



## **Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici**

**Luglio 2005**

# CAPITOLO 4

## RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Coordinatore: Francesco Di Costanzo

*Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Allegrini Giacomo	Oncologia	ASL 6 Livorno
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Angioli Donato	Gastroenterologia	ASL 8 Arezzo
Arcangeli Annarosa	Oncologia molecolare	Università di Firenze
Bechi Paolo	Chirurgia	AOUC Firenze
Biti Giampaolo	Radioterapia	AOUC Firenze
Calvaruso Vito	Endoscopia	ASL 5 Pisa
Celona Giuseppe	Chirurgia	ASL 5 Pisa
De Giorgi Ugo	Oncologia	ASL 11 Empoli
Di Lieto Marco	Radioterapia	ASL 3 Pistoia
Fabbrucci Paolo	Chirurgia	ASL 10 Firenze
Fiorentini Giammaria	Oncologia	ASL 11 Empoli
Franceschini Franco	Chirurgia	ASL 10 Firenze
Fucini Claudio	Chirurgia	AOUC Firenze
Galardi Alessandra	Radioterapia	AOUC Firenze
Gasperoni Silvia	Oncologia	AOUC Firenze
Genuardi Maurizio	Genetica	AOUC Firenze
Goletti Orlando	Chirurgia	ASL 5 Pisa
Grazzini Grazia	Oncologia	CSPO Firenze
Janni Alberto	Chirurgia	AOUC Firenze
Lazzi Stefano	Anatomia patologica	AOU Siena
Manetti Andrea	Chirurgia	AOUC Firenze
Mantellini Paola	Epidemiologia	CSPO Firenze
Masi Andrea	Radiologia	AOUC Firenze
Mazza Ernesto	Radiologia	AOUC Firenze
Medi Francesco	Chirurgia	ASL 12 Versilia
Messerini Luca	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Mini Enrico	Farmacologia oncologica	AOUC Firenze
Moretti Renato	Chirurgia	AOUC Firenze
Morettini Alessandro	Chirurgia	AOUC Firenze
Mosca Franco	Chirurgia	AOU Pisa
Naspetti Riccardo	Chirurgia	AOUC Firenze
Paci Eugenio	Epidemiologia	CSPO Firenze
Pinto Enrico	Chirurgia	AOU Siena
Ponticelli Pietro	Radioterapia	ASL 8 Arezzo
Pirtoli Luigi	Radioterapia	AOU Siena
Puliti Maurizio	MMG	ASL 10 Firenze
Ribecco Angela S.	Oncologia	ASL 10 Firenze
Sainato Aldo	Radioterapia	AOU Pisa
Sarnelli Roberta	Anatomia patologica	ASL 6 Livorno
Seccia Massimo	Chirurgia	AOU Pisa
Tagliagambe Angiolo	Radioterapia	ASL 1 Massa Carrara
Tanzini Gabriello	Chirurgia	AOU Siena
Tonelli Francesco	Chirurgia	AOUC Firenze
Tonelli Pietro	Chirurgia	AOUC Firenze
Valanzano Rosa	Chirurgia	AOUC Firenze
Valeri Andrea	Chirurgia	AOUC Firenze
Venturini Gianluigi	Gastroenterologia	ASL 5 Pisa

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale

## 4.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma del colon-retto rappresenta la seconda causa di morte dopo il carcinoma del polmone ed il carcinoma della mammella nella donna, rivestendo un'importanza strategica nella lotta ai tumori e nella programmazione sanitaria.

Queste raccomandazioni sono il frutto di un intenso lavoro di gruppo che ha visto la partecipazione di numerosi specialisti (epidemiologi, chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, gastroenterologi, anatomo-patologi, endoscopisti, radiologi), nell'intento di razionalizzare tutte le fasi del percorso clinico alla luce delle attuali conoscenze scientifiche.

Il miglioramento delle conoscenze scientifiche e della metodologia clinica si potranno tradurre in una migliore utilizzazione delle risorse umane ed economiche. Questo passo rappresenta, infine, l'inizio di un percorso utile al monitoraggio dell'outcome, come parametro di qualità erogata dai servizi sanitari regionali.

## 4.2 DIAGNOSI

### 4.2.1 Strategie di screening nella popolazione a rischio generico per CCR

#### SCREENING PER IL CARCINOMA COLORETTALE: TEST DISPONIBILI

I test per la diagnosi precoce del CCR sono sostanzialmente di due tipi:

- la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT);
- test endoscopici e radiologici [sigmoidoscopia flessibile, colonscopia, colon per clisma a doppio contrasto (DCBE)].

I primi agiscono prevalentemente, anche se non esclusivamente, attraverso la diagnosi precoce dei tumori invasivi, mentre i test endoscopici si pongono l'obiettivo di ridurre l'incidenza, cioè la frequenza della malattia, attraverso l'identificazione e la successiva bonifica dei polipi adenomatosi, interrompendo quindi la sequenza adenoma-carcinoma.

#### *Evidenze di efficacia*

##### *FOBT*

Gli studi clinici randomizzati e controllati finora condotti hanno evidenziato che lo screening mediante ricerca del sangue occulto fecale è in grado di ridurre la mortalità di circa il 13-33% per cancro coloretale nelle popolazioni in cui viene offerto, a seconda della periodicità, del tipo di test, della partecipazione registrata nello studio.

Nei trials citati è stato utilizzato il *test al guaiaco*, che sfrutta l'attività perossidasi dei vari tipi di emoglobina compresa quella di origine animale e può essere positivizzato anche da alcune sostanze ad attività perossidasi di origine vegetale presenti nella dieta. Viene di solito effettuato su tre campioni fecali, allo scopo di incrementarne la sensibilità. Per limitare invece le false positività dovute agli alimenti, viene effettuato in regime di restrizione dietetica per periodi di tempo di 3 o più giorni. Il test può essere sottoposto a reidratazione, che consiste nell'aggiunta di una goccia di acqua distillata prima dello sviluppo. Tale procedura incrementa notevolmente la sensibilità del test, ma con una caduta significativa della specificità.

Recentemente, numerosi studi hanno invece dimostrato che i *test immunochimici* (emoagglutinazione inversa passiva, agglutinazione su lattice) sono più sensibili rispetto al tradizionale test al guaiaco e sono specifici per l'emoglobina umana, non necessitando di alcuna dieta. La migliore accuratezza di questi test su un solo prelievo fecale assicura mediamente una protezione più lunga che permette di eseguire il test ad intervalli biennali, invece dell'intervallo annuale necessario con il test al guaiaco.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego di test immunochimici su un solo giorno di campionamento e senza dieta è costituito dall'effetto facilitante sull'adesione della popolazione all'invito di screening, da sempre considerato un fattore critico in questo tipo di screening.

#### *Test endoscopici*

Per quanto riguarda i test endoscopici, studi sperimentali sull'efficacia dell'endoscopia (sigmoidoscopia flessibile - FS) sono in corso o ancora in fase di avvio (colonscopia). Nel complesso comunque vi è un consenso abbastanza ampio sul fatto che un intervento precoce, ottenuto con diversi approcci, possa portare ad un risultato efficace.

Per quanto riguarda la *sigmoidoscopia*, tali evidenze si basano su motivazioni biologiche, su studi caso-controllo e su studi prospettici, randomizzati e non randomizzati, di limitata potenza. Nello studio S.Co.Re.2 (studio randomizzato di confronto di diverse strategie di screening), la sigmoidoscopia eseguita con strumento flessibile ha mostrato una buona accettabilità da parte dei soggetti che si sono sottoposti all'esame ed un limitato numero di effetti collaterali. Questa metodica di screening offre inoltre la possibilità di rimuovere i polipi nel

corso dell'esecuzione del test, cosicché la procedura di screening può essere contemporaneamente diagnostica e terapeutica.

Sono attualmente in corso tre grandi trials internazionali sull'efficacia della sigmoidoscopia, i cui risultati però non saranno disponibili prima di qualche anno.

Per quanto concerne lo screening con *colonscopia totale*, la sua efficacia nella riduzione di incidenza da cancro colo-rettale non è stata studiata in studi randomizzati. Esistono però forti evidenze indirette che hanno stimato una riduzione di incidenza dal 76 al 90% mediante questa strategia. Il National Cancer Institute sta ora finanziando uno studio pilota di fattibilità.

In Italia è in corso uno studio multicentrico randomizzato denominato S.Co.Re.3, in cui si confrontano i risultati in termini di lesioni trovate e accettabilità delle tre diverse strategie (FOBT, sigmoidoscopia flessibile e colonscopia totale).

L'impiego della colonscopia come test di screening è però ostacolata da alcuni fattori, quali la scarsa accettabilità dell'esame da parte della popolazione, gli alti costi, i rischi maggiori rispetto alla FS, la necessità di una preparazione preliminare e spesso di una sedazione. La colonscopia è quindi difficilmente proponibile allo stato attuale come test di screening di popolazione, mentre può rappresentare un'opzione di screening individuale (cosiddetto case-finding), nell'ambito di un rapporto diretto medico-paziente.

### Test radiologici

Non sono disponibili in letteratura studi che esaminano l'efficacia del colon per clisma a doppio contrasto nel ridurre l'incidenza o la mortalità per CCR. La sensibilità per grossi adenomi o CCR è inferiore a quella della colonscopia: in uno studio non randomizzato su oltre 2000 casi di CCR la sensibilità per cancro è risultata pari all'85% per il colon per clisma a d.c. e al 95% per la colonscopia. Inoltre, a differenza della colonscopia, il test radiologico non permette l'esecuzione di esami biotici e di polipectomie.

### RACCOMANDAZIONI

In data 2 Dicembre 2003 il Consiglio dell'Unione Europea, in base all'articolo 152 del trattato che istituisce la Comunità Europea, ha emanato una raccomandazione (2003/878/CE) relativa alla esecuzione ed implementazione di programmi di screening organizzato negli stati membri. *Nell'ambito del cancro del colon-retto il test di screening che soddisfa la raccomandazione in oggetto è la ricerca del sangue occulto nelle feci (FOBT) da somministrarsi in uomini e donne in età compresa tra i 50 ed i 74 anni.* Inoltre, la relazione (A5-0381/2003) del 5 Novembre 2003 da parte della Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la politica dei consumatori sottolinea che tra i test di screening, attualmente in fase di valutazione, potenzialmente promettenti risultano essere il test immunologico di ricerca del sangue occulto fecale e la colonscopia flessibile.

In Italia, il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 promosso dal Ministero della Salute afferma che "... allo stato attuale delle conoscenze, esami di screening di comprovata efficacia sono il Pap-test, la mammografia, e la ricerca del sangue occulto fecale...". Le linee guida approvate dalla Commissione Oncologica Nazionale nel 1996 indicano che "Metodiche efficaci per lo screening del cancro colo-rettale includono il test per la ricerca del sangue occulto fecale e la sigmoidoscopia. Non vi è un'evidenza sufficiente per determinare quale di questi due metodi sia più efficace, o se la combinazione del FOBT con la FS produca maggiori benefici, che l'uno dei due test da solo". Non viene raccomandato un unico modello di intervento da estendere all'intero territorio nazionale, ma si indica come obiettivo da perseguire in modo coordinato a livello nazionale la valutazione delle implicazioni organizzative e finanziarie e dell'impatto dei diversi protocolli e test di screening. L'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali nella elaborazione (anno 2002) delle linee guida su screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon-retto assegna *al test di screening per la ricerca del sangue occulto fecale Livello di evidenza I* (prove ottenute da più studi clinici e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati) e **Grado della raccomandazione A** (l'esecuzione del test fortemente raccomandata); *alla rettosigmoidoscopia e alla colonscopia Livello di evidenza III* (prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi) e **Grado della raccomandazione B** (si nutrono dubbi sul fatto che una determinata procedura debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata - vedi appendici).

Le principali Società Scientifiche americane, quali l'American Cancer Society e l'American Gastroenterological Association, giungono alle stesse conclusioni: si raccomanda fortemente lo screening per CCR nella popolazione a rischio generico a partire dai 50 anni con intervallo annuale per quanto riguarda il FOBT, annuale per il FOBT associato a FS quinquennale, quinquennale per la FS e la DCBE, decennale per la colonscopia. La U.S. Preventive Service Task Force, che raccomanda l'esecuzione di screening per CCR oltre i 50 anni, sottolinea che non vi sono prove sufficienti per stabilire quale strategia di screening sia migliore in termini di bilancio tra benefici e effetti dannosi o di costo-efficacia.

### PROSPETTIVE DI RICERCA

Sono necessari ulteriori studi che consentano di migliorare l'accuratezza dei test immunochimici oggi a disposizione, in particolare per quanto riguarda la possibilità di incrementare la sensibilità del test per gli adenomi,

mediante l'impiego di 2 campionamenti e/o l'utilizzo di diversi cut-off di positività, valutandone l'impatto in termini di costi complessivi del programma.

Nuove metodiche di screening mediante *colonscopia virtuale* o ricerca del DNA fecale sembrano molto promettenti, ma allo stato attuale non esistono studi su popolazione che ne dimostrino l'efficacia. Inoltre per tali metodiche di screening si pongono seri problemi di fattibilità dato il loro elevato costo attuale.

Per quanto riguarda i test basati sullo studio del DNA *fecale*, le evidenze disponibili indicano che l'impiego di un panel di marcatori genetici (k-ras, P53, APC, instabilità del BAT-26, I-DNA) possa costituire un promettente campo di indagine. Gli studi finora disponibili sono però limitati dal piccolo numero di casi studiati e dalle caratteristiche dei soggetti coinvolti. Non esistono infatti studi più ampi su casistiche provenienti da screening di popolazione.

#### 4.2.2 Protocolli di sorveglianza nella popolazione a rischio aumentato per CCR

Le indicazioni per una sorveglianza nei soggetti a rischio familiare di neoplasie colon-rettali sono ormai definite, anche se non sono ancora omogeneamente applicate. Esistono protocolli ben stabiliti per la FAP, l'HNPCC e le altre forme di predisposizione maggiore per le quali i geni responsabili sono noti. In tali protocolli è inclusa la raccomandazione di proporre l'esecuzione dei test genetici per individuare i soggetti a rischio. Sono attualmente disponibili in letteratura dati relativi alla efficacia dei protocolli di sorveglianza colonscopica sia per la FAP che per l'HNPCC, mentre per alcune misure normalmente contemplate (ad es. la sorveglianza dei tumori dell'endometrio e ovarici con ecografia transvaginale e biopsia endometriale nell'HNPCC) non sono ancora state ottenute evidenze chiare. *A livello internazionale viene suggerita l'esecuzione di colonscopie (con inizio ad età variabile e ad intervalli di tempo diversi, a seconda del tipo di storia familiare) in soggetti a rischio familiare moderato (vedi appendici).*

Come appare evidente, l'approccio alla sorveglianza dei soggetti con rischio familiare di CCR richiede competenze multidisciplinari e, ai fini di una migliore efficacia e di una valutazione dell'impatto che esso ha sulle condizioni di salute (anche psichica) dei soggetti a rischio, è opportuno che sia effettuato in strutture dedicate cui afferiscano diverse figure professionali.

A questo proposito è in fase di attivazione nell'Area Vasta Fiorentina un ambulatorio multidisciplinare per la gestione clinica di soggetti con rischio familiare di alto grado, mentre a livello regionale è in corso uno studio multicentrico di fattibilità relativo alla sorveglianza colonscopica dei soggetti a rischio aumentato per familiarità di cancro coloretale. Protocolli di sorveglianza endoscopica ad intervalli regolari sono inoltre previsti anche per soggetti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) e pazienti con anamnesi positiva per adenoma e/o cancro coloretale (vedi appendici).

#### 4.2.3 Anatomia patologica

##### CAMPIONAMENTO E REFERTO ISTOPATOLOGICO

##### ADENOMA

Il materiale asportato endoscopicamente va processato in modo ottimale secondo le indicazioni di seguito riportate.

- a) *Fissazione*: il polipo asportato endoscopicamente deve essere sottoposto a fissazione in un'adeguata quantità di fissativo (almeno 10 volte il volume del polipo) per un tempo variabile in relazione alle dimensioni del polipo ed al fissativo usato: 2-5 ore in formalina tamponata per i polipi  $\leq 1$  cm,  $> 12$  ore per i polipi  $> 1$  cm. La fissazione corretta consente di campionare il polipo senza frammentarlo e permette uno studio istologico ottimale.
- b) *Campionamento*: in primo luogo il patologo identifica la testa, l'eventuale peduncolo e la base d'impianto del polipo; vengono quindi effettuate sezioni sagittali che passano per il limite di sezione del polipo, rispettando così i rapporti fra le strutture della mucosa e della sottomucosa; inoltre sono eseguite ulteriori sezioni parallele alle prime per campionare tutto il polipo.

Le sezioni effettuate vengono separatamente incluse in blocchetti di paraffina da ognuno dei quali si allestiscono almeno tre sezioni di 5 mm che sono colorate con ematossilina ed eosina ed esaminate istologicamente.

##### CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEGLI ADENOMI

Secondo la classificazione istologica WHO dei tumori coloretali, si distinguono quattro tipi di adenoma: tubulare (componente tubulare  $> 80\%$ ), villosa (componente villosa  $> 80\%$ ), tubulo-villosa (entrambe le componenti presenti in misura compresa tra 20 e 80%) e serrato (più raro e probabilmente sottodiagnosticato, caratterizzato dalla configurazione seghettata del polipo iperplastico, ma con presenza di displasia nella porzione superiore delle cripte e nell'epitelio superficiale). Per polipo misto iperplastico/adenomatoso si intende invece una lesione

che presenta aree distinte con il tipico aspetto del polipo iperplastico e dell'adenoma. La displasia viene graduata in basso grado (lieve e moderata) ed alto grado (grave), in base all'entità delle alterazioni architetturali (conformazione delle ghiandole e dei villi) e citologiche (muco-secrezione, stratificazione, polarità, ipercromasia e polimorfismo nucleari, attività mitotica).

#### ADENOMA CON CARCINOMA INVASIVO ASPORTATO ENDOSCOPICAMENTE

Tale dizione è riservata agli adenomi con aree più o meno estese di carcinoma che infiltra inequivocabilmente la sottomucosa attraverso il superamento completo della muscularis mucosae.

L'adenoma con carcinoma invasivo è la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1) dotata di potenziale metastatico (variabile 0-35% dei casi) che è in relazione con alcuni parametri istologici che devono essere valutati ed esplicitati nel referto istologico per orientare la programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico).

I parametri da valutare sono i seguenti:

1. stato del margine di resezione endoscopica (valutato misurando la distanza minima in mm delle cellule cancerighe dal limite):
  - libero (distanza > 2 mm);
  - positivo (distanza ≤ 2 mm);
  - non valutabile (difetto di orientamento o artefatti);
2. grado istologico di differenziazione del carcinoma:
  - basso grado vs alto grado;
3. presenza di emboli neoplastici linfatici o venosi:
  - assenti/presenti.

Il margine non valutabile viene considerato come parametro prognostico sfavorevole.

Tali parametri devono essere sempre riportati nel referto istopatologico, anche se negativi. Utilizzando tali parametri è possibile distinguere due categorie di adenomi con carcinoma invasivo:

- a basso rischio di evoluzione (quando tutti i parametri sono favorevoli);
- ad alto rischio di evoluzione (quando 1 o più parametri sono sfavorevoli).

Il patologo dovrebbe, quando il campionamento lo consente, riportare i parametri valutati e definire a quali delle due categorie (basso rischio vs alto rischio) appartiene il polipo asportato endoscopicamente, fornendo così un riferimento importante per le successive strategie terapeutiche (follow-up vs resezione post-polipectomia).

L'esame della letteratura dimostra infatti che il rischio di residuo tumorale e/o metastasi linfonodali dopo la polipectomia endoscopica è pari a 0% per gli adenomi cancerizzati a basso rischio di evoluzione mentre è circa 25% (valore medio) per gli adenomi cancerizzati ad alto rischio di evoluzione.

#### CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Il materiale di exeresi chirurgica deve essere inviato in adeguati contenitori contenenti formalina tamponata dopo essere stato aperto dal chirurgo lungo il margine antimesenterico.

La descrizione macroscopica del pezzo chirurgico dovrà fornire indicazioni sulla lunghezza dell'intestino asportato, sulla sede e sull'aspetto macroscopico della neoplasia, sulle dimensioni (diametro massimo), sulla distanza dai margini, sulla presenza di tumori sincroni (carcinomi, polipi).

Per le neoplasie del retto e dell'ampolla occorre identificare l'esatta sede del tumore e precisarne il rapporto con il peritoneo (sopra-sottoperitoneale).

Si operano quindi almeno tre prelievi della neoplasia di cui uno nel punto di maggior infiltratività e due nei punti di passaggio fra neoplasia e mucosa circostante (utile per lo studio dell'origine); questa campionatura è la minima indispensabile per una diagnosi di routine. Per un'accurata evidenziazione di emboli neoplastici nei vasi linfatici o venosi intra- ed extraparietali e di infiltrazione di tronchi nervosi è consigliabile tuttavia operare più prelievi (almeno 1 per cm di neoplasia). Inoltre occorre campionare i margini di sezione chirurgica ed isolare, seguendo il decorso dei vasi, tutti i linfonodi regionali iniziando dall'apice del meso. I linfonodi non locoregionali (inviati in contenitori separati con esatta indicazione di sede) devono essere campionati e refertati separatamente.

Il referto deve sempre indicare il numero totale di linfonodi repertati e di quelli con metastasi distinguendo in questo caso il coinvolgimento dei linfonodi locoregionali da quelli non locoregionali.

#### PARAMETRI PROGNOSTICI

Lo stadio rimane il fattore prognostico di maggior valore, ma numerose altre caratteristiche istologiche sono considerate di valore prognostico nel carcinoma coloretale e possono essere riportate nel referto istopatologico. Quelle con maggior significato clinico sono le seguenti: il tipo di crescita (espansiva od infiltrativa), il grado di infiltrazione linfocitaria al margine di invasione, la presenza di nidi e cellule neoplastiche "pattern budding" (per il retto) sul fronte di avanzamento tumorale, la presenza di aggregati nodulari linfocitari peritumorali (reazione linfocitaria "tipo Crohn"), il numero di linfociti all'interno della neoplasia (tumor-infiltrating lymphocytes o TIL), l'invasione vascolare e perineurale.

CARCINOMA DEL COLON-RETTO CHECKLIST

<b>Sede anatomica</b>			
cieco		colon ascendente	flessura epatica
colon trasverso		flessura splenica	colon discendente
sigma		sigma-retto	retto
<b>Aspetto macroscopico</b>			
vegetante		ulcerato	infiltrante
			a placca anulare tipo linite
dimensioni cm			
<b>Istotipo</b>			
adenocarcinoma		adenocarcinoma mucinoso (colloide)	
carcinoma a cellule ad anello con castone		carcinoma midollare	
carcinoma indifferenziato		carcinoma a piccole cellule	
carcinoma adenosquamoso		carcinoma a cellule squamose	
<b>Grado di differenziazione</b>			
G1	G2	G3	G4
<b>Livello d'infiltrazione</b>			
intramucoso		sottomucoso	muscolare
connettivo perimuscolare	≤ 5 mm	sierosa	organi adiacenti
	> 5 mm		
<b>Metastasi linfonodali</b>			
numero di linfonodi coinvolti		numero di linfonodi repertati	
presenza di micrometastasi (mi)	sì	no	
<b>Metastasi a distanza</b>			
	sì	no	
<b>Margini coinvolti</b>			
prossimale	sì	no	
distale	sì	no	
radiale	sì	no	

MARGINI DI RESEZIONE

Il residuo tumorale dopo intervento chirurgico deve essere indicato utilizzando la categoria R. Il patologo utilizza la categoria R per lo stato dei margini di resezione.

La valutazione macroscopica ed istologica dell'adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale, è estremamente importante per esprimere un giudizio sulla radicalità dell'intervento, che è ritenuta un importante fattore per la prognosi e per un'adeguata pianificazione terapeutica. In particolare, nel carcinoma del retto è fondamentale la valutazione del margine radiale (circonferenziale) di resezione, essendo il suo interessamento il più importante fattore predittivo di recidiva loco-regionale. Nelle neoplasie rettali la distanza minima del tumore dai margini di resezione radiale e distale deve essere sempre indicata. Per quanto riguarda la valutazione del margine radiale si devono eseguire sezioni trasversali all'asse longitudinale del viscere, dopo aver marcato con inchiostro di china il margine stesso, ed eseguire la misurazione ed i prelievi sulla sezione con la maggiore infiltrazione tumorale.

Il coinvolgimento dei margini viene considerato come il corrispettivo di tumore residuo nel paziente e classificato come nella Tabella 1.

Tabella 1 - Residuo tumorale

RX	Non determinabile
R0	Assenza di residui tumorali
R1	Residui tumorali microscopici
R2	Residui tumorali macroscopici

STADIAZIONE DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE

La stadiazione delle neoplasie trattate con radioterapia o radio e chemioterapia prima dell'intervento chirurgico si effettua utilizzando le stesse indicazioni del TNM, ma le categorie TNM vengono precedute dal prefisso "y" (ad esempio ypT2) ed indicano l'estensione del tumore al momento della valutazione istopatologica. L'effetto della terapia neoadiuvante sulla neoplasia può essere valutato determinando il grado di regressione tumorale (TRG) secondo lo schema presentato nella Tabella 2.

Tabella 2 - Regressione tumorale

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

#### 4.2.4 Fattori biomolecolari, prognostici e predittivi

Lo stadio clinico-patologico è, a tutt'oggi, il più importante fattore prognostico.

È tuttavia doveroso sottolineare che la ricerca attuale ha identificato, e sta identificando, numerosi fattori biomolecolari, che si possono configurare come indicatori di aggressività tumorale. Anche se, allo stato attuale, nessun biomarcatore è stato validato in ambito clinico, il profilo molecolare dei tumori colorettali sarà la variabile che detterà future decisioni terapeutiche.

Premettendo che, per marcatori molecolari, si intendono molecole espresse dal tumore e/o dall'ospite che sono associate con la ricaduta o con la sopravvivenza, riportiamo qui di seguito i principali marcatori molecolari a tutt'oggi identificati per i tumori colorettali, in funzione della loro appurata funzione nel processo di trasformazione e progressione tumorale.

##### MARCATORI DELLA MASSA TUMORALE

Fra i numerosi biomarcatori circolanti (nel sangue e in altri liquidi biologici), allo stato attuale delle conoscenze solo per l'*antigene carcinoembrionario (CEA)*, sono disponibili dati sufficienti a fornire raccomandazioni con accettabile livello di evidenza. L'uso del dosaggio preoperatorio del CEA quale marcatore di ricaduta e di sopravvivenza è fortemente supportato dai dati esistenti in letteratura. Inoltre è fortemente consigliato il monitoraggio del CEA durante il follow-up. Il dosaggio del CEA può essere effettuato pressoché in qualunque struttura sanitaria regionale.

##### ONCOGENI

Gli oncogeni sono geni che codificano per proteine che promuovono la proliferazione cellulare. Mutazioni e/o amplificazioni di oncogeni sono pertanto strettamente correlate al processo di trasformazione neoplastica. In questa categoria annoveriamo:

a) Geni della famiglia *Ras*: tali geni codificano per proteine ad attività GTPasica, intimamente associate al controllo della proliferazione cellulare. Il significato prognostico di mutazioni di tali geni, soprattutto nei codoni 12 e 13, rimane ancora controverso, e protocolli di ricerca a tal riguardo sono attualmente in corso.

b) *Erb-B2 (Her-2/neu)* e recettore per "epidermal growth factor" (EGF-R): entrambe le molecole sono recettori di membrana, ad attività tirosino-chinasica, intimamente coinvolti nella regolazione della proliferazione cellulare. Lo studio del loro ruolo nel carcinoma colorettale è ancora in corso, e meno definito di quello emerso nel carcinoma della mammella. È opportuno sottolineare che l'importanza di questi due marcatori è strettamente legata al fatto che terapie mirate, rivolte contro tali molecole, stanno entrando a far parte del regime chemioterapico in associazione con la chemioterapia convenzionale. Attualmente la valutazione dell'EGF-R, con metodo immunostochimico, viene effettuata presso il Dipartimento Oncologico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, il Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia dell'Università di Firenze, l'Unità Operativa di Anatomia Patologica dell'Azienda USL 3 e il Dipartimento Oncologico dell'Università di Pisa, Cattedra Anatomia Patologica.

##### GENI ONCO-SOPPRESSORI

Si tratta di geni che codificano per proteine che inibiscono la proliferazione cellulare. La perdita di tali geni o mutazioni che ne impedisce la funzione è pertanto correlata allo sviluppo della neoplasia. Fra i geni oncosoppressori coinvolti nella carcinogenesi colorettale, ricordiamo:

a) *p53*: molti studi sono stati condotti, con tecniche immunostochimiche, in carcinomi colorettali, ma hanno dato risultati spesso contrastanti. È ipotizzabile che l'analisi genetica delle mutazioni di *p53* possa validare tale parametro come marcatore prognostico nel cancro colorettale.

b) *DCC e delezione di 18q*. La delezione di 18q è presente nel 60-70% dei casi di cancro colorettale. Almeno tre geni oncosoppressori (*DCC*, *Smad2* e *Smad4*) sono localizzati in posizione 18q21, ma il gene principalmente coin-

volto non è stato ancora identificato. Numerosi studi hanno riportato che la delezione allelica (o perdita di eterozigosi, LOH) di 18q determina una prognosi peggiore nel carcinoma coloretale Stadio II e Stadio III. Più recentemente è stato evidenziato che l'associazione della LOH in 18q con altre LOH (in particolare dei cromosomi 17p e 8p) potrebbe meglio configurarsi come fattore prognostico.

c) *Instabilità dei microsatelliti (MSI)*. La MSI corrisponde a difetti nei meccanismi di riparazione dei danni al DNA ("DNA repair"). Mentre è noto che i casi di cancro coloretale ereditario non associato a poliposi (HNPCC) originano da mutazioni dei geni che codificano per il DNA repair, instabilità dei microsatelliti sono state trovate associate anche ai casi sporadici. In particolare, numerosi studi hanno evidenziato che pazienti con tumore con elevata instabilità (MSI-H) hanno una prognosi migliore, indipendentemente dallo stadio e da altre variabili clinico-patologiche. La MSI è stata anche proposta come fattore predittivo di beneficio dalla chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile (FU), ma il dato è controverso. La determinazione e la valutazione immunohistochimica delle proteine codificate dai geni del riparo hMSH2 e hMLH1 è effettuata presso il Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia dell'Università di Firenze.

#### APOPTOSI

Fra i geni coinvolti nel processo di apoptosi, e che pertanto regolano la sopravvivenza cellulare, quello che ha ottenuto maggiori consensi come possibile fattore prognostico è:

a) *Bcl-2*: questo gene codifica per una proteina a funzione anti-apoptotica; la sua overespressione produce pertanto un difetto nella capacità di proteggere la massa neoplastica dall'apoptosi. Gli studi, per quanto riguarda il cancro coloretale, sono ancora pochi, anche se sta emergendo che un'overespressione di Bcl-2 correla con una prognosi migliore.

#### ANGIOGENESI

Nello sviluppo della malattia neoplastica, la tappa successiva, rispetto alle alterazioni della proliferazione e della sopravvivenza neoplastica, è rappresentata dall'invasione dei tessuti circostanti e dalla capacità di dare metastasi. A tutt'oggi esistono dati molto controversi riguardo alla validità della misura della quantità e densità dei microvasi quali fattori prognostici, alcuni fattori associati alla via angiogenetica sono stati valutati:

a) *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*. È stata valutata sia la concentrazione serica sia l'espressione intratumorale, tramite metodiche immunohistochimiche, di tale fattore. Anche se i risultati, per quanto riguarda il cancro coloretale, sono ancora preliminari, VEGF può essere un promettente fattore di malignità. Protocolli di ricerca a tal riguardo sono attualmente in corso presso il Dipartimento di Patologia e Oncologia Sperimentali dell'Università di Firenze.

#### MOLECOLE TARGET DI CHEMIOTERAPICI

La timidilato sintetasi (TS), enzima essenziale per la replicazione del DNA, è il target del principale farmaco utilizzato nella terapia del carcinoma coloretale, il 5-fluorouracile. Nel carcinoma metastatico, elevati livelli di espressione tumorale di TS sono risultati associarsi ad un basso tasso di risposta al trattamento con 5-FU. L'espressione di TS è stata anche proposta come indicatore prognostico nel carcinoma localmente avanzato. Protocolli di ricerca a tal riguardo sono attualmente in corso presso il Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica dell'Università di Firenze.

Altri marcatori bio-molecolari per i quali esistono protocolli sperimentali in fase iniziale, presso diversi centri della Regione sono: Cox-2 (Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica dell'Università di Firenze), hERG1 (Dipartimento di Patologia e Oncologia Sperimentali dell'Università di Firenze).

#### CONCLUSIONI

Allo stato attuale delle conoscenze, non sembra possibile individuare con precisione alcun fattore prognostico bio-molecolare, con una validità clinica accertata e standardizzata. Nonostante ciò, l'identificazione di fattori molecolari che abbiano un significato prognostico nel cancro coloretale saranno essenziali nel migliorare il trattamento e l'outcome della malattia. È possibile prospettare che, più che un singolo marcatore, l'identificazione di un "profilo molecolare di rischio", risultante dall'analisi di diversi marcatori molecolari, debba essere sviluppata e possa avere un significato clinico, prognostico e terapeutico più preciso.

#### 4.2.5 Esami di diagnosi e stadiazione

Gli accertamenti diagnostici devono essere guidati dall'interpretazione dei segni e dei sintomi emergenti duran-

te un'accurata visita clinica che comprenda anche l'esecuzione di un'esplorazione rettale digitale. L'esplorazione rettale è un semplice esame che, pur limitandosi al tratto distale del retto, può consentire la diagnosi sino al 10-15% dei tumori del grosso intestino.

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

#### 4.2.5.1 Esami di maggiore utilità nella diagnosi

##### RETTOSIGMOIDOSCOPIA

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

##### COLONSCOPIA

È un esame che richiede la preparazione per il paziente (dieta senza scorie per due giorni e somministrazione di un lassativo osmotico il pomeriggio del giorno precedente l'esame). Presenta un costo discreto. Nel settore dello screening è un esame indispensabile in popolazioni a rischio (familiarità, diagnosi pregressa di polipi o carcinomi coloretali, presenza di malattie infiammatorie intestinali croniche). Nei tumori del grosso intestino, la colonscopia è l'esame con maggiore accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità superiori al 95%). In presenza di polipi, oltre alla diagnosi, è possibile il trattamento delle lesioni. Le complicazioni si verificano più frequentemente dopo una polipectomia, con un'incidenza complessiva di emorragia variabile tra lo 0.2 e il 2.5% ed un'incidenza di perforazione variabile tra lo 0.07 e lo 0.7%. La perforazione è evento molto raro, che necessita in genere di intervento chirurgico in urgenza. La pancolonscopia è attualmente da considerarsi l'esame di riferimento per la diagnosi del carcinoma del grosso intestino.

##### COLONSCOPIA VIRTUALE

La tecnologia digitale, lo sviluppo dell'elettronica e dell'informatica hanno consentito un'evoluzione della diagnostica per immagini che oggi può avvalersi di apparecchiature capaci di generare immagini tridimensionali. La possibilità di ottenere con la tomografia computerizzata (TC) un volume di dati dell'intero addome e lo sviluppo di un programma informatico, che consenta la visualizzazione del lume intestinale dal suo interno, hanno reso possibile una nuova modalità d'esplorazione del colon definita "colonscopia virtuale". Tale metodica ideata nel 1994 è indicata per pazienti con sintomi associabili alla presenza di un tumore del colon o per prevenzione in soggetti asintomatici. Nel primo caso, la colonscopia virtuale può essere eseguita in alternativa alla colonscopia tradizionale, se quest'ultima viene rifiutata dal paziente o se per particolari condizioni anatomiche non è possibile completare l'esame. Nel secondo caso, i sintomi e i segni che più frequentemente consigliano un esame del colon sono la proctorragia, la perdita di peso non giustificata, l'anemia, il dolore addominale, le alterazioni dell'alvo e la palpazione di una massa addominale.

Non è stato ancora stabilito quale esame sia migliore in termini di costo-beneficio: la colonscopia tradizionale è sicuramente l'esame più affidabile, ma richiede una buona pulizia intestinale, è dolorosa e, anche se raramente, può comportare complicazioni gravi, come la perforazione. La colonscopia virtuale richiede comunque la pulizia intestinale, espone al rischio radiologico, non è esente dal rischio di artefatti e non consente di eseguire biopsie. Inoltre, non esistono ancora studi che ne indichino il suo utilizzo di routine in sostituzione della colonscopia.

##### CLISMA OPACO CON DOPPIO MEZZO DI CONTRASTO

Possiede una sensibilità globale pari al 94%. Nel caso dei polipi, la sensibilità dipende dalle dimensioni: 22% per polipi di 2-3 mm, 56% per polipi di 4-5 mm, 83% per polipi compresi tra 6-9 mm, quasi il 100% per polipi maggiori di 1 cm. Poiché i residui fecali interferiscono con la qualità dell'esame, è consigliabile un'accurata preparazione intestinale come per la colonscopia.

È necessario ricorrere ad una successiva endoscopia per la biopsia o la rimozione delle lesioni eventualmente diagnosticate. Il clisma opaco deve essere eseguito con metodica a doppio contrasto. Qualora vi sia il sospetto di lesioni perforate o di lesioni stenose, che non permettono la progressione dell'endoscopio, l'esame radiologico è preferibile all'endoscopia. In particolare nel caso di sospetta perforazione per l'esame deve essere utilizzato un mezzo di contrasto idrosolubile; nel caso di lesioni stenose può essere utilizzato sia il contrasto idrosolubile sia il bario a bassa concentrazione (circa 40% p/v); in entrambe le situazioni il clisma viene eseguito a contrasto singolo. Altra evenienza in cui può essere eseguito l'esame a contrasto singolo è la mancanza di collaborazione del paziente; infatti per lo studio a doppio contrasto il paziente deve essere in grado di muoversi sul letto radiologico per facilitare il riempimento intestinale. Dal momento che le indagini con il bario interferiscono con la TC, il clisma con bario deve essere programmato almeno 4-5 giorni prima. Anche il clisma opaco, come la colonscopia, presenta, seppure raramente, il rischio di perforazione, con necessità di immediato intervento chirurgico.

#### ECOGRAFIA TRANSRETTALE (± TRANSVAGINALE)

È indagine di prima scelta per la stadiazione locale dei tumori rettali. Non può essere eseguita nei tumori stenose; in questa evenienza nelle donne può essere utilizzata l'ecografia trasvaginale. In letteratura è riportata un'accuratezza diagnostica variabile dal 77 al 98% per lo studio del parametro T, mentre per lo studio del parametro N l'accuratezza è bassa in relazione ad una limitata specificità (intorno al 50%). L'esame è molto utile, in presenza di tumori "precoci", per decidere la fattibilità di un intervento conservativo (escissione chirurgica transanale o asportazione endoscopica).

#### TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

Qualora non fossero utilizzabili l'ecografia transrettale e la RM si impiega la TC per la stadiazione locale. È tuttavia meno accurata sia nella valutazione del parametro T che dell'N. L'accuratezza diagnostica nella valutazione del parametro T può essere incrementata dalla distensione del retto con acqua o con aria. Il vantaggio peculiare dell'utilizzazione della TC è dato dalla possibilità di effettuare durante la stessa indagine la stadiazione loco-regionale e a distanza (parametro M).

#### RISONANZA MAGNETICA (RM)

In caso di neoplasie rettali alte o in tumori stenose la metodica alternativa all'ecografia transrettale più accurata nella stadiazione loco-regionale è la RM. La disponibilità di bobine phased array consente di ottenere immagini di elevata qualità sulla parete intestinale e sulle strutture pelviche con studio dall'esterno. Deve essere ricordato che l'indagine RM può essere eseguita anche con bobina endocavitaria; questa è però gravata dagli stessi problemi dell'ecografia transrettale e inoltre, con sostanziale parità di accuratezza diagnostica, rappresenta un esame di maggiore durata e più costoso nei confronti dell'ecografia. Qualora la stadiazione loco-regionale abbia evidenziato una neoplasia avanzata (T3, T4) l'esame deve essere esteso allo studio del torace.

Va ricordato inoltre che una TC pelvica deve essere effettuata a breve distanza dall'intervento chirurgico per ottenere la visione di base della neoanatomia dell'addome inferiore.

#### 4.2.5.2 Stadiazione

##### *Pre-trattamento delle neoplasie del colon*

#### TC

#### Ecografia dell'addome

#### Rx torace

##### 1. TC

La TC rappresenta indagine preferenziale nella valutazione pretrattamento delle neoplasie del colon.

##### 2. Ecografia dell'addome

Come espresso in precedenza per le caratteristiche della metodica può essere considerata indagine alternativa allo studio TC.

##### 3. Rx torace

Indispensabile nella stadiazione clinica e nella valutazione anestesiologica.

##### *Pre-trattamento delle neoplasie del retto*

#### Stadiazione locale

##### 1. Ecografia transrettale (± transvaginale)

2. Risonanza magnetica (RM)
3. Tomografia computerizzata (TC)

Stadiazione a distanza

1. TC
2. Ecografia dell'addome
3. Rx torace

*Ulteriori indagini nella stadiazione pre-trattamento delle neoplasie del colon-retto*

**1. Marcatori oncologici.** Nel carcinoma coloretale, il dosaggio dei marcatori oncologici non ha, in genere, finalità diagnostica. È consigliabile il dosaggio del CEA, mentre è ancora controversa l'utilità del marcatore mucinico CA19-9. Il dosaggio combinato di due markers potrebbe ridurre la percentuale di falsi negativi.

**2. FDG-PET e FDG-PET-TC.** Viene utilizzata nello staging e, soprattutto, nel restaging del carcinoma coloretale con le seguenti indicazioni:

- a) diagnosi pretrattamento e di re-staging: valutazione di lesioni dubbie rilevate con altre metodiche in cui la valutazione della lesione dubbia induce un cambiamento di strategia;
- b) CEA elevato in assenza di rilievo di lesione con altre tecniche di diagnostica per immagine.

**3. RMN epatica.** Nel caso di lesione focale epatica di dubbia interpretazione all'esame ecografico o TC, in alcuni casi può essere utile la RMN. È in aumento l'interesse dell'impiego della FDG-PET anche in questo campo.

## 4.3 TERAPIA

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

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

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

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

### 4.3.1 Chirurgia: considerazioni generali

La chirurgia si basa su precisi principi oncologici ed anatomici.

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

La sezione deve essere condotta ad almeno 5 cm dai margini del tumore, con l'asportazione del peduncolo vascolare all'origine al fine di eseguire un'adeguata dissezione linfonodale regionale.

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

Sull'eventuale tumore residuo deve essere eseguita una biopsia. L'apposizione di clips metalliche è raccomandata in caso di residuo di malattia. La biopsia delle metastasi è indicata solo in caso di dubbio diagnostico.

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

La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita solo da chirurghi contemporaneamente esperti in laparoscopia e in chirurgia "aperta" coloretale.

Criteri di esclusione sono: tumori localmente avanzati; tumori del colon trasverso; occlusione e perforazione intestinale.

Non esistono attuali dati in Letteratura riguardo a precise indicazioni alla chirurgia laparoscopica nel ca del retto. La presenza di carcinosi peritoneale o metastasi diffuse, in assenza di complicanze legate al tumore primitivo, controindica una resezione colica.

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

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

Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 5 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. La legatura del peduncolo vascolare va eseguita alla sua origine.

Deve essere eseguita un'adeguata dissezione linfonodale regionale. La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia)

#### PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

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

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

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

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

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

*Emotrasfusione.* Allo stato attuale non vi sono motivi per rifiutare una trasfusione clinicamente ritenuta necessaria. La preparazione intestinale meccanica deve essere effettuata, salvo che nei casi di occlusione. In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP.

Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento.

La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-72 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento.

Il sito della stomia deve essere marcato da personale infermieristico non appena l'eventualità si presenti. La stomia deve essere confezionata in sala operatoria e controllata nelle prime 48 ore. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia e deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stessa.

Tutti i pazienti devono essere preparati per un'eventuale emotrasfusione che deve essere effettuata se necessaria.

### 4.3.2 Trattamento integrato del carcinoma del colon

#### 4.3.2.1 Chirurgia

Il trattamento standard delle neoplasie del colon non presenta molte controversie.

L'intervento per i tumori colici può consistere in:

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

#### 4.3.2.2 Chemioterapia adiuvante

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

La prognosi a 5 anni varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I (MAC A e B1) 90%, Stadio II (MAC B2) 70-80%, Stadio III (MAC C) 40-50%.

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante nello Stadio I non è indicato. L'indicazione terapeutica nello Stadio II è controversa, anche se il trattamento adiuvante può essere preso in considerazione, secondo le linee guida ASCO, dopo discussione con i pazienti in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (perforazione, occlusione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini, grading, altri fattori prognostici). Si deve sottolineare che non esistono studi che abbiano dimostrato un vantaggio significativo della CT vs controllo in pazienti ad alto rischio di ricaduta. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.

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

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

In base all'evidenza disponibile, la radioterapia adiuvante postoperatoria non trova indicazione nel carcinoma del colon (**Livello di evidenza I**). Il trattamento standard è rappresentato da 5-fluorouracile bolo ed acido folinico (secondo i regimi Mayo Clinic, Machover, Roswell Park) per 6 mesi (**Livello di evidenza I**). Alla luce di recenti dati è corretto anche un trattamento adiuvante con 5-fluorouracile ed acido folinico impiegando schemi infusionali. In particolare esiste indicazione all'impiego dello schema ibrido LV5-FU2 (de Gramont) per 12 cicli (6 mesi) (**Livello di evidenza II**).

*I dati riguardanti la schedule con LV5-FU2+Oxaliplatino (FOLFOX) (NEJM 2003) necessitano di essere ulteriormente confermati prima di un utilizzo di routine. Il vantaggio ottenuto è espresso in termini di DFS a 3 anni e non sono disponibili dati di sopravvivenza globale.*

### 4.3.3 Trattamento integrato delle neoplasie del retto

#### 4.3.3.1 Chirurgia

Nel caso del carcinoma del retto possono essere considerate:

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

Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra- o extra-peritoneale del margine inferiore del tumore.

La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi coloanali ed è prudente dopo resezione anteriore bassa con escissione totale del mesoretto (TME).

Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati.

Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 2 mm (**Livello di evidenza III**) (*Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-7).

Per i tumori del retto basso dopo trattamento preoperatorio in relazione al grado di risposta ottenuto il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm.

L'escissione locale può essere considerata nei tumori del retto T1, diametro < 3 cm, non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati (**Livello di evidenza III**).

#### 4.3.3.2 Terapia neoadiuvante ed adiuvante

##### 4.3.3.2.1 Introduzione

Nel cancro del retto, a differenza di quello del colon, le recidive locali, nonostante il miglioramento della tecnica chirurgica, sono frequenti (15-30% degli Stadi II e III) ed oltre a rappresentare la prima causa di morte, condizionano pesantemente la qualità di vita del paziente. L'impiego della radioterapia, associata alla chemioterapia, è in grado di ridurre l'incidenza delle recidive chirurgiche e migliorare la sopravvivenza.

Tutti i pazienti in stadio B2 o C sono candidati ad un trattamento radio/chemioterapico adiuvante che, in base al tempo di esecuzione rispetto alla chirurgia, può essere pre-operatorio o post-operatorio.

L'approccio post-operatorio ha il sostanziale vantaggio di selezionare i pazienti a rischio sulla base dell'esame anatomopatologico sul pezzo operatorio; è tuttavia gravato da un'incidenza non trascurabile di effetti collaterali tardivi a carico dell'intestino tenue per la frequente dislocazione di anse nella porzione posteriore dello scavo pelvico indotta dall'intervento.

L'approccio pre-operatorio ha il vantaggio di una minore incidenza di questi effetti collaterali sul tenue; nelle neoplasie situate nel terzo distale del retto il trattamento pre-operatorio, determinando una riduzione del volume del tumore, può inoltre consentire l'esecuzione di interventi con conservazione dello sfintere in un certo numero di casi altrimenti destinati all'amputazione addomino perineale; ha invece lo svantaggio di selezionare i pazienti in base alla stadiazione clinica (rischio di possibile over o under treatment), svantaggio che i progressi della diagnostica per immagini hanno tuttavia reso sempre meno rilevante. L'approccio pre-operatorio è quindi oggi considerato preferibile in tutti i casi con lesioni del tratto extraperitoneale del retto clinicamente stadiabili con imaging endorettale e classificabili come T3-T4 o N1.

#### 4.3.3.2 Trattamento adiuvante postoperatorio

La radioterapia postoperatoria è indicata in tutti i pazienti con stadio patologico B2 - C o con margini positivi (non precedentemente sottoposti a radioterapia).

La radioterapia post-operatoria da sola è in grado di ridurre il tasso di recidive locali, ma non esiste evidenza in letteratura di un chiaro aumento della sopravvivenza. L'efficacia della combinazione radio-chemioterapica nella prevenzione delle recidive locali e nell'incremento della sopravvivenza, è invece dimostrata da più studi randomizzati (**Livello di evidenza I**) GITSG 7175, NCCTG III, NORWAY TRIAL.

A fronte della sua maggiore efficacia, l'associazione di radio e chemioterapia post-operatoria, si accompagna ad un aumento di effetti tossici acuti e tardivi rispetto all'uso singolo di chemioterapia o radioterapia. La compliance del trattamento varia tra il 64 e l'84% con tossicità  $\geq$  G3 variabile tra l'11 ed il 33% a livello ematologico e tra il 18 ed il 35% a livello intestinale.

Le conclusioni della Consensus Conference del NIH del 1990 ed i dati più recenti indicano la combinazione concomitante di radioterapia e 5-fluoruracile come la modalità più efficace di trattamento adiuvante postoperatorio nel cancro del retto B2 - C, anche se la morbilità non è trascurabile.

Per quanto riguarda la combinazione con la chemioterapia, l'infusione protratta di 5-fluoruracile durante tutto il corso della radioterapia rappresenta la modalità più efficace e meglio tollerata (O' Connel MJ, 2002).

Il ruolo, la durata e la sequenza della chemioterapia sistemica rimane sempre da definire.

#### TECNICA RADIOTERAPICA

Per il trattamento postoperatorio del cancro del retto è richiesto l'impiego di fasci di fotoni di energia minima di 6 MV prodotti da un acceleratore lineare.

Il trattamento è generalmente eseguito con paziente in posizione prona per favorire la massima dislocazione dallo scavo pelvico delle anse del tenue. Per consentire il corretto riposizionamento devono essere impiegati adeguati sistemi di immobilizzazione. L'acquisizione dei dati anatomici del paziente deve essere effettuata mediante tomografia computerizzata dopo somministrazione di mdc per os per determinare la disposizione delle anse del tenue nel volume da irradiare.

Il trattamento viene generalmente effettuato attraverso tre campi conformati (uno posteriore e due laterali) per limitare la dose alle anse del tenue; quando la quantità di anse del tenue è modesta può anche essere impiegata la tecnica Box con quattro campi ortogonali.

I limiti anatomici del PTV sono cranialmente il promontorio sacrale; inferiormente le tuberosità ischiatiche dopo interventi di resezione anteriore, il perineo dopo resezione addomino perineale; posteriormente il canale sacrale; anteriormente la linea che congiunge il profilo posteriore del pube al contorno craniale (3-4 cm anteriormente allo spigolo anteriore di S1).

La dose comunemente impiegata è di 4500-5000 cGy in 25 sedute in 5 settimane.

In caso di margini di resezione documentati positivi si procede come sopra più un sovradosaggio (500-1000 CGy) su PTV ridotto alla sede di persistenza.

#### 4.3.3.3 Trattamento preoperatorio

L'associazione preoperatoria di radioterapia e chemioterapia è stata impiegata in numerosi studi non randomizzati ed in alcuni randomizzati (NSABP R-03; German Trial CAO/ARO/AIO-94) che hanno dimostrato un'ottima tolleranza al trattamento, una compliance tra l'88 ed il 100%, nessun aumento della morbilità preoperatoria, un'elevata percentuale (60-90%) di successivi interventi radicali con preservazione dello sfintere

con la completa negativizzazione del pezzo operatorio in percentuali variabili dal 10 al 25% (**Livello di evidenza III**). Lo studio randomizzato tedesco CAO/ARO/AIO-94, che ha confrontato l'impiego dello stesso protocollo di radiochemio in fase pre- e post-operatoria, ha dimostrato che il trattamento pre-operatorio garantisce una maggiore riduzione della percentuale di insuccessi locali (12 vs 6%), e una maggiore applicazione di interventi conservativi dello sfintere, ma non vi sono ancora dati in merito ad un eventuale vantaggio sulla sopravvivenza.

La radio/chemioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) localizzato nel tratto extraperitoneale del retto (**Livello di evidenza I**).

Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere.

#### TECNICA RADIOTERAPICA

La metodica e la tecnica del trattamento radioterapico pre-operatorio sono sovrapponibili a quanto descritto per la radioterapia post-operatoria, diversa è la definizione del PTV che è conformato sul volume tumorale identificabile. Nella fase di acquisizione dei dati anatomici del paziente è opportuno identificare la posizione del margine anale con un repere metallico e può essere utile introdurre nel retto mdc diluito per riconoscere in particolare il contorno prossimale del tumore; ha invece minore importanza l'opacizzazione delle anse del tenue.

Il Planning Target Volume (PTV) deve includere la massa tumorale con un margine di 5 cm cranialmente e lateralmente, e di almeno 3 cm anteriormente e caudalmente; devono di norma essere compresi entro tale volume la parete vaginale posteriore nella donna, la prostata nell'uomo, la parete posteriore della vescica, il mesoretto, il canale sacrale, i linfonodi perirettali, otturatori e iliaci interni; i linfonodi iliaci esterni devono essere inclusi solo nei T4; nei pazienti potenzialmente destinati ad amputazione addomino perineale, il PTV deve includere il canale anale ma possibilmente risparmiare la cute del perineo per evitare complicazioni nella cicatrizzazione della ferita perineale.

I limiti anatomici più comuni dei campi sono cranialmente il promontorio sacrale; inferiormente il contorno inferiore dei forami otturatori o comunque almeno 3 cm caudalmente al margine inferiore del GTV; lateralmente 1-1,5 cm oltre il contorno osseo pelvico posteriormente la fascia presacrale; anteriormente la vagina nella donna, la prostata nell'uomo, la parete posteriore della vescica; il limite anteriore è portato al contorno anteriore del pube quando devono essere inclusi i linfonodi iliaci esterni.

La dose può variare fra 4500 e 5040 cGy in frazioni da 180 cGy, 5 frazioni a settimana.

In letteratura sono riportati anche alcuni studi che utilizzano uno schema di radioterapia preoperatoria ipofrazionata (2500 cGy in 5 sedute consecutive) con chirurgia immediata; questo schema, pur risultando particolarmente interessante per i chirurghi, poiché non ritarda in modo significativo l'intervento, è oggetto di numerose critiche: è svantaggioso da un punto di vista radiobiologico, non consente di utilizzare l'effetto del downstaging sulla conservazione dello sfintere e di associare la chemioterapia. Tale metodica ipofrazionata non può quindi, nonostante i risultati dello studio svedese, essere considerata come trattamento di riferimento.

Per quanto riguarda la chemioterapia concomitante, lo standard attuale è rappresentato dal 5-FU i.c. per tutta la durata della radioterapia. Non vi sono ancora dati di certezza sul ruolo della chemioterapia adiuvante postoperatoria nei pazienti trattati con radiochemioterapia pre-operatoria.

### 4.3.4 Trattamento integrato della malattia avanzata coloretale

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso localmente da rendere improbabile la realizzazione di un intervento con intento curativo. Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata.

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

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

#### 4.3.4.1 Chemioterapia

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

La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione in fase di comparsa di sintomi (**Livello di evidenza I**). La chemioterapia deve esse-

re considerata per tutti i pazienti con patologia avanzata; farmaco di scelta è il 5-FU preferibilmente somministrato in infusione continua, associato ad acido folinico (**Livello di evidenza I**).

Una meta-analisi di tutti gli studi randomizzati con le associazioni di 5-FU ed acido folinico ha dimostrato un aumento della percentuale di risposte obiettive e della sopravvivenza rispetto al 5-FU in bolus. La somministrazione di 5-FU in infusione continua determina una migliore risposta obiettiva e un vantaggio in sopravvivenza. Associazioni di 5-FU con farmaci quali oxaliplatino ed irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive e della sopravvivenza.

Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia (**Livello di evidenza I**). La scelta dell'impiego di una polichemioterapia rispetto all'impiego alla monochemioterapia deve essere basata sul performance status e sulla valutazione prognostica.

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

La somministrazione di fluoropirimidine orali può essere presa in considerazione quando sia difficile instaurare un'infusione continua. Le schedule CAPOX e CAPIRI ottengono risultati sovrapponibili al FOLFOX e FOLFIRI. I regimi e le sequenze ottimali di trattamento sono ancora in ampia misura da definire: per tale motivo tutti i pazienti eleggibili dovrebbero essere preferibilmente inseriti in trials clinici. Tuttavia alcuni studi hanno dimostrato che le doppiette FOLFOX e FOLFIRI sono equivalenti in prima linea, mentre la sequenza FOLFIRI seguita da FOLFOX determina un più lungo TTP in seconda linea rispetto alla sequenza inversa. Il trattamento FOLFOX ottiene risultati interessanti in neoadiuvante nelle metastasi epatiche.

#### 4.3.4.2 Trattamento chirurgico

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata:

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

Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica. La resezione chirurgica di metastasi isolate del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati (**Livello di evidenza III**).

La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati e può essere considerata in pazienti selezionati dopo downstaging ottenuto con trattamento chemioterapico.

In presenza di recidive locali è indicato eseguire un accurato re-staging (endoscopia, TC addome, Rx torace, RMN pelvica) e se viene confermato il carattere "localizzato" della recidiva deve essere attentamente valutata la possibilità di un re-intervento chirurgico (intento radicale). Eventuale successiva chemioterapia.

#### 4.3.4.3 Terapie locoregionali

##### 4.3.4.3.1 Termo-ablazione

È una tecnica minimamente invasiva i cui potenziali benefici includono la possibilità di effettuazione per via percutanea e la possibilità di effettuarla ambulatorialmente, oltre alla facilità di controllo strumentale dell'efficacia.

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

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

##### 4.3.4.3.2 Chemioterapia locoregionale

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

Seppure la percentuale di risposte cliniche osservata con l'impiego della terapia loco-regionale sia più elevata di quella osservata con la chemioterapia sistemica, l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale. La metodica è inoltre gravata da frequenti problematiche "tecniche" legate all'impiego di cateteri intra-arteriosi e pompe infusionali. La chemioterapia intra-arteriosa può essere considerata nell'ambito di protocolli di ricerca o in pazienti selezionati. Tale metodica deve essere effettuata da personale con adeguata preparazione.

#### 4.3.4.4 Radioterapia

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

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

In casi selezionati la radioterapia stereotassica può essere utilizzata con intento radio-ablativo delle metastasi epatiche e polmonari.

Il controllo locale ottenibile nelle metastasi polmonari oscilla dal 65 al 100% e la tossicità acuta (G3) dallo 0 al 4%.

Anche la radioterapia stereotassica termo-ablativa può essere utilizzata in casi selezionati di metastasi epatiche con un controllo locale che oscilla dal 65 al 76% ed una tossicità di grado 1-2 che oscilla tra l'1 e il 29%.

Questi risultati potranno ulteriormente migliorare con l'introduzione di apparecchiature radioterapiche più sofisticate come la Thomotherapy o il CyberKnife ed i nuovi acceleratori.

L'attuazione di questa tecnica è attualmente sperimentale e richiede apparecchiature radioterapiche delicate.

### 4.3.5 Trattamento integrato delle neoplasie epiteliali del canale anale

#### 4.3.5.1 Inquadramento

*Istologia:*

- carcinoma squamocellulare (80%), compresa la variante del cloacogenico (basaloide);
- adenocarcinomi, carcinomi indifferenziati, carcinomi a piccole cellule.

*Diagnosi*

- esame obiettivo;
- ecografia trans-anorettale;
- colonscopia;
- eventuali agobiopsie (o biopsie escissionali) di linfonodi inguinali sospetti;
- TC addome;
- Rx torace.

*Fattori prognostici*

- sede di insorgenza (margine anale vs canale anale);
- dimensioni della malattia (T1 vs > T1);
- stato linfonodale (N0 vs N1-2-3).

#### 4.3.5.2 Trattamento

Bisogna tener distinti i tumori del margine anale che, se non interessano lo sfintere, sono assimilabili ai tumori della cute, dai tumori del canale anale. Questi ultimi raramente oggi vengono trattati in prima istanza con chirurgia, la quale nella maggior parte dei casi dovrebbe essere demolitiva (resezione addomino-perineale), dal momento che esistono alternative terapeutiche altrettanto valide evitando mutilazioni.

La chirurgia attualmente trova indicazione, come resezione, nelle forme in situ e nei tumori di piccole dimensioni che non interessano lo sfintere; oppure, come intervento demolitivo, nei tumori molto estesi che hanno già determinato delle alterazioni anatomiche irreversibili. In tutti gli altri casi il trattamento standard è diventato il trattamento radioterapico in associazione concomitante a chemioterapia che si è dimostrato superiore alla sola radioterapia.

Lo schema di associazione standard è tuttora da considerare quello con 5-FU e mitomicina C: l'associazione dei due farmaci si è dimostrata superiore al solo 5-FU. Largamente usata è anche l'associazione 5-FU + cisplatino che sembra portare a risultati equivalenti con minori effetti collaterali. È in corso un trial RTOG che confronta i due schemi di associazione: RT + 5-FU + Mit.C vs RT + 5-FU + CDDP.

Suddividendo le indicazioni per stadio:

- Stadio 0 (Tis): resezione chirurgica;
- Stadio I (T1N0M0): resezione chirurgica se il tumore non interessa lo sfintere, altrimenti radioterapia in associazione concomitante a chemioterapia. In casi molto selezionati può essere utilizzata la brachiterapia (infezione di fili di Ir192);
- Stadio II (T2-3 N0 M0): resezione chirurgica per i tumori del margine anale che non interessano lo sfintere, in tutti gli altri casi il trattamento standard è la radio/chemioterapia (5-FU + Mit. C);
- Stadio III (A o B) (T4 N0 oppure N1-3) radio/chemioterapia (standard con 5-FU e Mit. C) seguita da rivalutazione chirurgica;
- Stadio IV (M1) trattamenti palliativi (radioterapia, chemioterapia, chirurgia).

#### 4.3.5.3 Recidiva o persistenza di malattia

Per la ripresa o persistenza di malattia locale si mette in atto la terapia non utilizzata come primo trattamento: radioterapia ( $\pm$  chemioterapia) se il paziente è stato inizialmente trattato con chirurgia; chirurgia se inizialmente trattato con radioterapia  $\pm$  chemioterapia.

#### 4.3.5.4 Adenocarcinomi

In genere trattati come gli adenocarcinomi del retto (chirurgia preceduta o meno da radio/chemioterapia neo-adiuvante) anche se esistono esperienze di trattamento con buona percentuale di risparmio dello sfintere utilizzando gli stessi schemi di trattamento del carcinoma squamocellulare dell'ano.

### 4.3.6 Trattamento integrato multidisciplinare delle metastasi

#### 4.3.6.1 Metastasi epatiche

Il fegato è la sede metastatica di più frequente riscontro nel carcinoma coloretale avanzato: la sopravvivenza mediana nei pazienti non trattati varia da 6 a 18 mesi.

Qualora indicata e radicale la chirurgia può ottenere una sopravvivenza a 5 anni nel 30-40% dei resecati.

Fattori prognostici negativi sono:

- noduli epatici multipli;
- elevati livelli di CEA;
- linfonodi metastatici anche se resecabili.

Tuttavia questi elementi non costituiscono controindicazione assoluta alla chirurgia.

Al fine di un corretto trattamento della malattia metastatica da carcinoma coloretale è opportuno l'adozione di una classificazione che renda il più possibile omogenee le casistiche tra di loro.

Per quanto riguarda la localizzazione metastatica al fegato si è ritenuto che la classificazione si rifaccia ai criteri TNM, differenziandosene per la presenza di voci diverse all'interno del T. Tali voci sono rappresentate da:

- 1) *tempo d'insorgenza* che può essere sincrono, se scoperta/e insieme al tumore primitivo o metacrono, in quest'ultimo caso devono essere specificati i mesi trascorsi dalla scoperta del tumore primitivo;
- 2) *numero delle metastasi*, ovvero che siano esse singole o multiple e queste ultime mono o bilaterali;
- 3) *sede* ovvero la localizzazione nel parenchima epatico considerando il fegato divisibile in unità funzionali o segmenti come proposto da Couinaud (1959) da I a VIII;
- 4) *dimensioni*, espresse in centimetri e suddivise in tre gruppi (< 3 cm, > 3 < 5 cm, > 6 cm);
- 5) *percentuale di sostituzione parenchimale*, valutata alla TC od all'ecografia, anch'essa suddivisa in 3 gruppi e cioè con più del 50% di sostituzione, tra 25 e 50% e sotto il 25%.

L'interessamento linfonodale sarà invece successivamente espresso come N+ quando vi siano dei linfonodi del legamento epato-duodenale positivi per interessamento neoplastico o come N- nel caso contrario.

Delle metastasi extraepatiche (ad eccezione di quelle polmonari che seguono un loro protocollo) verrà solo annotata la sede.

Non si è ritenuto opportuno adottare un criterio di staging.

#### 4.3.6.1.1 Opzioni terapeutiche

Tra le opzioni terapeutiche con intento radicale la chirurgia delle metastasi epatiche si è dimostrata capace di offrire un incremento della sopravvivenza a 5 anni in numerosissimi studi clinici controllati.

Si intende per radicale l'asportazione della/e metastasi in continuità con almeno 1 cm di parenchima sano. L'asportazione può essere eseguita per mezzo di reseziioni non anatomiche (wedge) o di segmentectomie, uniche o multiple, in accordo con la suddivisione segmentaria del fegato proposta da Couinaud.

Altre opzioni quali la crio- o la termo-ablazione delle metastasi sono di più recente introduzione nella pratica clinica e pur risultando proponibili come terapie con intento radicale necessitano di una validazione attraverso trials clinici.

L'alcolizzazione ed il trapianto di fegato non hanno attualmente indicazione, in relazione ai dati disponibili.

Di validazione necessitano anche la chemioterapia sistemica e/o locoregionale usate in adiuvante od in neo-adiuvante la chirurgia.

La chemioterapia neo-adiuvante con associazione di oxaliplatino o irinotecan al 5-fluorouracile può incrementare la resecabilità, consentendo un prolungamento della sopravvivenza simile a quella dei resecabili ab inizio.

Per il trattamento chemioterapico adiuvante post metastasectomia radicale non esiste un livello di evidenza.

#### 4.3.6.1.2 Metastasi epatiche sincrone

Il trattamento si differenzia a seconda che le metastasi siano singole o multiple. Nel primo caso può essere eseguito un trattamento sincrono con quello del tumore primitivo a patto che la resezione epatica richiesta non superi la bi-segmentectomia II-III od in alternativa venga usata la crioablazione. In tutti gli altri casi è consigliabile eseguire la chirurgia resettiva epatica *in un tempo successivo* concordando eventualmente con gli oncologi medici un regime di chemioterapia sistemica. Nel caso di metastasi epatiche multiple il trattamento si differenzierà a seconda della percentuale di interessamento parenchimale:

- 1) *interessamento superiore al 50%*: si esclude il trattamento chirurgico e si potrà procedere ad una chemioterapia sistemica;
- 2) *interessamento tra il 25 ed il 50%*: la crio-termoablazione potrà essere usata in questo gruppo sia a scopo citoreducente che palliativo. In questo caso i pazienti potranno essere rivalutati per chirurgia dopo un trattamento chemioterapico sistemico o locoregionale;
- 3) *interessamento inferiore al 25%*: in questo caso bisogna distinguere se si tratta di metastasi mono- o bi-laterali. Queste verranno comunque suddivise ulteriormente in resecabili e non resecabili. Le metastasi resecabili potranno essere asportate contemporaneamente al tumore primitivo solo se sia necessario eseguire una o più "wedge resection" o vengano trattate con crio-termoablazione; negli altri casi si consiglia l'esecuzione differita in due tempi della chirurgia epatica concordando con gli oncologi medici un trattamento chemioterapico. Per le metastasi non resecabili i pazienti verranno avviati ad un trattamento chemioterapico secondo le linee guida per malattia avanzata.

#### 4.3.6.1.3 Metastasi epatiche metacrone resecabili

Anche queste vengono divise in uniche e multiple.

Le *lesioni uniche* resecabili possono andare incontro a chirurgia resettiva che preveda fino all'asportazione del 70% del parenchima epatico; quando non resecabili i pazienti verranno avviati ad un trattamento chemioterapico secondo le linee guida per malattia avanzata.

Le *lesioni multiple* vengono suddivise ulteriormente in *monolaterali* e *bilaterali* ed ognuna di queste in *resecabili* e *non resecabili*.

Le lesioni mono o bi-laterali resecabili andranno incontro a chirurgia resettiva.

#### 4.3.6.1.4 Metastasi polmonari

Vengono divise anch'esse in sincrone e metacrone.

Le *metastasi sincrone* devono essere obbligatoriamente trattate in un tempo successivo a quello del trattamento del tumore primitivo.

Per quanto concerne le *metastasi metacrone* esse potranno essere trattate con chirurgia solo nel caso che:

- non esistano altri siti metastatici ed il polmone risulti quindi l'unica sede di metastasi;
- la/le metastasi risulti/no asportabili radicalmente con un accettabile rischio chirurgico ed un'adeguata riserva funzionale respiratoria. Non risultano definiti criteri precisi per l'indicazione chirurgica in relazione a metastasi singole o multiple, mono o bi-laterali, centrali o periferiche, piccole o grandi. Se esiste la concomitanza di metastasi epatiche a quelle polmonari e risultino entrambe resecabili, a deroga del presente protocollo, possono essere trattate quelle epatiche in prima istanza e quelle polmonari successivamente.

#### 4.3.6.2 Trattamento chemioterapico pre-post chirurgia radicale delle metastasi epatiche e polmonari

Non esistono al momento studi clinici che abbiano dimostrato una significativa evidenza scientifica per un trattamento pre- o post-chirurgia radicale delle metastasi epatiche e polmonari.

La storia naturale della malattia colo-rettale, tuttavia, indica in una percentuale elevata la possibilità che la malattia sia sistemica anche nel caso di metastasi singole.

Fin quando non saranno disponibili dati certi, si consiglia di discutere ogni caso nel gruppo pluridisciplinare per la migliore definizione del trattamento chemioterapico.

I pazienti sottoposti a terapia neo e adiuvante, in questo setting dovranno essere adeguatamente informati e dare il consenso al trattamento.

#### 4.3.7 Trattamento integrato delle recidive del carcinoma del retto

##### 4.3.7.1 Malattia localmente inasportabile

Per infiltrazione del sacro sopra S3, infiltrazione delle pareti laterali della pelvi, dolore sciatico bilaterale, ostru-

zione venosa, rifiuto di chirurgia demolitiva, pz. ad alto rischio.

Pregressa radioterapia o radiochemioterapia:

- trattamento palliativo ed adeguata terapia del dolore;
- eventuale chirurgia palliativa (es. colostomia).

Nessun trattamento pregresso:

- RT + CHT;
- eventuale chirurgia palliativa (es. colostomia).

#### 4.3.7.2 Malattia localmente operabile

Pregressa radioterapia o radiochemioterapia:

- chirurgia radicale (anche exenteratio ± sacrectomia);
- eventuale RT a basse dosi + CHT postoperatoria.

Nessun trattamento pregresso:

- RT + CHT (pre-operatoria) + chirurgia radicale (anche exenteratio ± sacrectomia);
- eventuale CHT postoperatoria.

In queste situazioni i clinici possono utilizzare trattamenti locali (laser, stop-flow, ecc.) che abbiano avuto una validazione scientifica e per i quali esista un'esperienza nel team e che siano mirati al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Pazienti ad alto rischio:

- RT ± CHT, laser;
- eventuale colostomia.

## 4.4 FOLLOW-UP E RIABILITAZIONE

### 4.4.1 Premesse

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

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

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

### 4.4.2 Indicazioni per il follow-up clinico strumentale dei pazienti con carcinoma del colon e del retto

In appendice sono riportati gli algoritmi relativi agli esami consigliati per follow-up dei pazienti con carcinoma del colon e del retto. I dati degli studi prospettici, meta-analisi e revisione della letteratura non permettono al momento di trarre delle conclusioni definitive tra ipotesi minimaliste ed interventiste. Le indicazioni riportate sono basate sulle linee guida delle principali società scientifiche (AIOM, ESMO, ASCO) e sull'esperienza dei clinici che hanno partecipato alla stesura di questo documento.

### 4.4.3 Riabilitazione del paziente operato per patologia coloretale

#### 4.4.3.1 Premessa

L'indicazione ad un trattamento riabilitativo dopo chirurgia coloretale per cancro rappresenta un'esigenza primaria nell'ottica al tempo stesso di prevenire e restituire al paziente e nel più breve tempo possibile quelle funzioni fisiologiche che possono risultare alterate.

Appare poi evidente che alcuni interventi comportano di per sé una perdita dell'apparato sfinteriale ano-rettale e richiedono quindi il confezionamento di un ano iliaco permanente. In tal caso la riabilitazione verrà considera-

ta di supporto indirizzata verso un corretto counselling stomale per il quale assume un ruolo preminente lo stomaterapista, cioè un infermiere professionale che ha svolto un training su questo argomento.

Per giunta si sottolinea l'evidenza che il risultato finale di un percorso riabilitativo dipende da una serie di variabili così definibili:

1. compliance del paziente;
2. inquadramento diagnostico corretto della patologia di cui è affetto il paziente;
3. valutazione strumentale di confronto di parametri suscettibili di correzione con la riabilitazione;
4. preparazione dell'operatore.

#### 4.4.3.2 Metodologia

Le patologie meritevoli di trattamento riabilitativo sono riferibili a due situazioni:

- paziente portatore di stomia, con distinzione tra ileostomia e colostomia, permanente o temporanea;
- paziente sottoposto a resezioni del colon retto, più o meno estese, che abbiano richiesto la confezione di anastomosi coloretale o coloanale od anastomosi, ileoanale con reservoir (Pouch). In questi soggetti i disturbi sono sia prevalentemente sotto forma di incontinenza che di difficoltà nelle espulsione delle feci (tenesmo, evacuazioni frammentate, sensazione di evacuazione incompleta).

#### 4.4.3.3 Riabilitazione del paziente stomizzato

L'approccio attuale al trattamento delle stomie è evoluto attraverso il miglioramento dell'esperienza degli staff di chirurghi, di enterostomisti ed infermieri dedicati, dei pazienti stessi e delle aziende produttrici. Un'esaustiva revisione della letteratura rivela una scarsità di studi relativi alla ricerca sulle stomie.

Da un punto di vista epidemiologico ci sembra opportuno sottolineare che la prevalenza nel tempo dei soggetti portatori di stomie permanenti è progressivamente diminuita, in ragione della diffusione delle tecniche chirurgiche che favoriscono la conservazione dell'apparato sfinteriale. Uno studio retrospettivo, tipo review, di 524 pazienti sottoposti in 4 ospedali ad intervento resettivo con intento curativo per cancro rettale in un periodo di 7-10 anni sino al 1995 mostra che la percentuale globale di stomie permanenti era del 37%.

Il primo obiettivo della riabilitazione è quello di informare adeguatamente i pazienti. Kennedy ha proposto una check list da inserire nella cartella clinica in modo da non omettere alcuno degli aspetti informativi considerati.

Un aspetto importante è quello che mette in evidenza il peggioramento della qualità di vita a seguito di una stomia; nello studio di Codina il confronto di pazienti sottoposti ad ileostomia temporanea, rispetto a quelli portatori di una pouch ileo-anale dimostra che il 40% dei soggetti ha tollerato male l'ileostomia, che il 53% riferiva filtrazione dalla placca stomale, che il 26% notava problemi alla cute peristomale; inoltre, il 67% era soggetto a restrizioni dietetiche rispetto al 13% dei pazienti portatori di pouch pelvica ( $p = 0.004$ ), il 13% aveva limitato le attività sportive mentre quelle sociali erano ridotte nel 40% dei casi e nel 26% quelle riferite alla capacità lavorative. Infine, nel 20% era assente l'attività sessuale. Questi dati evidenziano comunque che un importante impatto psicologico ha influito negativamente sulla limitazione delle attività suddette e che pertanto anch'esso va considerato nel programma di riabilitazione.

Nell'*Ileostomia* confezionata prevalentemente per un periodo temporaneo e ad ansa, a protezione di anastomosi, le indicazioni alla riabilitazione si pongono per:

- a) la prevenzione di un aumentato flusso enterico e delle sequele metaboliche tra cui la disidratazione e la disionia. Il flusso eccessivo può comparire per cause infettive locali, enterite, overgrowth batterico od ostruzione; una quantità superiore ai 1000 ml al die, comporta un rischio di rapida deplezione idro-elettrolitica. Ulteriore attenzione va riservata alla rieducazione dietetica prima della dimissione; in linea con le raccomandazioni della SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana) si propone una lista di alimenti indicati e da escludere (vedi appendice);
- b) la prevenzione delle dermatiti peristomali. Esse sono causate in prevalenza da filtrazione enterica dovuta a malposizionamento della placca o a retrazione della stomia; in questi casi è importante che per ogni cambio di placca la cute venga cautamente pulita con acqua ed asciugata con salviette e che, in presenza di pieghe cutanee o tessuto di granulazione intorno allo stoma, si spalmi una pasta a base di idrocolloide; nei casi gravi va considerato il rifacimento della stomia.

Nella *colostomia* la confezione viene eseguita prevalentemente in modo permanente e terminale a seguito di interventi in elezione di amputazione addomino-perineale; le colostomie ad ansa, temporanee, vengono eseguite spesso in urgenza per tumori occlusivi. Nelle stomie permanenti terminali, è prevista la tecnica di irrigazione a giorni alterni la quale consente una serie di vantaggi:

- il paziente evita di cambiare giornalmente la placca;
- le restrizioni dietetiche e l'assunzione di farmaci antidiarroici non sono necessarie;
- l'irrigazione consente una migliore partecipazione alla vita sociale di relazione;
- il tempo necessario per effettuare un'irrigazione risulta quasi sovrapponibile a quello speso per il trattamento di una colostomia convenzionale, in base a quanto evidenziato in un trial controllato.

#### 4.4.3.4 Riabilitazione funzionale dopo chirurgia del colon-retto per cancro

I dati della Letteratura prevedono un peggioramento della funzione sfinterale nell'immediato post-operatorio; analizzando una metanalisi che definisce le percentuali di risultati funzionali dopo resezione anteriore bassa, è possibile evidenziare con una stima che i risultati non favorevoli variano percentualmente in un range tra il 15 ed il 60%. Altri studi che hanno valutato ugualmente gli esiti dopo resezione anteriore, rilevano però che la maggior parte della funzione sfinterale migliora a distanza di 12-18 mesi dalla chirurgia. Tra i fattori che influenzano negativamente la funzione figura un'anastomosi molto bassa e l'età.

Per quanto riguarda la frequenza ed i fattori di rischio che intervengono a lungo termine sono stati evidenziati, dopo analisi univariata, tre fattori associati con i risultati funzionali: l'altezza dell'anastomosi ( $p = 0.001$ ), la radioterapia ( $p = 0.03$ ), il follow-up superiore a 24 mesi ( $p = 0.009$ ); l'analisi multivariata nello stesso studio ha invece rilevato soltanto l'altezza dell'anastomosi come fattore che influenzava indipendentemente i risultati.

L'assenza di un reservoir rettale ha dimostrato di influire negativamente sui risultati così come si osserva in un trial randomizzato nel quale vengono confrontate anastomosi dirette e con reservoir. Un recente studio randomizzato ha confermato i risultati verificando anche i parametri relativi alla qualità di vita, generici (QLQ C30) e specifici per malattia (QLQ CR38), indicati dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

*D'altra parte vi sarà una quota di soggetti che non miglioreranno la funzione e che quindi avranno un risultato scarso da questo punto di vista a meno che si instauri un programma di riabilitazione.*

I cambiamenti clinici che sopravvengono dopo LAR, CAA o IPAA riguardano specialmente:

- l'aumento della frequenza delle scariche condizionanti lievi perdite liquide (soiling) ed urgenza defecatoria;
- un'incontinenza di vario grado che va misurata con lo score di Jorge-Wexner;
- una perdita della sensibilità discriminatoria anale;
- disturbi urinari e disfunzioni sessuali.

Oltre alla valutazione soggettiva la manometria ano-rettale è un mezzo obiettivo di misurazione dei riflessi retto-anali deputati alla defecazione spontanea. I parametri che vengono studiati sono i seguenti: pressione basale (ARP), contrazione massima volontaria (MVC), soglia di conscia sensibilità rettale (CRST), volume massimo tollerabile (MTV), riflesso inibitorio ano-rettale (RAIR) e compliance rettale (RC).

Le cause dei disturbi per quanto riguarda l'ipotonia sfinterale sono da attribuire alla distensione sfinterale durante le manovre strumentali di inserzione di suturatici circolari o di divaricatori con alterazione dello sfintere interno.

Per interpretare l'aumento delle scariche si considera che dopo resezione anteriore il neo retto presenta una diminuzione delle capacità elastiche. Questo dato giustifica l'indicazione alla confezione di un reservoir (Pouch) colico per creare una neoampolla rettale più capace. Ad ulteriore spiegazione della comparsa di soiling si rileva che nel canale anale la diminuzione del tono sfinterale ha comportato un'inversione del gradiente pressorio tra retto ed ano.

A tal punto, per la pianificazione di un programma di riabilitazione è opportuno aver compreso in che modo questo apparato funzionale sia stato danneggiato e quindi orientarsi sul percorso riabilitativo più raccomandabile. Dal confronto sia dei dati clinici che dei dati di laboratorio si compie una valutazione globale del risultato.

Tra gli esami diagnostici di primo livello, oltre alla manometria ano-rettale, figura l'elettromiografia sfinterale (EMG), la latenza motoria terminale dei nervi pudende (PTNML), la defecografia, l'ecografia transanale con sonda rotante (ES). Queste indagini nella pratica clinica vengono usate di rado rispetto alla manometria e solo in presenza di una severa compromissione funzionale.

I metodi a disposizione per instaurare il programma sono:

- riabilitazione volumetrica (VR);
- elettrostimolazione (ES);
- biofeedback (BFB);
- kinesiterapia pelvica (PK).

Le evidenze sottolineano che la VR, basata sulla distensione meccanica del retto, si prefigge di migliorare la sensazione rettale e/o la compliance. L'ES è utilizzata come primo approccio nei soggetti con severa compromissione della contrazione del canale anale ed inoltre può riuscire utile nel migliorare la sensibilità percettiva anale. La BFB è utilizzata quando vi è bassa pressione basale e la contrazione volontaria è compromessa; può influenzare la forza dei muscoli striati pelvici e la soglia di contrazione sfinterica. La PK è un tipo di training muscolare particolarmente utile sugli elevatori, migliorandone performance, estensione ed elasticità; risulta anche utile nella sindrome del perineo discendente e nei difetti di supporto del pavimento pelvico. Il ciclo di PK segue una sequenza standard di 7 sessioni.

In termini numerici i dati più considerevoli sui risultati dei vari metodi riguardano il BFB; i protocolli terapeutici previsti sono almeno 3 e distinguono un *Training di Coordinazione*, finalizzato a coordinare la contrazione dello sfintere esterno (SAE) e del pubo-rettale (PR) in successione alla distensione del palloncino, un *Training Sensi-*

tivo che intende diminuire la soglia di percezione rettale alla distensione ed infine un *Training di Contrazione* che potenzia la contrazione del SAE e PR, senza effettuare la distensione rettale con palloncino. I risultati di studi di metanalisi evidenziano che il Sensory Training sembra maggiormente efficace rispetto agli altri.

Un ulteriore approccio è quello della riabilitazione multimodale, la quale si basa sul presupposto di consentire un risultato migliore associando più trattamenti sulla base di risultati clinici e manometrici. L'algoritmo relativo al trattamento multimodale mostra che la scelta di quali associazioni di metodo utilizzare per la riabilitazione dipende dal tipo di alterazione rilevata con gli esami manometrici. In questo studio i risultati vengono valutati sullo score di Jorge-Wexner (Eccellente, score  $\leq 3$ ; Buono, score  $< 3$ ; Moderato score  $> 6 - \leq 8$ ; Scarso score  $> 10$ ) e ha evidenziato che in un campione di pazienti sottoposti a proctocolectomia restitaurativa per cancro si osservano alti score pre-riabilitativi ( $13.1 \pm 5.8$ ) a cui segue, al termine della riabilitazione, un discreto abbassamento pur rimanendo tuttavia al di fuori della norma ( $9.6 \pm 2.7$ ). Questo studio suggerisce che il trattamento multimodale sembra influire meno positivamente negli esiti di resezione rispetto ad altri tipi di incontinenza.

Allo stato attuale in conclusione è opportuno ribadire che nessun trattamento singolo o associato può essere considerato il gold standard; il recente Cochrane review che ha valutato genericamente l'incontinenza sottolinea che gli standard di trattamento riabilitativo sono ancora mancanti e la significatività dei benefici deve ancora essere valicata.

#### 4.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P, et al: *Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about?* Ann Oncol 2003; 14: 1312-25.
2. Zanetti R, Crosignani P (eds): *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1983-1987*. Vol. II, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. Associazione Italiana di Epidemiologia, Torino, 1992.
3. Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, et al: *Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei Registri Tumori (1986-1997)*. Epidemiologia e Prevenzione 2004; 28 (Suppl): 1-6
4. *Basi scientifiche per le linee guida per il cancro del colon-retto 2004*. www.progettooncologia.cnr.it
5. *Raccomandazioni del Consiglio dell'Unione Europea sullo screening dei tumori del 2 Dicembre 2003 (2003/878/CE)*.
6. *Linee guida AIOM: neoplasie del colon-retto*. Ottobre 2003. www.aiom.it
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society: *American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer*. CA Cancer J Clin 2004; 54: 41-52.
8. *AJCC Cancer Staging Manual. Colon and Rectum*. Springer, 2002; 113-9.
9. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ: *A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients*. Ann Surg 2002; 236: 416-21.
10. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al: *N9741: oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 128 (Abstract 511).
11. De Gramont A, Boni C, Navarro M, et al: *Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: safety results of the international randomized MOSAIC trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 132 (Abstract 525).

## 4.6 APPENDICE

### 4.6.1 Classificazione anatomo-patologica

#### CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE, SEDE ANATOMICA, LINFONODI REGIONALI

Il carcinoma del colon-retto può essere distinto in base all'aspetto macroscopico in forme con crescita prevalentemente intraluminale e forme con prevalente crescita intramurale. Le prime vengono definite vegetanti o esofitiche, le seconde sono suddivise in base al loro aspetto in: ulcerate, a placca, anulari con interessamento circonferenziale della parete e stenosi del lume o diffusamente infiltranti tipo linite plastica. Sono possibili aspetti misti o intermedi.

Da un punto di vista anatomico il colon-retto viene diviso come segue:

- cieco, colon ascendente, flessura epatica, colon traverso;
- flessura splenica, colon discendente sigma, sigma-retto;
- retto;
- linfonodi regionali.

I linfonodi regionali sono localizzati nel grasso peri-intestinale e lungo il decorso dei vasi che irrorano il colon-retto, in particolare lungo le arcate vascolari delle arterie marginali.

I linfonodi regionali devono essere considerati separatamente dagli altri linfonodi perché il coinvolgimento dei primi viene considerato pN+ mentre quello dei secondi come pM1.

I linfonodi regionali per il colon retto sono quelli riportati nella seguente tabella, suddivisi in base alla sede anatomica del tumore.

Sede anatomica	Linfonodi regionali
Cieco	Ciecali anteriori e posteriori, ileo-colici, colici destri
Colon ascendente	Ileo-colici, colici destri, colici medi
Flessura epatica	Colici medi, colici destri
Colon traverso	Colici medi
Flessura splenica	Colici medi, Colici sinistri, mesenterici inferiori
Colon discendente	Colici sinistri, mesenterici inferiori, sigmoidei
Sigma	Mesenterici inferiori, sigmoidei
Sigma-Retto	Peri-rettali, colici sinistri, sigmoidei, mesenterici inferiori, rettali superiori e medi
Retto	Peri-rettali, mesenterici inferiori, rettali superiori, medi e inferiori, pre-sacrali, sacrali, iliaci interni

#### CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

La classificazione WHO (2000) distingue i seguenti istotipi:

- adenocarcinoma, costituito da strutture ghiandolari di variabili dimensioni e configurazione;
- adenocarcinoma mucinoso (colloide), caratterizzato dalla presenza di abbondante muco extracellulare, che costituisce > 50% del volume tumorale;
- carcinoma a cellule ad anello con castone (signet-ring cell carcinoma), costituito per > 50% da cellule ad anello con castone, contraddistinte da un voluminoso vacuolo intracitoplasmatico di muco che disloca alla periferia il nucleo;
- carcinoma midollare, prevalentemente costituito da lamine e trabecole solide con una marcata presenza di numerosi linfociti intraepiteliali;
- carcinoma indifferenziato;
- carcinoma a piccole cellule, con caratteristiche morfologiche e biologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule polmonari;
- carcinoma adenosquamoso;
- carcinoma a cellule squamose.

#### GRADO DI DIFFERENZIAMENTO

Gli adenocarcinomi vengono distinti in forme ad elevato, moderato e scarso grado di differenziazione, oppure si utilizzano due categorie:

- 1) a basso grado di malignità (comprendenti le forme ad elevato e moderato grado di differenziazione);
- 2) ad alto grado di malignità (comprendenti le forme poco differenziate e indifferenziate).

La suddivisione in due categorie è più riproducibile rispetto a quella in tre gradi e quindi preferibile, anche in

ragione del fatto che dal punto di vista clinico è rilevante l'identificazione dei tumori scarsamente differenziati a prognosi peggiore.

La tendenza del tumore a formare strutture ghiandolari (valutata in percentuale) viene utilizzata per definire il grado di differenziazione come segue:

- grado 1 ghiandole > 95% (adenocarcinoma ben differenziato);
- grado 2 ghiandole 50-95% (adenocarcinoma moderatamente differenziato);
- grado 3 ghiandole 5 ≤ 50% (adenocarcinoma poco differenziato);
- grado 4 ghiandole < 5% (carcinoma indifferenziato).

L'adenocarcinoma mucinoso ed il carcinoma a cellule ad anello con castone sono considerate forme poco differenziate (grado 3).

#### 4.6.2 Classificazione in stadi

Numerosi sistemi di stadiazione sono stati proposti per il carcinoma del colon-retto (Dukes, Astler-Coller, Jass) ognuno con pregi e difetti. Per avere più informazioni prognostiche e per una maggiore riproducibilità si suggerisce di utilizzare la stadiazione proposta dal AJCC/UICC nel 2002.

Viene lasciata alla discrezionalità del patologo di affiancare o meno a questa stadiazione le altre.

Tuttavia, qualunque sia la scelta del patologo, la stadiazione AJCC/UICC 2002 deve essere sempre riportata.

Stadiazione del carcinoma del colon-retto AJCC/UICC 2002 (TNM)

	<b>Categoria</b>	<b>Definizione</b>
Tumore primitivo (T)	TX	Tumore primitivo non valutabile
	T0	Tumore primitivo non evidente
	Tis	Carcinoma in situ (intraepiteliale o intramucoso)
	T1	Tumore che infiltra la sottomucosa
	T2	Tumore che infiltra la muscolare propria
	T3	Tumore che supera la muscolare propria e infiltra la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non rivestiti da sierosa
	T4a	Tumore che invade direttamente organi o strutture
	T4b	Tumore che invade e perfora il peritoneo viscerale
Linfonodi regionali (N)	NX	Linfonodi non valutabili
	N0	Assenza di metastasi
	N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
	N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
Metastasi a distanza (M)	MX	Metastasi non valutabili
	M0	Metastasi assenti
	M1	Metastasi presenti

Carcinoma del colon-retto: raggruppamento per stadi AJCC/UICC 2002

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1, T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T4	N0	M0
Stadio IIIA	T1, T2	N1	M0
Stadio IIIB	T3, T4	N1	M0
Stadio IIIC	Qualsiasi T	N2	M0
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

#### 4.6.2.1 Categoria pT colon-retto

La categoria pTis (carcinoma in situ) comprende sia le neoplasie che non superano la membrana basale (intraepiteliali) sia quelle che invadono la lamina propria e la muscolaris mucosae senza superarla (adenocarcinoma intramucoso). L'attribuzione alla categoria pTis, per quanto semanticamente non esatta, vuol sottolineare l'assenza di potenziale metastatico per le neoplasie intraepiteliali ed intramucose del colon-retto.

Le neoplasie che superano chiaramente la muscolaris mucosae e coinvolgono la sottomucosa acquisiscono capacità metastatica e vengono incluse nella categoria pT1.

L'invasione, senza superamento, delle tuniche muscolari proprie è considerata pT2, mentre il superamento della muscolare propria con invasione del connettivo perimuscolare ma senza coinvolgimento della sierosa definisce la categoria pT3. La misurazione del livello d'infiltrazione del connettivo ha significato prognostico, pertanto si suggerisce di valutarla ed indicarla distinguendo due livelli d'infiltrazione:  $\leq 5$  mm o  $> 5$  mm dalla parete muscolare. La categoria pT4 fa riferimento a neoplasie che infiltrano direttamente organi o strutture contigue (pT4a) o la sierosa (pT4b).

#### 4.6.2.2 Categoria pN colon-retto

I linfonodi regionali devono essere esaminati separatamente perché le metastasi in questi linfonodi sono considerate N+ mentre le metastasi negli altri linfonodi sono considerate M+.

Sebbene studi recenti abbiano dimostrato che non vi è un valore soglia per il numero di linfonodi da esaminare per una stadiazione adeguata, tuttavia altri studi hanno dimostrato che la possibilità di identificare linfonodi positivi aumenta progressivamente con l'aumentare del numero di linfonodi esaminati. Pertanto viene indicato che almeno 12 linfonodi devono essere esaminati in ogni caso, per poter valutare correttamente la categoria N. Tuttavia il numero di linfonodi repertati dal patologo è in funzione anche del tipo di intervento chirurgico, per cui è possibile che in piccole resezioni il numero dei linfonodi trovati sia  $< 12$ . Inoltre, nei pazienti trattati con radioterapia locale, il volume ed il numero dei linfonodi possono essere ridotti dall'effetto della terapia, perciò il numero dei linfonodi repertati può essere  $< 12$ .

Ogni nodulo neoplastico presente nel tessuto adiposo pericolic o perirettale senza evidenza istologica di tessuto linfatico residuo deve essere classificato come metastasi linfonodale se il nodulo ha la forma ovoidale, regolare ed i margini netti indipendentemente dalle sue dimensioni.

Se i margini e la forma del nodulo sono irregolari deve essere compreso nella categoria pT come diffusione neoplastica discontinua (pT3) e può essere considerato come espressione di invasione venosa micro (V1) o macroscopica (V2).

#### CELLULE ISOLATE TUMORALI E MICROMETASTASI

Lo studio dei linfonodi è condotto con tecniche convenzionali quali l'esame istologico in ematossilina ed eosina, si raccomanda di eseguire almeno 4 sezioni di 5 micron da ciascun linfonodo per averne una visione attendibile. L'identificazione in ematossilina ed eosina di nidi di cellule neoplastiche con dimensioni  $> 0,2$  mm  $\leq 2$  mm nei linfonodi regionali viene indicata come pN1 (mi), se sono presenti nei linfonodi non locoregionali come pM1 (mi). Viene suggerito di indicare con una nota che il loro significato biologico non è stato ancora chiarito. La presenza nei linfonodi regionali di cellule tumorali isolate o in aggregati di dimensioni  $\leq 0,2$  mm (isolated tumor cells o ITC), identificate con tecniche speciali (immunoistochimica, analisi molecolare) o rilevate anche con la colorazione ematossilina-eosina, viene classificata come pN0 con la specificazione della metodica utilizzata. I dati della Letteratura presenti al momento sono insufficienti per raccomandare di utilizzare tali metodiche routinariamente.

#### ITC e micrometastasi AJCC/UICC 2002 colon-retto

	Categoria	Definizione
Isolated tumor cells (ITC)	pN0(i-)	Con l'esame istologico non si osservano ITC nei linfonodi regionali
	pN0(i+)	Con l'esame istologico e/o con immunoistochimica si evidenziano ITC nei linfonodi regionali
	pN0(mo-)	L'esame istologico e l'analisi molecolare non evidenziano ITC nei linfonodi regionali
	pN0(mol+)	Con l'esame istologico non si osservano ITC nei linfonodi regionali ma risulta positiva la ricerca di ITC mediante l'analisi molecolare
Micrometastasi	pN1(mi)	Metastasi con dimensioni $> 0,2$ mm $\leq 2$ mm nei linfonodi regionali
	pM1(mi)	Metastasi con dimensioni $> 0,2$ mm $\leq 2$ mm nei linfonodi non-regionali

#### 4.6.2.3 Categoria pM colon-retto

La presenza di cellule neoplastiche in linfonodi non regionali o in organi o tessuti distanti viene definita come pM1. La diffusione ad organi o tessuti addominali (compreso l'omento) viene classificata come pM1 quando non c'è contiguità con il tumore primitivo.

#### 4.6.2.4 Stadiazione TNM ano

##### *Tumore primitivo:*

- TX: il tumore primitivo non può essere definito;
- T0: nessuna evidenza del tumore primitivo;
- Tis: carcinoma in situ;
- T1: Tumore ≤ 2 cm;
- T2: tumore > 2 cm ≤ 5 cm;
- T3: tumore > 5 cm;
- T4: tumore di qualsiasi dimensione che invade gli organi adiacenti (es. vagina, uretra, vescica); l'interessamento dello sfintere, della cute e del sottocute perianale e della parete rettale non vengono classificati come T4.

##### *Linfonodi regionali:*

- NX: i linfonodi regionali non possono essere definiti;
- N0: non metastasi nei linfonodi regionali;
- N1: metastasi in linfonodo/i perirettale/i;
- N2: metastasi in linfonodo/i iliaco/i interno/i e/o inguinale/i unilaterale/i;
- N3: metastasi in linfonodi perirettali e inguinali e/o iliaci interni bilaterali e/o inguinali.

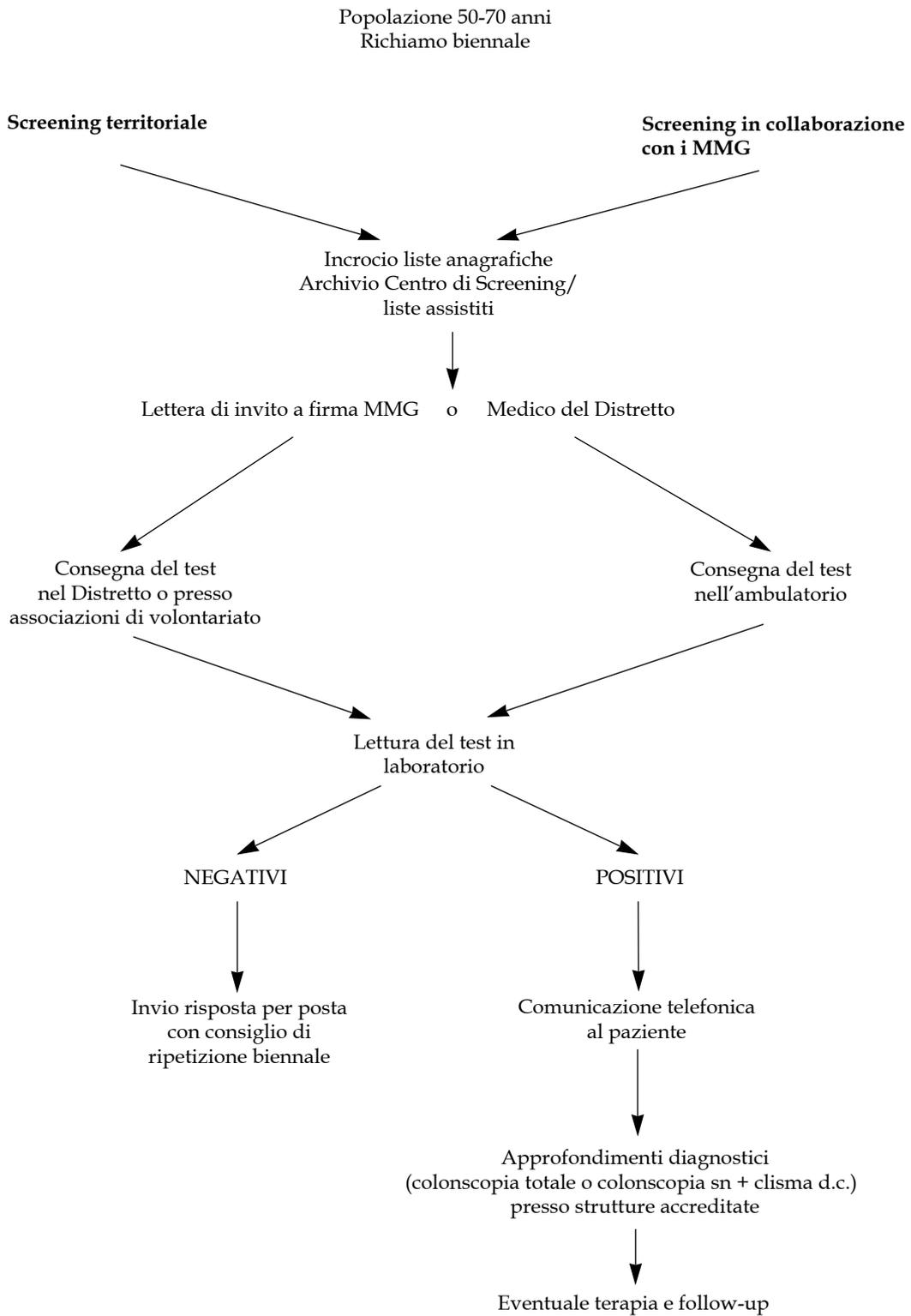
##### *Metastasi a distanza:*

- MX: la presenza di metastasi a distanza non può essere definita;
- M0: non metastasi a distanza;
- M1: presenza di metastasi a distanza.

##### *Stadi:*

- 0 = Tis N0 M0;
- I = T1 N0 M0;
- II = T2-3 N0 M0;
- IIIA = T4 N0 M0 oppure T1-3 N1 M0;
- IIIB = T4 N1 M0 oppure T1-4 N2-3 M0;
- IV = qualsiasi T, qualsiasi N, M1.

**4.6.3 Modello organizzativo dello screening del carcinoma coloretale nella Regione Toscana**  
(delibera n° 18 del 3 Febbraio 1998)



#### 4.6.4 Interventi di diagnosi precoce e raccomandazioni per soggetti a rischio aumentato per CCR

##### 4.6.4.1 Familiarità: rischio lieve e moderato

Diagnosi precoce per CCR	Interventi proposti	Raccomandazioni	Note
Presenza di 1-2 familiare/i di 1° grado con diagnosi in età inferiore ai 60 anni	Sorveglianza con colonscopia totale a partire dai 40 anni o da un'età inferiore di 10 anni rispetto a quella del caso indice più giovane	Fortemente raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali. In corso alcuni studi	Permangono incertezze sull'intervallo di somministrazione (attualmente consigliato ogni 5 anni)
Presenza di 1 familiare di 1° grado con diagnosi in età > 60 anni o 2 familiari di 2° grado	Stessa strategia adottata per lo screening di popolazione da iniziarsi a partire dai 40 anni	Non indicazione a raccomandazione da parte di molte società scientifiche. Necessari ulteriori studi	

##### 4.6.4.2 Alto rischio (forme eredo-familiari)

Diagnosi precoce per CCR	Interventi proposti	Raccomandazioni	Note
Poliposi familiare adenomatosa (eterozigote per mutazione APC identificata nella famiglia)	Rettosigmoidoscopia o colonscopia (nella forma attenuata) ogni 1-2 anni a partire dai 10-15 anni	Fortemente raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali	Per maggiori approfondimenti si rimanda al testo ed all'elaborato svolto dal gruppo "GENETICA"
Poliposi familiare adenomatosa (soggetto a rischio 50% non sottoposto a test genetico o con mutazione APC non identificata nella famiglia)	Rettosigmoidoscopia o colonscopia (nella forma attenuata) ogni 1-2 anni a partire dai 10-15 anni e fino ai 40 anni. Se fino ai 40 anni non riscontro di polipi colonscopia ogni 3 anni fino ai 55 anni. Quindi se tutto negativo applicazione strategie di screening di popolazione	Fortemente raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali	Per maggiori approfondimenti si rimanda al lavoro svolto dal gruppo "GENETICA"
HNPCC	Colonscopia totale ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni oppure ad una età inferiore di 10 anni rispetto a quella del caso indice più giovane	Fortemente raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali	Per approfondimenti si rimanda al testo ed all'elaborato svolto dal gruppo "GENETICA"

##### 4.6.4.3 Interventi di diagnosi precoce e raccomandazioni per la popolazione a medio rischio (età) e per particolari situazioni a rischio aumentato per CCR

Diagnosi precoce per CCR	Interventi proposti	Raccomandazioni	Note
Pregresso adenoma e/o CCR per monitoraggio della insorgenza di lesioni metacrone	A partire da un primo esame che evidenzi un colon indenne: colonscopia totale a 3 e a 5 anni (se precedente controllo negativo)	Fortemente raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali	Non definita la gestione del paziente alla fine degli 8 anni di follow-up. Necessari ulteriori studi
Malattie infiammatorie croniche dell'intestino	Colonscopia totale con prelievo bioptico (vedi testo) ogni 1-2 anni. Tale protocollo attualmente definito solo per la colite ulcerosa	Raccomandato dalle principali società scientifiche internazionali. Necessari ulteriori studi	Necessari ulteriori studi

### 4.6.5 Follow-up

#### 4.6.5.1 Paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale (Stadi T1 - T2, N0)

	1° Anno (mesi)					2°-5° Anno (mesi)	
	1	3	6	9	12	6	12
Anamnesi	X		X		X		X
Esame obiettivo	X		X		X		X
<i>Esami:</i>							
Esami ematochimici	X		X		X	X <sup>1</sup>	X
Markers (CEA, CA19.9)			X		X	X <sup>1</sup>	X
Ecografia epatica e/o TAC			X		X		X
Colonscopia					X <sup>2</sup>		X <sup>3</sup>

<sup>1</sup> al 18° mese; <sup>2</sup> omettere in caso di "clean colon" alla diagnosi; <sup>3</sup> al 3° anno, successivamente ogni 3 anni. Altri esami sono indicati su sospetto clinico o per ulteriore precisazione diagnostica.

#### 4.6.5.2 Paziente con carcinoma del colon o del retto intraperitoneale (Stadi T3-T4, N0/qualsiasi T, N+)

	1° Anno (mesi)					2° Anno (mesi)				3° Anno (mesi)		4°-5° Anno (mesi)	
	1	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12	6	12
Anamnesi	X		X		X	X		X		X	X	X	X
Esame obiettivo	X		X		X	X		X		X	X	X	X
<i>Esami:</i>													
Esami ematochimici <sup>3</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Markers (CEA, CA19.9)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ecografia epatica e/o TAC addome			X		X		X		X	X	X	X	X
Colonscopia					X <sup>1</sup>					X <sup>2</sup>			
Rx torace					X				X	X			X

<sup>1</sup> omettere in caso di "clean colon" alla diagnosi; <sup>2</sup> successivamente ogni 3 anni; <sup>3</sup> al 3° anno, successivamente ogni 3 anni. Altri esami sono indicati su sospetto clinico o per ulteriore precisazione diagnostica.

#### 4.6.5.3 Paziente con carcinoma del retto extraperitoneale

	1° Anno (mesi)				2° Anno (mesi)				3° Anno (mesi)	
	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12
Anamnesi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Esami:</i>										
Markers (CEA, CA19.9)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esplorazione rettale	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rettoscopia	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ecografia transrettale	X	X	X	X	X	X	X	X		
Ecografia epatica e/o TAC		X		X		X		X	X	X
Colonscopia				X <sup>1</sup>						X <sup>2</sup>
Rx torace				X				X		X

<sup>1</sup> omettere in caso di "clean colon" alla diagnosi; <sup>2</sup> al 3° anno, successivamente ogni 3 anni. Altri esami sono indicati su sospetto clinico o per ulteriore precisazione diagnostica.

### 4.6.6 Norme dietetiche nei pazienti ileostomizzati

#### ALIMENTI INDICATI

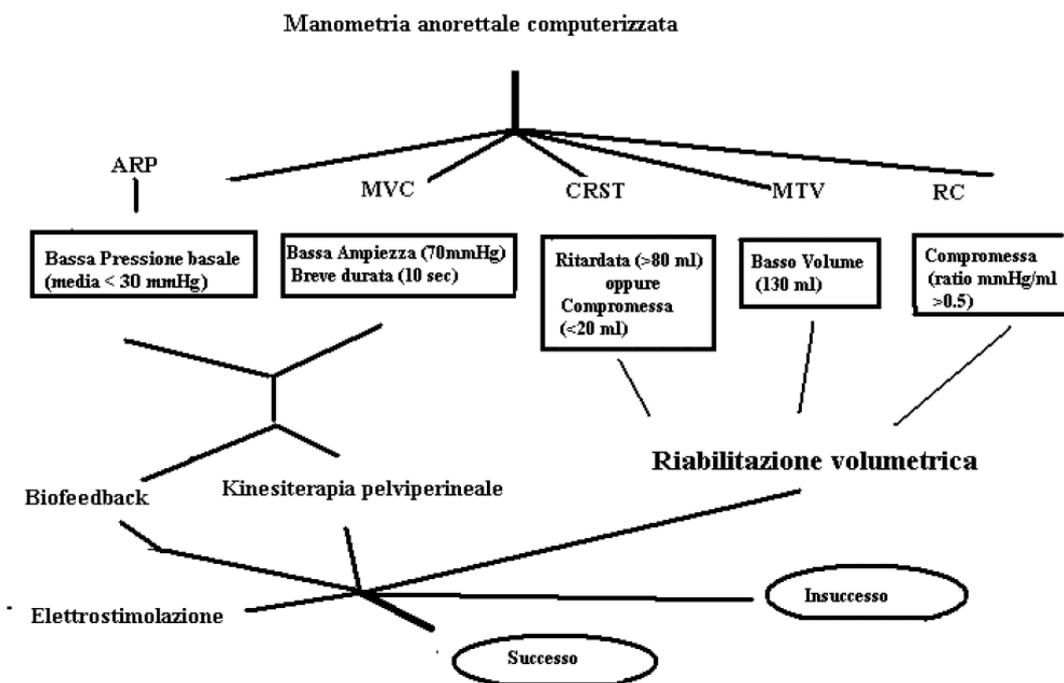
Caffè decaffeinato e tè deteinato, caffè d'orzo poco zuccherati.  
Yogurt possibilmente al bifido.

Pane abbrustolito o biscottato, grissini, fette biscottate, pasta alimentare, riso, semolino, tapioca.  
 Carne e pesci magri possibilmente lessati e tritati.  
 Frutta possibilmente cotta, frullata o passata oppure ben matura, particolarmente indicate sono le mele e le banane.  
 Ortaggi e verdure cotti e passati. Pomodori ben maturi in moderate quantità, lattuga e carote ben tagliuzzate.  
 Formaggi stagionati.  
 Olio a crudo.

**ALIMENTI NON INDICATI**

Caffè e tè concentrati e zuccherati, latte intero.  
 Carni e pesci grassi, salati e in salamoia, selvaggine e frattaglie, molluschi e crostacei.  
 Frutta secca e cruda.  
 Verdure crude ricche di fibra indigeribile: finocchi, sedano, prezzemolo, peperoni, spinaci.  
 Formaggi grassi e freschi, piccanti e stagionati: robiola, tommini, camembert, brie  
 Fritti, salse, spezie, burro, alcol, bibite gassate e ghiacciate.

**4.6.7 Algoritmo per il programma di riabilitazione multimodale per incontinenza fecale**



RP = pressione basale anale; MCV = contrazione volontaria massimale; CRST = soglia di sensibilità rettale; MTV = massimo volume tollerato; RC = compliance rettale.

**4.6.8 Algoritmo comunicazione con il paziente**

**CONSENSO INFORMATO**

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
I-IV	Ogni paziente deve fornire un consenso informato; il medico che richiede il consenso deve informare in modo chiaro ed esauriente il paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda	IV	A

## 4.6.9 Algoritmo diagnostico

## STUDIO DEL COLON E DEL RETTO

Fase di stadiazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Preoperatorio	Colonscopia totale	II	A
Preoperatorio	Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale, occorre far seguire all'esame endoscopico un Rx clisma d.c. o colonscopia virtuale	II	A
Preoperatorio	Nelle lesioni del retto devono essere valutati, tramite rettoscopia, la distanza della lesione dall'orefizio anale, l'estensione circonfrenziale, il grado di fissità	NA	A

NA = *non applicabili* i criteri di raccomandazioni ed i livelli di evidenza; tuttavia, l'opzione riportata nell'algoritmo è ritenuta da tutti i clinici che hanno partecipato alla stesura di questo documento importante e da applicare.

## 4.6.10 Algoritmo terapeutico

## TECNICA CHIRURGICA: PRINCIPI GENERALI

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
I-III	Il tumore deve essere rimosso intatto, con sufficiente tessuto attorno per evitare che siano lasciate cellule neoplastiche ed i margini (longitudinale e differenziali) devono essere integri	II-III	A
I-III	Asportazione in blocco con la lesione primitiva	II-III	A
I-III	La sezione deve essere condotta ad almeno 2 cm dal tumore	II-III	A
I-III	Quando possibile deve essere eseguita la legatura del peduncolo vascolare all'origine	II-III	B
II-III	Deve essere eseguita l'asportazione dei linfonodi regionali (almeno 12)	II-III	A
Lesione con margine inferiore a $\leq 15$ cm dal margine anale	Devono essere definite e trattate come neoplasie del retto	II-III	A

## OPZIONI TERAPEUTICHE RETTO

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
I-III	Si raccomanda di ridurre all'indispensabile le resezioni addomino-perineali e di eseguire una procedura di salvataggio degli sfinteri in tutti i casi in cui è ottenibile un margine di sicurezza	II-III	B
I-III	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia)	II-III	A
Tumori del III medio-inferiore del retto	Deve essere eseguita una TME	II-III	A
Tumori del III superiore	Il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore ed i nervi e i plessi anatomici devono essere conservati	II-III	A
	Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm	II-III	A
T1, diametro < 3 cm, tumori non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati	Escissione locale	II-III	B
In ambito di trial o in presenza di un audit efficace	La chirurgia laparoscopica viene eseguita da chirurghi contemporaneamente esperti in laparoscopia ed in chirurgia coloretale	II-III	B

#### 4.6.11 Algoritmo valutazione pre-trattamento

##### STAGING, PARAMETRI T-N

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Stadi II-III	Nelle lesioni del colon non è indicato l'utilizzo di routine della TC per la definizione dei parametri T o N	NA	NA
Lesioni del III medio-inferiore del retto	L'estensione e la fissità del tumore devono essere sempre valutate con l'esplorazione rettale e con una TC-spirale, previa distensione idrica o gassosa del retto, per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre l'indicazione alla RT	NA	NA
Lesioni del III medio-inferiore del retto	L'utilizzo della RM e dell'EUS dovrebbe essere limitata a trial clinici	II-III	C

NA = *non applicabili* i criteri di raccomandazioni ed i livelli di evidenza; tuttavia, l'opzione riportata nell'algoritmo è ritenuta da tutti i clinici che hanno partecipato alla stesura di questo documento importante e da applicare.

##### STAGING, METASTASI

Fase di stadiazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Pre-postoperatoria	Le metastasi epatiche devono di regola essere ricercate con l'ecografia epatica. Nei pazienti con lesioni del III medio-inferiore del retto la TC spirale, indicata per la definizione dei parametri T ed N, può essere estesa al fegato per la ricerca di MT, evitando così l'ecografia	II-III	B
Pre-postoperatoria	Analogamente, la RM deve essere utilizzata solo in seconda istanza se si richiede una migliore definizione delle MT epatiche individuate	II-III	B
Pre-postoperatoria	Non vi è alcuna indicazione al ricorso all'indagine scintigrafica a meno che non sia presente una sintomatologia algica scheletrica persistente non altrimenti spiegabile	II-III	C
Pre-postoperatoria	Non vi è indicazione all'esecuzione di routine di altri esami di stadiazione	III	B

##### MARKER TUMORALI

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
II-III	Vi è indicazione al dosaggio del CEA pre-operatorio ma non di altri markers	II-III	B

#### 4.6.12 Algoritmo anatomia patologica

##### PARAMETRI PER LA DIAGNOSI

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
I-III	Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (sempre riportati nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto), numero di linfonodi esaminati e numero di linfonodi metastatici	NA	NA

NA = *non applicabili* i criteri di raccomandazioni ed i livelli di evidenza; tuttavia, l'opzione riportata nell'algoritmo è ritenuta da tutti i clinici che hanno partecipato alla stesura di questo documento importante e da applicare.

### 4.6.13 Algoritmo chemioterapia adiuvante

#### GENERALITÀ

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Stadio A e B1 secondo Dukes (T1-T2, N0, M0)	L'uso della chemioterapia sistematica adiuvante non è indicato	I	A
Stadio B2-3 secondo Dukes (T3-T4, N0, M0)	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati	II-III	B
Stadio C secondo Dukes (ogni T, N1-N2, M0)	Tutti i pazienti sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che deve essere iniziata entro sei-otto settimane dall'intervento chirurgico radicale. Il trattamento standard è rappresentato da 5-fluorouracile e acido folinico a basse dosi secondo lo schema mensile (5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> + Ac. folinico 10 mg/m <sup>2</sup> gg. 1°-5° ogni 28). La durata del trattamento deve essere di sei mesi	I	A

### 4.6.14 Algoritmo radioterapia

#### CARCINOMA DEL COLON

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
	Non vi è indicazione alla radioterapia adiuvante nel carcinoma del colon al di fuori di studi clinici controllati o di trattamenti di palliazione locoregionale	I-II	D

#### CARCINOMA DEL RETTO

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
T3-4, N0-2	La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto T3-4, N0-2	I-II	A

## 4.6.15 Algoritmo follow-up

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
I-III	Non vi è indicazione che un regime intensivo di follow-up dia risultati migliori in termini di sopravvivenza.	II-III	B
I-III	<b>Esame clinico:</b> ogni 4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi	II-III	B-C
I-III	<b>CEA:</b> ogni 4 mesi per i primi tre anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preintervento nei limiti della norma	II-III	B-C
I-III	<b>Colonscopia:</b> deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6 mesi dall'intervento e poi ogni 2-3 anni	II-III	B
Stadio II o III - carcinoma del retto operato e non radiotrattato	<b>Sigmoidoscopia:</b> vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni 6 mesi per i primi due anni.	II-III	B
	<b>ETC e TC addome superiore:</b> non vi è indicazione all'esecuzione routinaria di questi esami.	II-III	C-D
Nei pazienti asintomatici operati e radiotrattati per carcinoma del retto	<b>TC pelvica:</b> si consiglia l'uso routinario e l'esecuzione solo su indicazione clinica	II-III	C-D
I-III	<b>RX torace:</b> non c'è indicazione all'uso routinario di tale esame	II-III	C-D
I-III	<b>Esame ematocromocitometrico e test di funzionalità epatica:</b> non vi è indicazione all'uso routinario. Se ne consiglia l'uso solo su indicazione clinica	II-III	D

## 4.6.16 Algoritmo trattamento del tumore avanzato

## CHEMIOTERAPIA

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
IV Stadio	La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi	I-II	A
IV Stadio	Chemioterapia: farmaco di scelta è il 5-FU, associato a acido folinico o methotrexate, somministrato in infusione continua ± oxaliplatino (FOLFOX o FOLFIRI o CAPOX o CAPIRI)	I-II	A

FOLFOX = oxaliplatino + 5-FU + ac. folinico); FOLFIRI = CPT11 + 5-FU + ac. folinico; CAPOX = oxaliplatino + capecitabina; CAPIRI = CPT11 + capecitabina.

## 4.6.17 Trattamento delle metastasi epatiche

## METASTASI EPATICHE

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Metastasi epatiche	La resezione chirurgica di metastasi epatiche del fegato può essere curativa in pazienti selezionati	I-II	A
Metastasi epatiche	La complessità delle procedure di somministrazione della terapia loco-regionale (impianto e mantenimento del catetere arterioso) e le incertezze sulla reale efficacia sulla prognosi ne limitano al momento l'uso a centri specializzati e a contesti di sperimentazione clinica	I-II	B-C

## RADIOTERAPIA

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Pazienti inoperabili o recidive pelviche	Può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo	I-III	B-C
Pazienti con lesioni ossee metastatiche	Risulta efficace	II-III	B

## 4.6.18 Ruolo del medico di medicina generale (MMG)

## PREVENZIONE, SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE

I fattori ambientali che si associano ad un rischio aumentato di cancro coloretale sono prevalentemente di tipo alimentare (sovrappeso e obesità, dieta ipercalorica, consumo di carni animali soprattutto rosse).

La particolarità e la specificità del modello assistenziale svolto dal medico di medicina generale, che conosce profondamente l'ambiente, il tessuto sociale e il contesto familiare in cui opera, lo rendono il soggetto più adatto a svolgere un'opera capillare di "counselling alimentare" nei confronti dei propri assistiti e delle loro famiglie; infatti, spetta al medico di famiglia il compito di informare sui regimi dietetici che possono favorire una più bassa incidenza di tumori coloretali quale, in particolare, una dieta ricca di verdura e frutta (preferibilmente consumate fresche), cereali e legumi, carni bianche e pesce. Il suo ruolo è essenziale per promuovere un regime dietetico di "tipo mediterraneo", in contrapposizione a quello "tipo fast-food" (con abbondante uso di cibi poco raffinati e poveri di fibre insieme a grandi quantità di proteine e grassi animali) che, spesso per esigenze lavorative, sta sempre più diffondendo anche nel nostro Paese.

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

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

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

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

Esistono poi altri fattori di rischio, quali la familiarità per tumori, che consentono al MMG di fare un'azione attiva di prevenzione attraverso una medicina di iniziativa nelle situazioni ritenute a rischio potenziale.

Un'azione di prevenzione ancora più aggressiva e in termini di risultati più efficace può essere fatta dal medico di famiglia nei confronti di quei nuclei familiari a rischio, in caso si manifesti in un soggetto una neoplasia coloretale di tipo genetico. In questo caso l'azione di informazione e promozione dello screening, nel nucleo familiare colpito, è uno dei compiti più importanti dell'azione preventiva che può svolgere efficacemente il MMG.

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

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

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

È altamente raccomandabile che il MMG, qualora nella sua attività si manifesti in un suo paziente una neoplasia che preannunci un rischio di ulteriori possibili casi di malattia nel nucleo familiare, si faccia carico di un'azione mirata di sorveglianza che raggiunga tutti i componenti della famiglia di quel paziente.

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

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

#### DIAGNOSI E STADIAZIONE

È fondamentale che il MMG ponga attenzione al manifestarsi tra i suoi pazienti di sintomi suggestivi per neoplasia coloretale e che scelga, sulla base dei sintomi manifestati dal paziente, la procedura diagnostica più adeguata. In presenza di un sospetto di cancro coloretale, sulla base anche della conoscenza della storia familiare del paziente, il medico di famiglia prescrive le indagini diagnostiche di prima istanza (colonscopia e, in seconda istanza, clisma opaco con doppio mezzo di contrasto).

Poiché i 2/3 dei tumori coloretali si sviluppa nel tratto sigma-retto è consigliabile che, in aggiunta alle metodiche di indagine sopra indicate, il medico di famiglia sottoponga sempre il paziente, in caso di sospetto, ad un' esplorazione rettale. Essa pur limitandosi al tratto distale dell'intestino può essere in grado di far diagnosi nel 10-15% dei casi. Detta indagine, vista la facilità di esecuzione, l'assenza di controindicazioni e di effetti collaterali, potrebbe essere eseguita, durante la visita ambulatoriale di medicina generale, in tutti i pazienti sopra i 50 anni. È compito del medico di famiglia attivare le consulenze necessarie tramite l'invio del paziente al CORD di riferimento per la definizione del caso sospetto e collaborare con lo specialista durante tutta la fase di diagnostica e di stadiazione del caso.

Definito il percorso più appropriato di indagine nei casi sospetti e il percorso diagnostico da intraprendere in quelli positivi, è compito del MMG informare e supportare il paziente e i suoi familiari durante tutta la fase di definizione diagnostica e di stadiazione della malattia e predisporre eventuali esami propedeutici all'indagine che si vuole intraprendere, quali ad esempio il controllo della coagulazione preventivamente all'esecuzione della colonscopia, in particolare in presenza di un rischio anamnestico.

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

Le informazioni sulla diagnosi e sulla prognosi vanno modulate per ogni singolo paziente tenendo conto della diversa sensibilità di ciascuno, del desiderio o meno di sapere in tutto o in parte la diagnosi e della capacità di comprendere. Le informazioni devono essere esposte in modo semplice e chiaro e in caso di prognosi severa deve essere detto al paziente quel tanto di verità che vuole conoscere e che è in grado di comprendere, modulando nei modi e nei tempi l'informazione. Esistono tecniche specifiche per comunicare le "cattive notizie" ("breaking bad news"), i MMG, come gli specialisti, devono conoscerle e saperle applicare in questa fase della malattia.

#### TERAPIA

Definita la diagnosi, spetta al MMG il compito di collaborare con gli specialisti per informare il paziente sulla malattia riscontrata e fornire tutte le informazioni sulle procedure terapeutiche che vengono prospettate in base al tipo e alla fase di malattia.

È compito del medico di famiglia:

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

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

In caso di trattamento farmacologico, il medico di famiglia collaborerà con lo specialista al fine di garantire un'ottimale aderenza del paziente al protocollo di cura proposto e vigilerà sulla possibile insorgenza di effetti collaterali previsti nel protocollo stesso, gestendo, in collaborazione con il centro di riferimento, i possibili effetti tossici iatrogeni.

#### FOLLOW-UP

La fase di follow-up di una malattia neoplastica è un momento essenziale del controllo della patologia stessa, che ancora oggi non sempre viene eseguita al meglio delle sue possibilità. Un attento follow-up può contribuire a cogliere eventuali recidive nella loro fase più precoce. È quindi importante che i pazienti si sottopongano con puntualità agli esami previsti dal protocollo in cui sono stati inseriti. In questa fase, così come già in quella diagnostica, la collaborazione tra specialista e MMG è fondamentale. Un attento coordinamento tra la medicina primaria e quella di secondo livello, che produca una sostanziale collaborazione nella gestione del paziente, è essenziale per una buona riuscita dei protocolli di follow-up. È importante infatti, che tra i vari soggetti che contri-

buiscono al controllo nel tempo del paziente esista un buon livello di coordinamento, al fine di evitare inutili e ansiogeni duplicati di visite o di controlli ematochimici o strumentali.

Il MMG deve quindi:

- conoscere i diversi protocolli di follow-up proposti sulla base del tipo e della stadiazione iniziale della malattia e collaborare con gli specialisti nella loro gestione;
- promuovere l'adesione del paziente ai controlli seriatati previsti dal protocollo di follow-up in cui è inserito, motivando l'importanza di rispettare le scadenze predefinite, al fine di cogliere, in modo precoce, eventuali recidive;
- mantenere un atteggiamento di sorveglianza vigile, nei confronti di segni o sintomi "sospetti" (per recidiva locale o a distanza) che si possono manifestare nel periodo intercorrente tra un controllo di follow-up e quello successivo e mettere in atto gli accertamenti e le consulenze opportuni a diagnosticare precocemente un'eventuale recidiva;
- informare il paziente sull'inutilità, ai fini diagnostici, di controlli ematochimici o strumentali preventivi (richiesti per paura di una possibile ripresa della malattia) non previsti nel protocollo di follow-up.
- gestire le ansie connesse alla possibilità di una nuova manifestazione di malattia.

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

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

Il follow-up è utile per diagnosticare recidive da carcinoma del colon-retto in fase asintomatica. Non esistono studi clinici randomizzati che abbiano dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza tra pazienti seguiti con follow-up e gruppo di controllo. Esistono, tuttavia, dati sulla resecabilità delle metastasi con possibilità terapeutiche maggiori nei pazienti con malattia early che in mancanza di dati certi sulla sopravvivenza non possono essere sottovalutati.

#### 4.6.19 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni\*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Si ringrazia Mariolina Tauriello (Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze) per la Segreteria Organizzativa.

\* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).