2012; Sep 25. [Epub ahead of print]
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early

invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004 Aug;127(2):385-94.

1.4. Stadiazione clinica

Tumori del colon-retto

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

- colonscopia totale (in caso di impossibilità ad eseguire una colonscopia totale occorre eseguire un Rx clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale a completamento dell'esame endoscopico);
- TC torace-addome-pelvi con mdc;
- determinazione del CEA;
- non vi sono indicazioni all'uso routinario di altre metodiche tipo PET, RM e scintigrafia;
- RM epatica con mdc epato-specifico dovrebbe essere considerata nei pazienti con metastasi epatiche resecabili o potenzialmente resecabili;
- 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 sopra citate è indispensabile eseguire:

- RM pelvica con mdc;
- eco-endoscopia transrettale negli stadi iniziali cT1-2 e nei tumori del retto basso (esame complementare alla RM pelvica).

Indicatori

- Esecuzione RM pelvica con mdc preoperatoria in caso di tumori del retto;
- Esecuzione RM epatica con mdc epato-specifico al momento della diagnosi nei pazienti con metastasi epatiche resecate.

1.5. Discussione Multidisciplinare

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

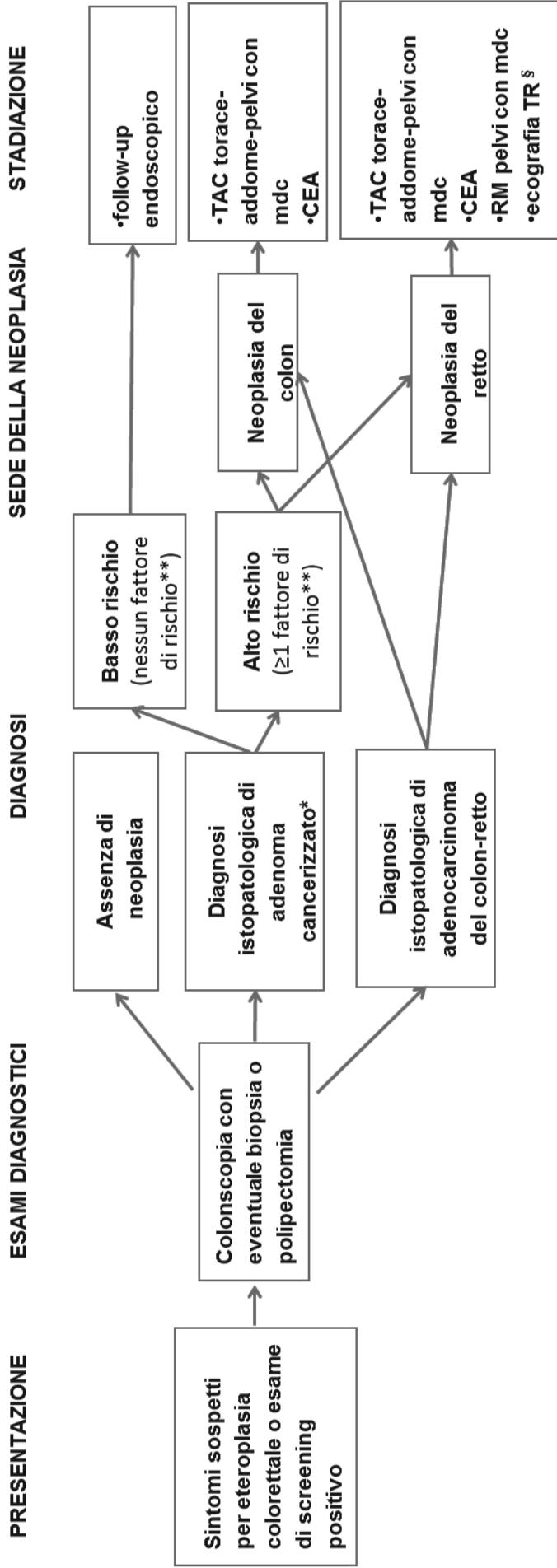
In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nel percorso terapeutico dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze sono disponibili.

1.5.1. Bibliografia

- Shah S, Arora S, Atkin G, Glynne-Jones R, Mathur P, Darzi A, Sevdalis N. 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, Borras 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.

DIAGNOSI E STADIAZIONE



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

**fattori di rischio: margine di resezione (positivo o <1mm vs ≥1mm), invasione linfonodale (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)

§ 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 dal margini macroscopici della lesione. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine.

Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale 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).

In caso di lesioni del retto basso è accettabile un margine libero di 1-2 cm.

La stomia di protezione dovrebbe sempre essere eseguita dopo TME.

E' possibile sostituire la TME con la Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) 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;
- Lesione mobile, non fissa ai piani profondi;
- Distanza dal margine anale inferiore a 8-10 cm (lesione tecnicamente asportabile per via trans-anale);
- Margine macroscopicamente libero di almeno 3 mm;
- cT1, N0 alle indagini preoperatorie.

L'escissione locale 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 linfovascolare e perineurale;
- Margine di resezione indenne (≥ 1 mm di margine laterale e profondo libero);
- Budding tumorale assente o di basso grado (fattore in corso di validazione).

Parametri prognostici e criteri per la stadiazione patologica

- Istotipo tumorale;
- Livello d'infiltrazione della parete (pT);
- Grado di differenziazione del tumore secondo WHO 2010;
- Budding tumorale;
- Valutazione dei linfonodi: il numero totale di linfonodi e quello dei linfonodi positivi deve essere sempre riportato. Nei casi con <12 linfonodi, l'anatomo-patologo deve procedere ad ulteriori prelievi e specificare nel referto che è stato eseguito un campionamento esteso per la ricerca dei linfonodi. Nelle resezioni non-radicali o nei pazienti trattati con radio/chemioterapia preoperatoria il numero di linfonodi individuati può essere basso (per effetto della terapia). Altri fattori possono influenzare il numero dei linfonodi isolati: 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;

- ITC e micrometastasi linfonodali: l'individuazione di cellule tumorali isolate o in aggregati \leq 0,2 mm (ITC) nei linfonodi non è considerata metastasi linfonodale e va indicata nel referto come pNO(i+). L'individuazione nei linfonodi di aggregati tumorali $>$ 0,2 mm viene considerata metastasi linfonodale;
- Noduli tumorali extralinfonodali: la presenza di aree tumorali nel tessuto adiposo sottosieroso, senza evidenza di residui di linfonodi, in pazienti con linfonodi negativi (N0) deve essere riportata, indicando il numero di "depositi tumorali extranodali" e assegnando la categoria N1c;
- Invasione perineurale;
- Invasione vascolare (linfatica e/o ematica);
- 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);
- Nei pazienti con tumore del retto, valutazione macroscopica dell'escissione del mesoretto: completa, parzialmente completa, incompleta, (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 utilizzato nella risposta istologica;
- Status dei microsatelliti/sistema del mismatch repair: valutare lo stato dei microsatelliti/sistema del mismatch repair in tutti i pazienti con diagnosi di tumore colorettale come screening della sindrome di Lynch; inoltre tale valutazione ha implicazioni prognostiche e predittive di efficacia della terapia adiuvante in particolare nello stadio II.

Indicatori

- Tempo tra la diagnosi e l'intervento chirurgico [compresa stadiazione] (\leq 1 mese versus $>$ 1 mese);
- Tempo tra l'intervento chirurgico e la refertazione istopatologica (\leq 1 mese versus $>$ 1 mese);
- N. linfonodi asportati ($<$ 12 linfonodi versus \geq 12 linfonodi);
- Margini R0;
- Assenza di infiltrazione del margine circonferenziale e distale (nei tumori del retto);
- Integrità del mesoretto (nei tumori del retto).

1.6.1. Bibliografia

- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. 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.
- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Ota D.A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2050-9.
- Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, Wong WD, Paty PB.Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer.Dis Colon Rectum. 2009 Apr;52(4):577-82.

- Bonjer HJ1, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E; 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.

1.7. Terapia adiuvante e neoadiuvante

Tumori del colon e retto intraperitoneale

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

L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa.

Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, pT4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati (<12), invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidina ± oxaliplatino).

L'analisi dell'Instabilità Microsatellitare (MSI) è al momento oggetto di valutazione nel discriminare i pazienti da sottoporre a trattamenti adiuvanti; dovrebbe però essere presa in considerazione per quei pazienti T3, N0 senza fattori di rischio, escluso il grading:

- pazienti con MSS da considerare a cattiva prognosi e per i quali potrebbe essere consigliato un trattamento chemioterapico adiuvante;
- pazienti con MSI da considerare a buona prognosi per i quali va escluso un trattamento adiuvante.

L'impiego dell'Oxaliplatino in aggiunta alle fluoropirimidine è un'opzione ragionevole negli stadi II ad alto rischio anche se tale combinazione non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza in tale stadio.

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

I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX4/mFOLFOX6 (infusionale), lo schema XELOX (capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative in monoterapia: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo.

La durata ottimale del trattamento dovrebbe essere di 6 mesi. Dai dati del recente studio IDEA può essere ragionevole prendere in considerazione una durata ridotta del trattamento di 3 mesi in particolare nei pazienti in stadio III a basso rischio (pT3, N1) e quando la fluoropirimidina è somministrata per via orale.

Nei pazienti di età superiore a 70 anni non è stato dimostrato un beneficio per l'aggiunta dell'oxaliplatino al 5-fluorouracile e acido folinico anche se una sottanalisi 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

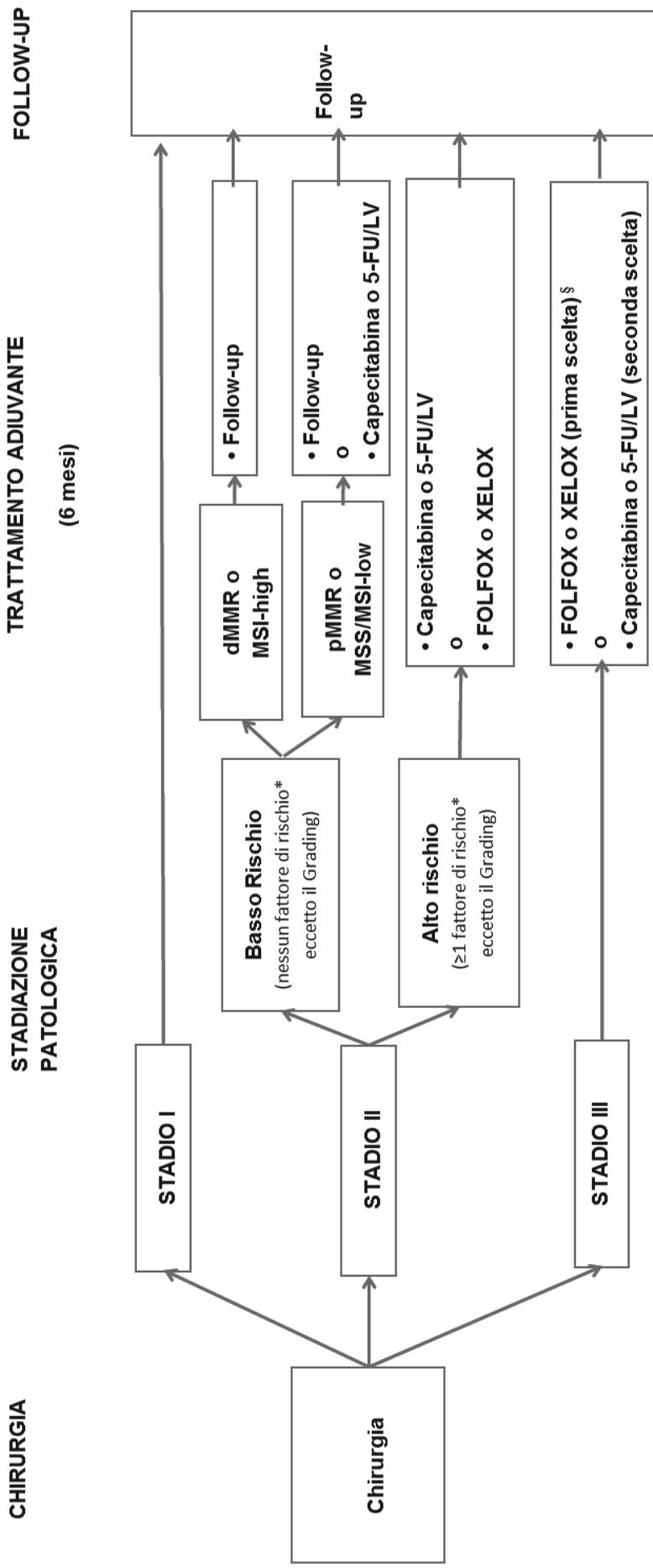
- N° di settimane che intercorrono fra l'intervento e l'inizio della CT (≤ 8 settimane versus >8 settimane).

1.7.1. Bibliografia

- Tournigand C, André T, Bonneterre F, 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. *J Clin Oncol* 2012 published online ahead of print on August 20, 2012

- Andrè T, Boni C, Navarro M, 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, Tabernero J, Maroun J, 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
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1177-1188.

TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO INTRAPERITONEALE



*fattori di rischio: pT4, G3-4, <12 linfonodi asportati, esordio in occlusione/perforazione, invasione vascolare/linfatica/perineurale;

§ La durata della terapia dovrebbe essere di 6 mesi; valutare eventuale riduzione a 3 mesi in base a tossicità, rischio e tipo di fluoropirimidina utilizzata.

Tumori del retto extraperitoneale

Trattamento neoadiuvante

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

L'associazione di radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) con fluoropirimidine è raccomandata come trattamento preoperatorio nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (cT3-4 e/o N+). Rispetto alla sola RT, l'associazione di RT e CT permette un aumento delle risposte patologiche complete (pRC) e delle conservazioni sfinteriali ed una riduzione delle recidive locali dopo chirurgia.

Nel trattamento RT-CT, risultati simili sono stati osservati con l'utilizzo di regimi con 5-FU infusionali versus 5-FU bolo, sebbene l'incidenza di tossicità ematologica sia maggiore con l'utilizzo del bolo. La capecitabina può essere utilizzata in sostituzione del 5-FU, avendo dimostrato la non inferiorità in studi clinici randomizzati.

La RT preoperatoria richiede la pianificazione 3D del trattamento previa acquisizione TAC 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 o IMRT (2 campi latero-laterali e 2 campi antero-posteriore e postero-anteriore) previa definizione dei volumi bersaglio ed identificazione degli organi critici. La dose somministrata è pari a 45 - 50.4 Gy in frazioni di 1.8 Gy per cinque giorni la settimana.

I dati degli studi clinici randomizzati di fase III finora disponibili non supportano l'aggiunta di oxaliplatino alla CT con fluoropirimidine, in quanto non è stato dimostrato un vantaggio in termini di pRC, conservazione sfinteriale o downstaging, a spese di un aumento di tossicità con l'impiego della poli-CT.

Valida alternativa alla chemio-radioterapia neoadiuvante è la radioterapia short-course (25 Gy totali in 5 frazioni giornaliere da 5 Gy) che riduce il rischio di recidiva locale al pari della chemio-radioterapia long-course, senza però ottenere un down-staging. Tale approccio può essere quindi un'opzione nei pazienti con tumore del retto medio-alto con infiltrazione del grasso perirettale che non coinvolga la fascia mesorettale (ad almeno 5 mm) e preservazione sfinteriale non a rischio.

Tra il termine del trattamento RT-CT preoperatorio e la chirurgia devono intercorrere non meno di 6 settimane e non più di 10 settimane. Dopo short-course RT, tale intervallo è ridotto ad 1 settimana, ma la chirurgia ritardata (4-8 settimane) rappresenta una valida alternativa.

L'utilizzo di una CT di induzione che preceda il trattamento RT-CT neoadiuvante non è attualmente supportato da forti evidenze scientifiche che ne autorizzino l'impiego routinario in pratica clinica. Può rappresentare però in alcuni casi un'opzione previa valutazione multidisciplinare.

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

Trattamento adiuvante

La chemioterapia adiuvante è raccomandata per tutti i pazienti con carcinoma del retto in stadio II/III dopo trattamento chemioradioterapico/chirurgia indipendentemente dal risultato istologico definitivo sul pezzo operatorio. Una review sistematica e metanalisi di 21 trial randomizzati ha mostrato un miglioramento in termini di DFS e OS con l'aggiunta di un trattamento postoperatorio a base di 5FU. Il tipo di chemioterapia adiuvante postoperatoria può essere valutata in base alla risposta della chemio radioterapia preoperatoria utilizzando FOLFOX o XELOX in quei pazienti che non hanno risposto alla CTRT preoperatoria o che rispondono ma restano comunque ad alto rischio (ypT3-4 o ypN+). Nei pazienti che ottengono una remissione patologica completa o un buon down-staging si può considerare un trattamento CT adiuvante con solo fluoropirimidine.

I pazienti in stadio II, III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemo-

radioterapia adiuvante.

Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe prevedere un approccio a “sandwich” con fluoropirimidine preferenzialmente associati ad oxaliplatino nei pazienti ad alto rischio, seguito da radioterapia contemporanea a capecitabina o 5-fluorouracile, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la sua durata. La dose totale di radioterapia consigliata è di 45-50.4 Gy con frazionamento giornaliero di 1.8 Gy. Il trattamento va completato con ulteriori cicli della stessa terapia con fluoropirimidine ± oxaliplatino (per una durata complessiva del trattamento di 6 mesi).

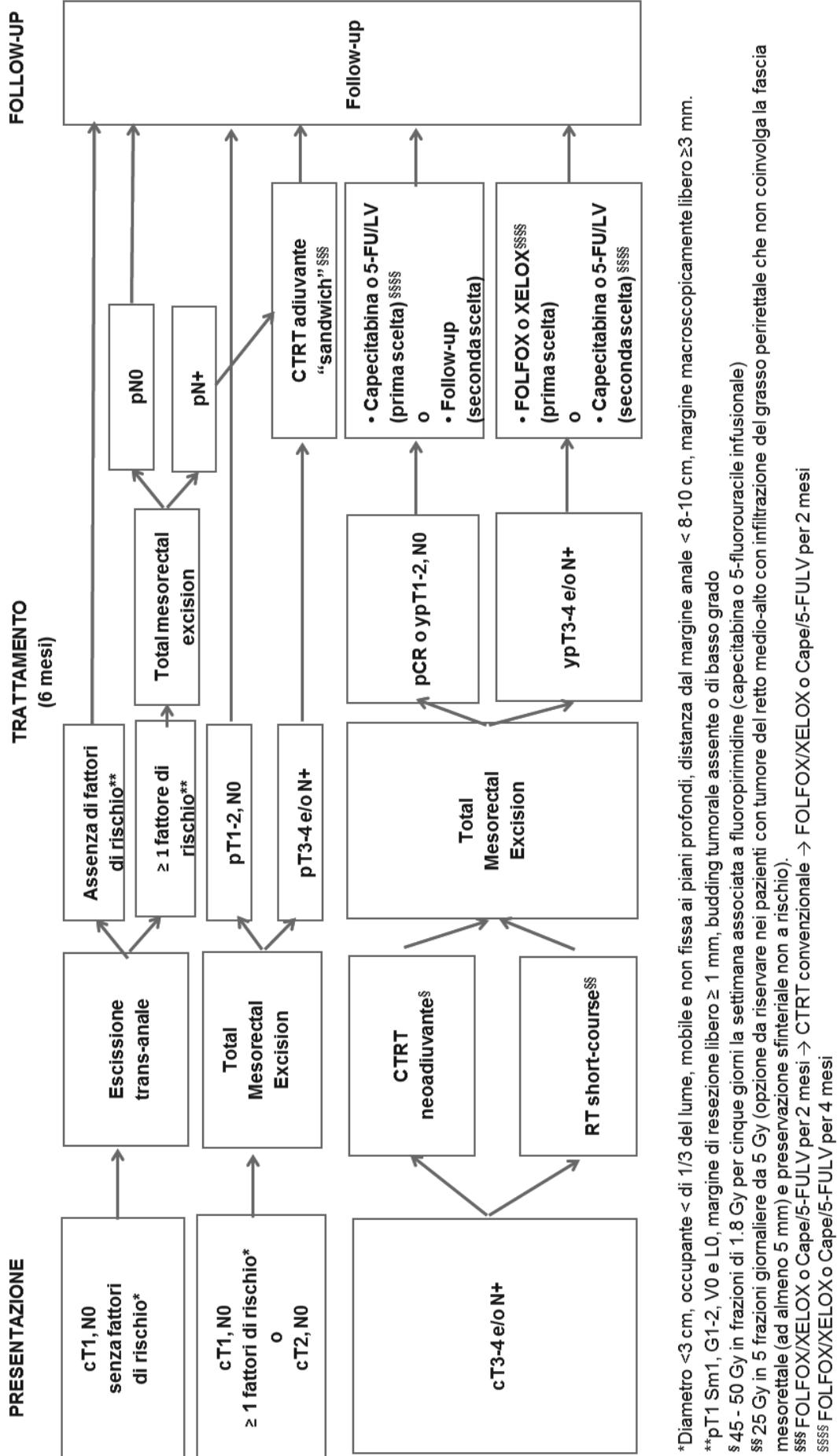
Indicatori

- Percentuale di pazienti discussi in ambito multidisciplinare;
- Rapporto tra il n° di pazienti che eseguono trattamento CTRT pre- e CTRT post-operatorio.

1.7.2. Bibliografia

- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731-40.
- Gerard JP, Controy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4620-5.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1114-23.
- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 980-7.
- Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstr 3503.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, 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, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane database Syst Rev* 2012; 3: CD004078.
- Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Kim JH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1245-53.
- Johan Erlandsson, Torbjörn Holm, David Pettersson, Åke Berglund, Björn Cedermark, Calin Radu, Hemming Johansson, Mikael Machado, Fredrik Hjern, Olof Hallböök, Ingvar Syk, Bengt Glimelius, Anna Martling. 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 Wu, Chao Fang, Libin Huang, Chuanwen Fan, Cun Wang, Lie Yang, Yuan Li, Zongguang Zhou. Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 May 25

TERAPIA NEOADIUVANTE ED ADIUVANTE DEL TUMORE DEL RETTO EXTRAPERITONEALE



*Diametro <3 cm, occupante < di 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 perirettale 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 → CTRT convenzionale → FOLFOX/XELOX o Cape/5-FULV per 4 mesi

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 di più corretti principi di chirurgia oncologica e l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti e/o adiuvanti l'incidenza di recidive loco regionali dopo trattamento radicale si aggira ancora intorno al 10%.

Per definire la recidiva locale devono essere presenti 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 uno dei criteri minori: 1) progressivo aumento dimensionale di tessuto neoformato evidenziato con TC e RMN, 2) invasione di organi adiacenti 3) progressivo incremento dei marker tumorali, 3) 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 attualmente sono:1) condizioni generali del paziente non adeguate, encasement dei vasi iliaci esterni, estensione del tumore attraverso il forame ischiatico e/o alle pareti laterali della pelvi, 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 IC o Capecitabina per 5 settimane concomitante alla RT è quasi sempre indicato e da preferirsi allo stesso trattamento in adiuvante.

In pazienti che hanno ricevuto precedentemente RT pelvica, il trattamento radioterapico neoadiuvante sulla recidiva con dosaggi compatibili e con tecnica IMRT/stereotassica può essere praticato con accettabile profilo di tossicità.

In alternativa la radioterapia intraoperatoria (IORT) con collimatore o con tecnica brachiterapica può trovare indicazione. Pazienti non operabili o con malattia non resecabile sono trattati con chemioterapia 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

- Bujanda L. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. World J Gastroenterol 2011; 17 (13):1674-1684.
- Mirnezami A, Sagar PM, Kavanagh D 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 dipende 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 6 mesi totali.

In pazienti con malattia resecabile non deve essere utilizzato un trattamento perioperatorio contenente anti-EGFR, per il suo possibile effetto detimentale.

La termoablazione con radiofrequenze (o altre terapie locoregionali come la radioterapia stereotassica) può essere considerata in casi selezionati, dopo valutazione multidisciplinare, e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia.

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 sistematico di scelta dovrebbe prevederla combinazione più attiva ed efficace tollerata dal paziente; in particolare i regimi di scelta sono:

- nei pazienti con tumore RAS e BRAF wt e sede del tumore 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 tumore 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).

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

Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.

Indicatori

- Percentuale di pazienti valutati all'interno del gruppo multidisciplinare;
- 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);
- Numero di resezioni R0/resezioni totali.

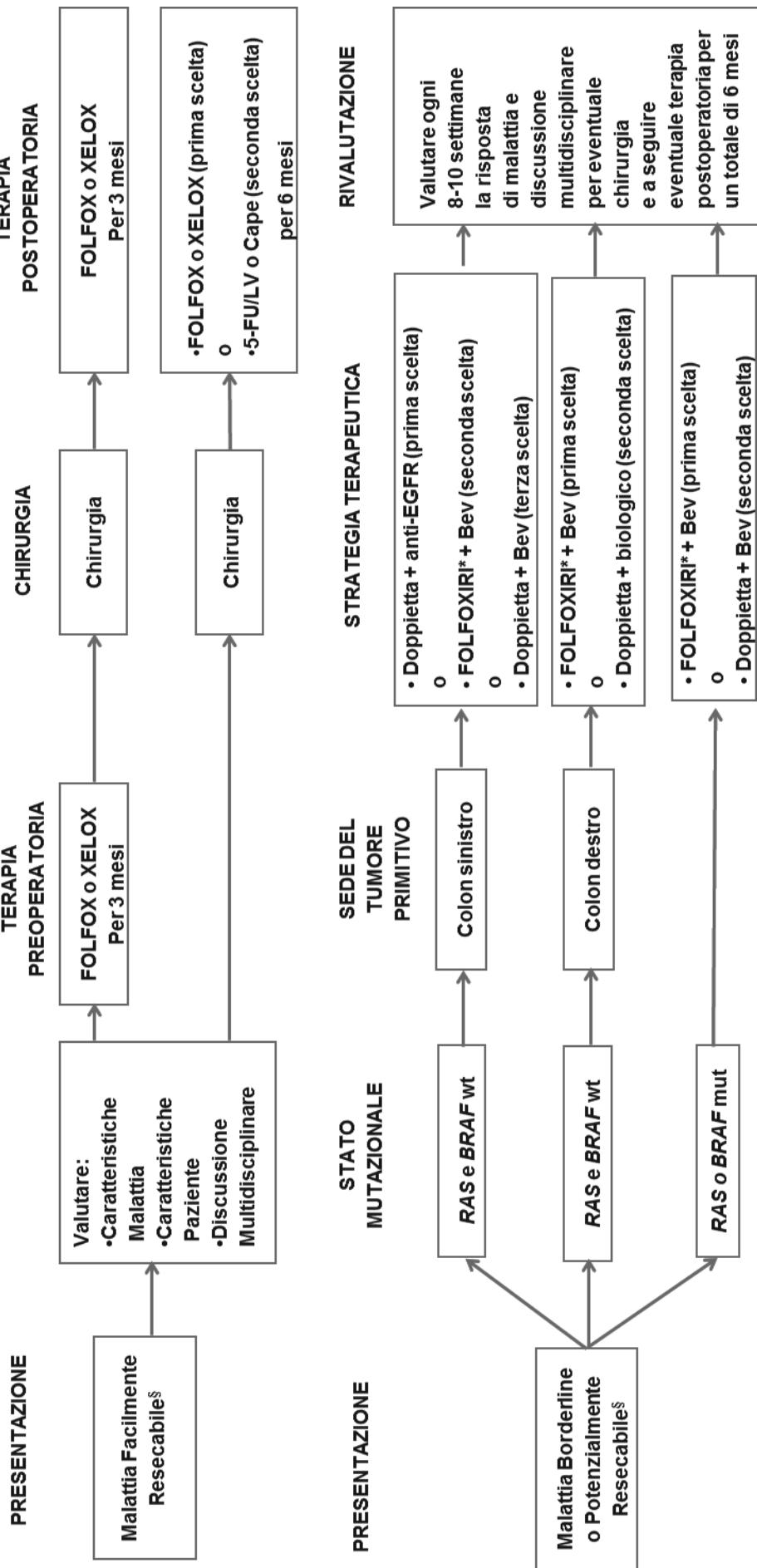
Bibliografia

- Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, 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, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, 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, Taylor A, Primrose JN, 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, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460- 466; discussion 466-467.
- Lee WS, Yun SH, Chun HK, 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, Poncet A, Combescure C, 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, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688.
- Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, 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, Saxena A, Liauw W, 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, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:240-248
- Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
- Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078.
- Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, 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, Brouquet A, Penna C, 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, Tamandl D, Schueller J, 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, Morse MA, Hurwitz HI, 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, Sorbye H, Glimelius 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, Sorbye H, Glimelius 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
 - Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):601-11
 - Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007045.
 - Wong SL, Mangu PB, Choti MA, 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, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317.
 - Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e45493.
 - Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, 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, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E; Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012;17(10):1225-39.
 - Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E3, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJO, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422.
 - Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170278.
 - Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. 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, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver

metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015 Nov;41(9):729-41.

MALATTIA METASTATICA RESECATILE E POTENZIALMENTE RESECATILE



§ Integrare stadiazione con RM epatica con mdc epato-specifico (se malattia limitata al fegato) ed eventualmente con PET con FDG
 *Pz fit per tripletta (pz con età ≤ 70 anni ed ECOG-PS 0-2; pz con età compresa tra 71 e 75 anni ed ECOG-PS 0)

Terapia della malattia metastatica inoperabile

La selezione molecolare estesa (*KRAS* ed *NRAS* Sessi 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 valutazione mutazionale di *BRAFV600E* può essere utile nella pratica clinica per selezionare i pazienti a cattiva prognosi e per la scelta di regimi chemioterapici più intensivi, ma non è ancora possibile utilizzarlo come fattore predittivo di resistenza assoluta agli anti-EGFR.

Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemoterapia (preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR). In alternativa il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia ± bevacizumab.

Le fluoropirimidine orali (capecitabina) possono sostituire la monoterapia con 5-FU + acido folinico.

Allo stato attuale l'uso della capecitabina in combinazione con oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali. La sua associazione con irinotecano deve essere impiegata con attenzione agli effetti collaterali e solo nei pazienti in cui esistono controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5-FU.

In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia di prima linea a base di fluoropirimidina, 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.

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 sede del tumore primitivo nel colon sinistro dovrebbe essere preferito un trattamento a base di anti-EGFR;
- nei pazienti con tumore *RAS* (e *BRAF* wt) e sede del tumore primitivo nel colon destro dovrebbe essere preferito un trattamento a base di bevacizumab.

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

Nei pazienti *BRAF* mutati, fit per una terapia intensiva, FOLFOXIRI + bevacizumab dovrebbe rappresentare l'opzione terapeutica di prima scelta data la prognosi particolarmente sfavorevole di questi pazienti.

Dopo un trattamento di 4 - 6 mesi, al fine di ridurre la tossicità dei chemioterapici senza impattare sull'efficacia dei trattamenti, può essere attuata una strategia di cura che preveda un'interruzione temporanea del trattamento, o preferenzialmente una terapia meno intensiva con fluoropirimidina e bevacizumab ("terapia di mantenimento") nei pazienti trattati con una terapia di induzione contenente bevacizumab. Ad oggi non vi sono dati chiari sulla terapia di mantenimento dopo trattamenti a base di anti-EGFR. Comunque dati preliminari escludono un impatto negativo della sospensione del trattamento di induzione continuando una terapia di mantenimento con anti-EGFR +/- 5FU/LV.

In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato inoltre in seconda linea nei pazienti che non lo abbiano impiegato in prima linea.

La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica non cross-resistente può rappresentare un'opzione di trattamento indipendentemente dallo stato di *RAS*.

Cetuximab può essere anche 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 anche utilizzato in seconda linea in associazione a FOLFIRI 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.

L'associazione in II linea di afilbercept 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 che hanno ricevuto e che sono progrediti a tutti i farmaci disponibili per la malattia metastatica (fluoropirimidine, oxaliplatino, irinotecan, anti-VEGF e anti EGFR per i pazienti *RAS* wild-type), salvo che questi non siano controindicati. Al momento non esistono dati di confronto prospettici tra questi due farmaci; tuttavia studi retrospettivi non mostrano differenze di efficacia. Pertanto la scelta dovrebbe basarsi sul diverso profilo di tossicità.

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

Indicatori

- Percentuale di pazienti valutati per *RAS* e *BRAF*;
- Percentuale di pazienti che ricevono almeno 2 linee di trattamento.

Bibliografia

- Douillard JY, Rong A, Sidhu R. RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369: 2159-2160.
- Souglakos J, Philips J, Wang R 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, Ruzzo A, Cremolini C 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, Claes B, Bernasconi D 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, Vignoud J, Tournigand C et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 214-219.
- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI)

as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J 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.
- Falcone A, Loupakis F. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3505). ASCO 2013.
- 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.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E 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, Hambleton J, Mass RD 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, Twelves C, Cassidy J, 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, Tabernero J, Gomez-Espana A 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, Clarke S, Diaz-Rubio E 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, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 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.

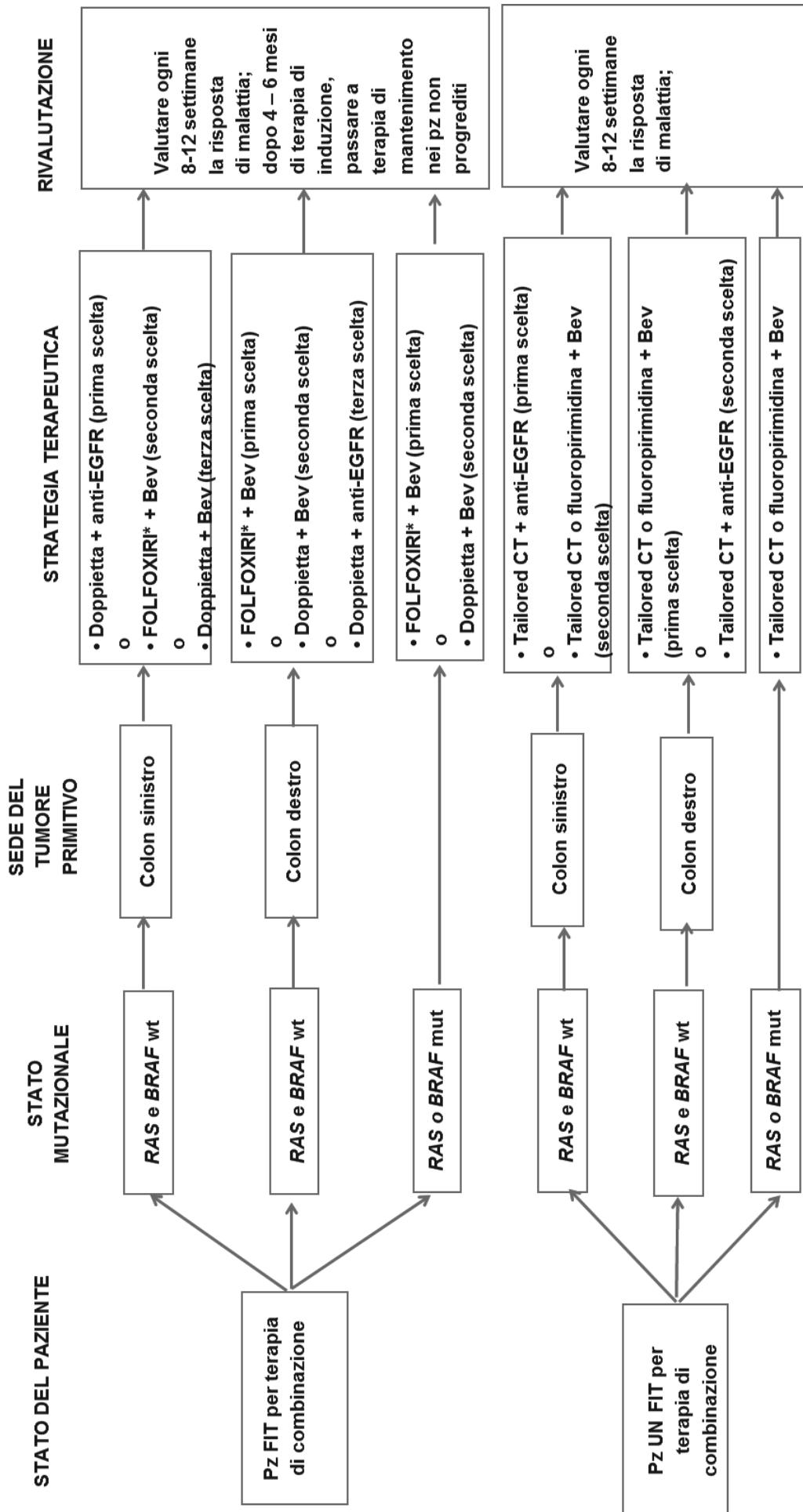
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, A K. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506) ASCO 2013.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ 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, Yood MU, Berlin J 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, Rivera F, Berry S 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, Loupakis F, Salvatore L 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, Cremolini C, Salvatore L 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, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D 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, Loupakis F, Salvatore L, 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): ix-e9 (abstract LBA17).
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG 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, Guren T, Glimelius B 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, Siena S, Cassidy J 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, Price TJ, Cervantes A 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, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best

- supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of afibertcept 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, Cervantes A, Figer A 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, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-5733.
 - Koopman M, Simkens L, May A 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, Graeven U, Lerchenmuller CA 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, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, Sydes B, Madi A, Sizer B, Lowdell C, Middleton G, Butler R, Kaplan R, Maughan T; 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.
 - P. García Alfonso, M. Benavides, A. Sánchez Ruiz, C. Guillen-Ponce, M.J. Safont, J. Alcaide, A. Gómez, R. Lopez, J.L. Manzano, M. Mendez Urena, F. Rivera, J. Sastre, C. Grávalos, T. García García, J.I. Martín-Valades, E. Falco, E. González Flores, M. Navalón, E. Diaz Rubio, E. Aranda.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.
 - Filippo Pietrantonio, Federica Morano, Salvatore Corallo, Sara Lonardi, Chiara Cremolini, Lorenza Rimassa, Andrea Sartore-Bianchi, Marco Tampellini, Sara Bustreo, Matteo Clavarezza, Roberto Muriel, Alberto Zaniboni, Vincenzo Adamo, Gianluca Tomasello, Monica Giordano, Fausto Petrelli, Raffaella Longarini, Vittorina Zagonel, Maria Di Bartolomeo, Filippo G. De Braud. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3505).
 - 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, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RE COURSE

Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.

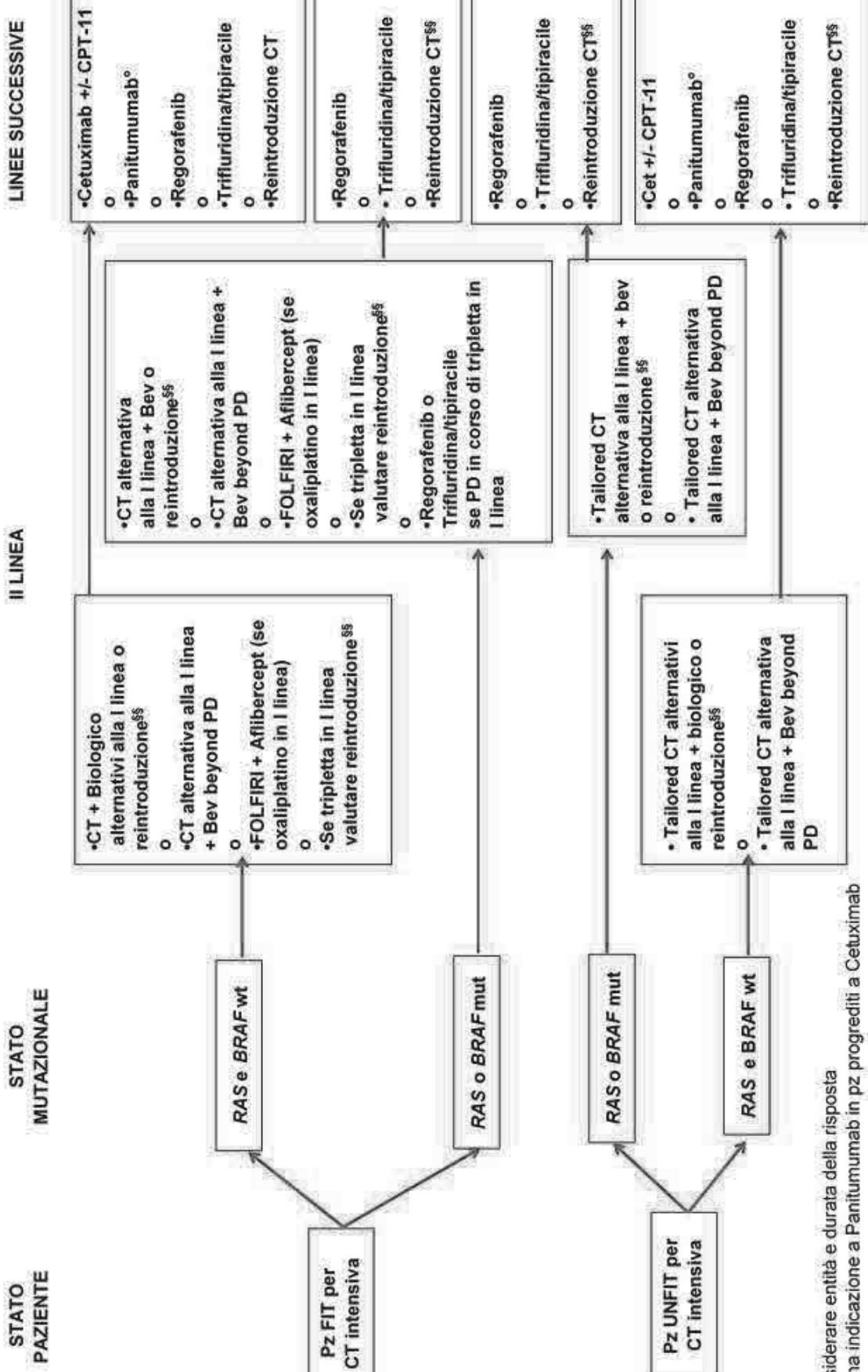
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E3, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJO, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422.
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. 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.

MALATTIA METASTATICA NON RESECATIVA – PRIMA LINEA



*Pz fit per tripletta (pz con età ≤ 70 anni ed ECOG-PS 0-2; pz con età compresa tra 71 e 75 anni ed ECOG-PS 0)

MALATTIA METASTATICA NON RESECATILE – LINEE AVANZATE



1.10.

Follow-up

Un percorso di follow-up post-trattamento ha lo scopo di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente resecabile, identificare seconde neoplasie e rilevare possibili sequele precoci e tardive delle PDTA colon - retto
 rev. febbraio 2019

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.

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.

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/>. Accessed November 1, 2011.

FOLLOW-UP

COLONSCOPIA (in tutti i pazienti a prescindere dallo stadio)

• Timing

- *Colonscopia pre-operatoria completa*: ripetere a 1 anno dall'intervento;
- *Colonscopia pre-operatoria incompleta*: ripetere quanto prima, max < 6-8 mesi dall'intervento;
- A seguire ripetere al terzo anno e poi ogni 5 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 (se pT2N0)	ogni 6 mesi
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 (se pT2N0)	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.