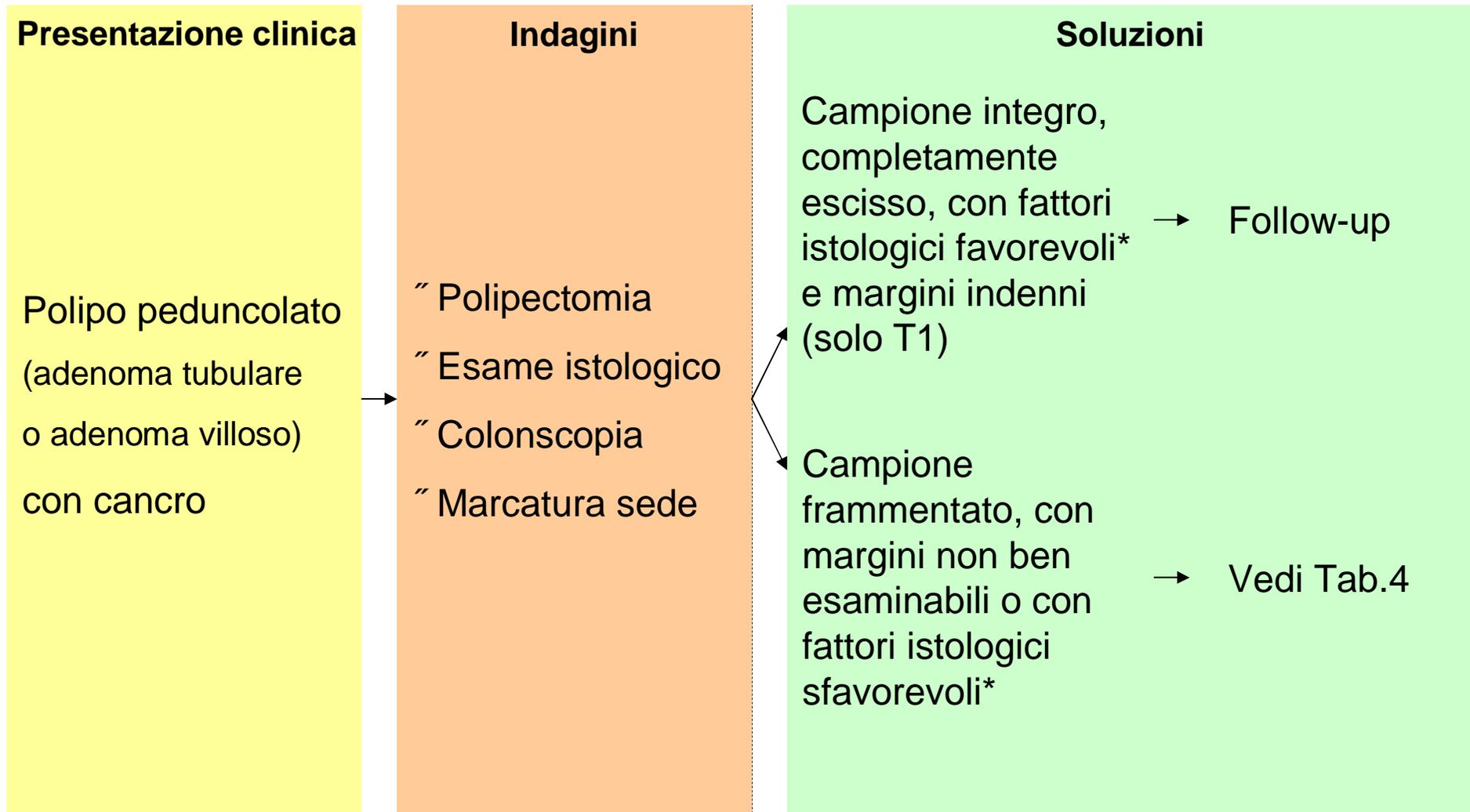


CANCRO DEL RETTO - Tab.1

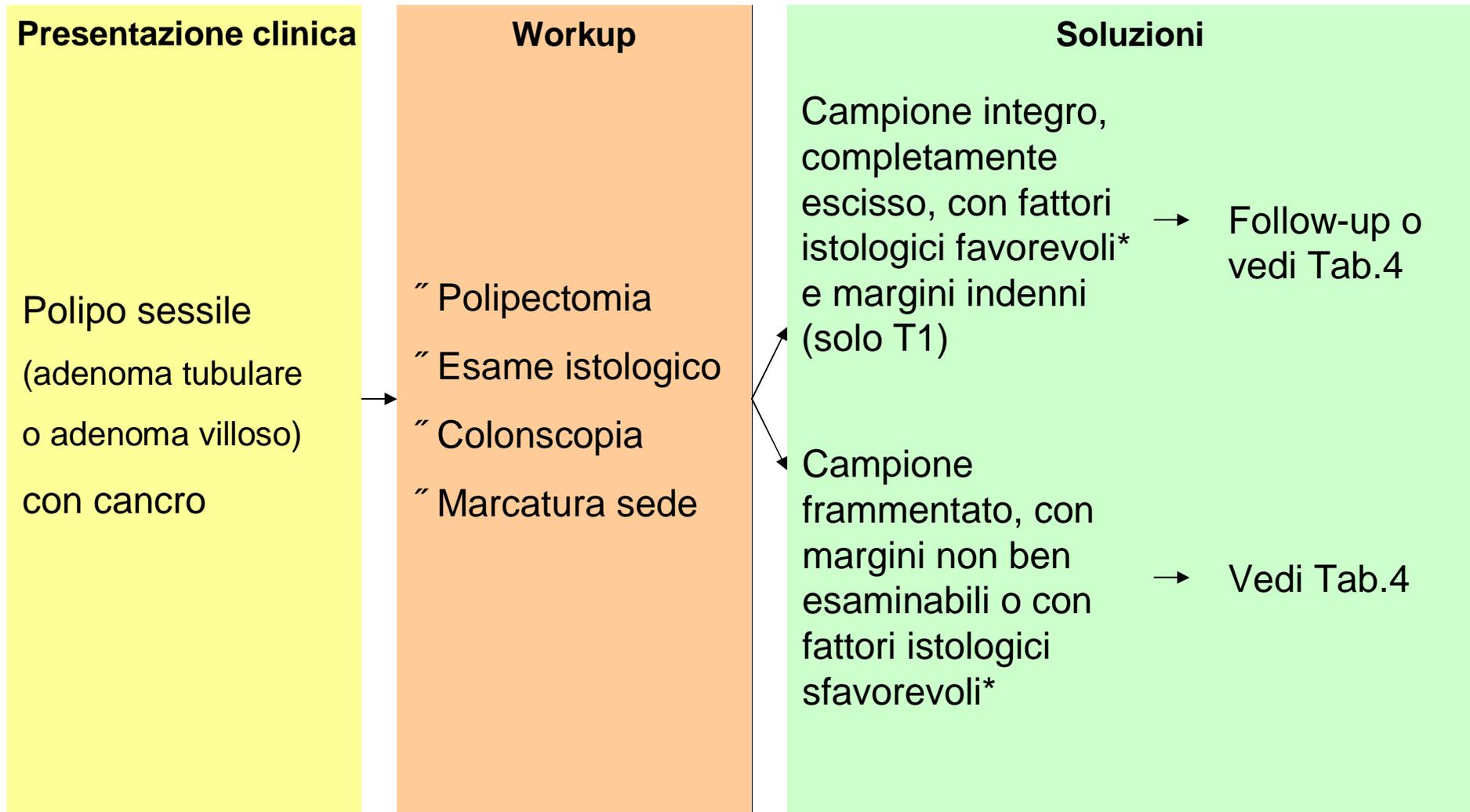


* Fattori istologici favorevoli: G1-2, assenza invasione vascolare/linfatica, margini di resezione indenni

Fattori istologici sfavorevoli: G3-4, invasione vascolare/linfatica, margini di resezione infiltrati

P.S. non c'è consenso sull'esatta definizione di margine infiltrato: distanza tumore <1mm, <2mm o cellule tumorali nel margine diatermico?

CANCRO DEL RETTO - Tab.2

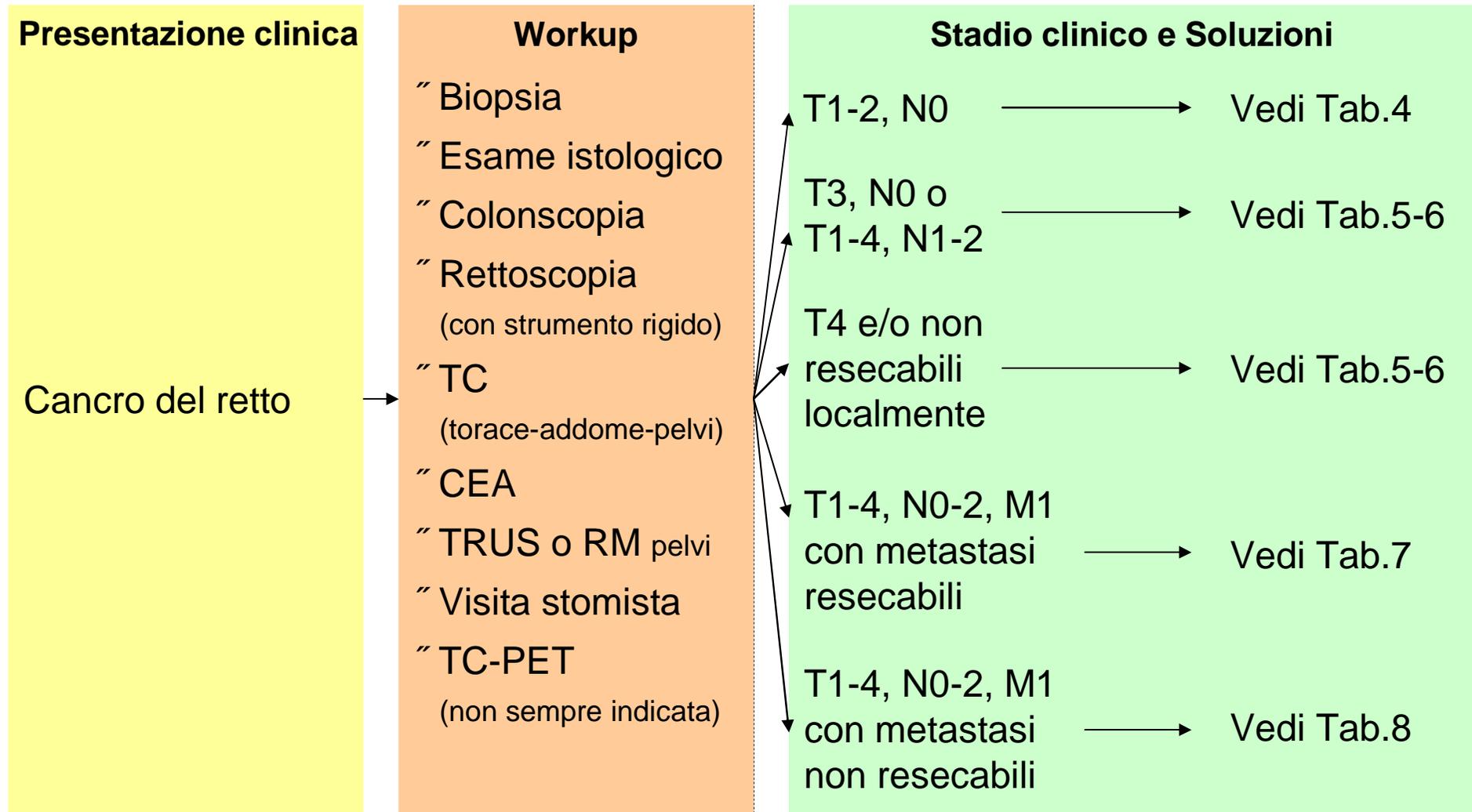


* Fattori istologici favorevoli: G1-2, assenza invasione vascolare/linfatica, margini di resezione indenni

Fattori istologici sfavorevoli: G3-4, invasione vascolare/linfatica, margini di resezione infiltrati

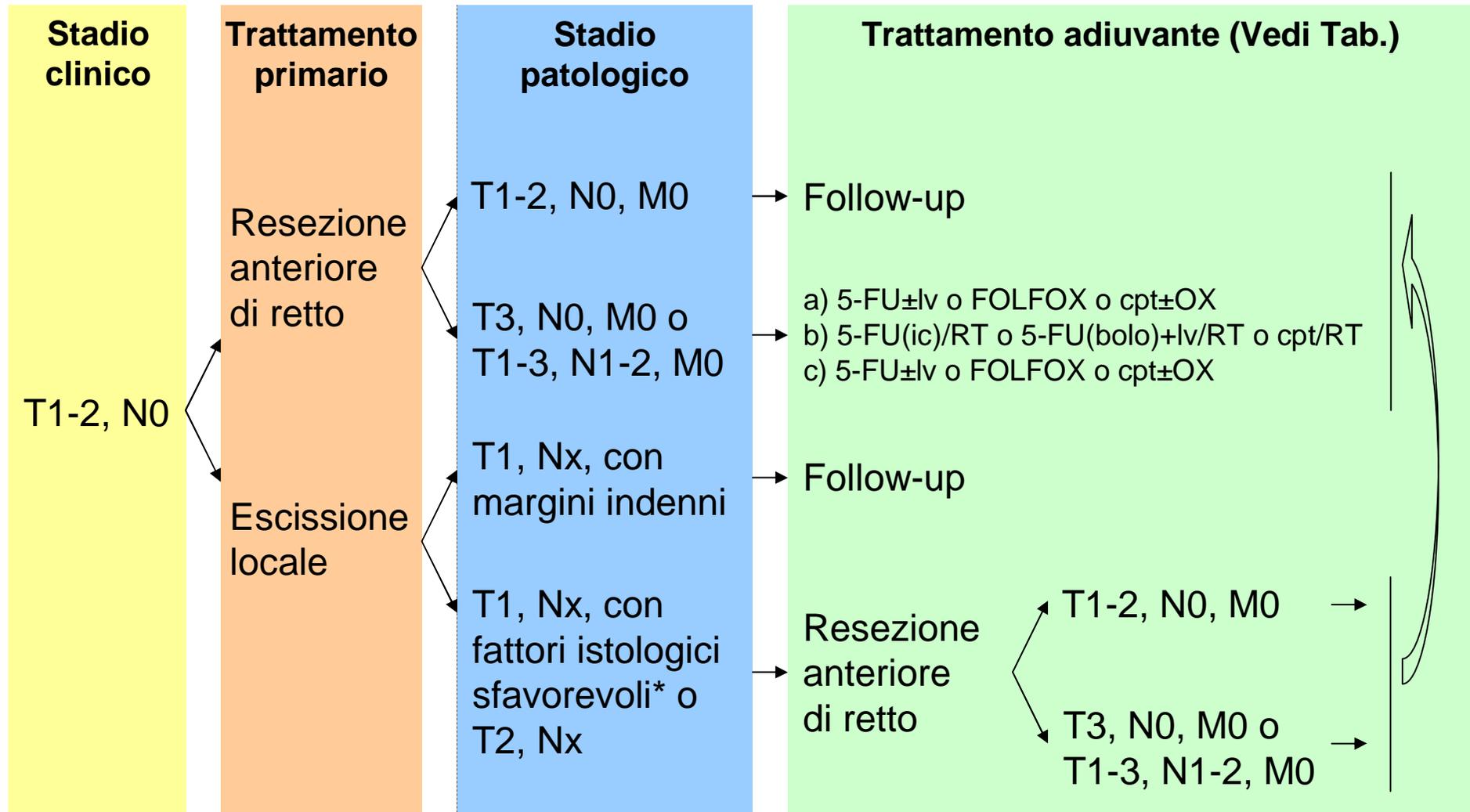
P.S. non c'è consenso sull'esatta definizione di margine infiltrato: distanza tumore <1mm, <2mm o cellule tumorali nel margine diatermico?

CANCRO DEL RETTO - Tab.3



TC: tomografia computerizzata; CEA: antigene carconoembrionale; TRUS: ecografia trans-rettale; RM: risonanza magnetica; PET: tomografia ad emissione di positroni

CANCRO DEL RETTO - Tab.4

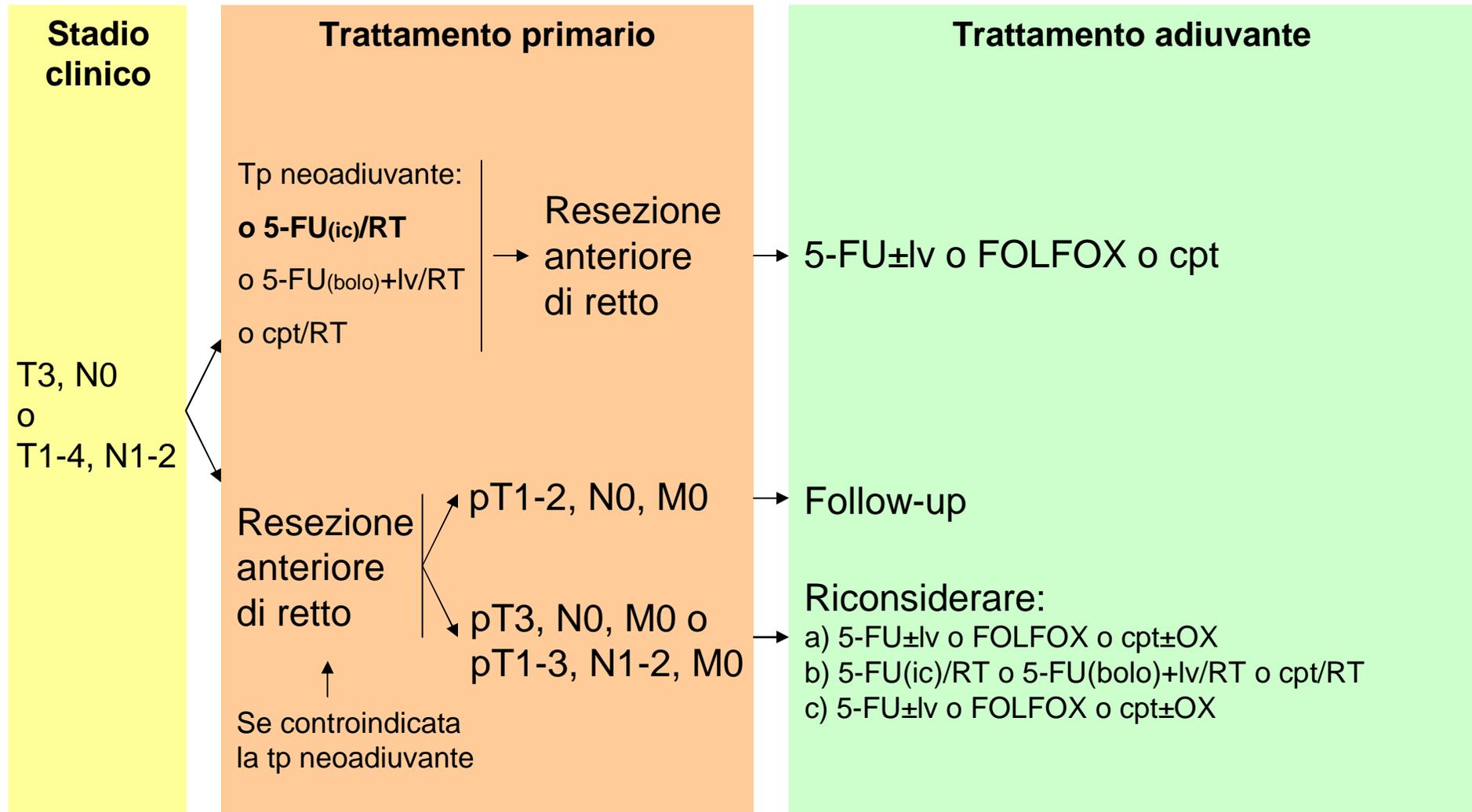


* Fattori istologici sfavorevoli: G3-4, invasione vascolare/linfatica, margini di resezione infiltrati

5-FU: 5-fluorouracile; lv: leucovorin; cpt: capecitabina; ic: infusione continua; RT: radioterapia; OX: oxaliplatino

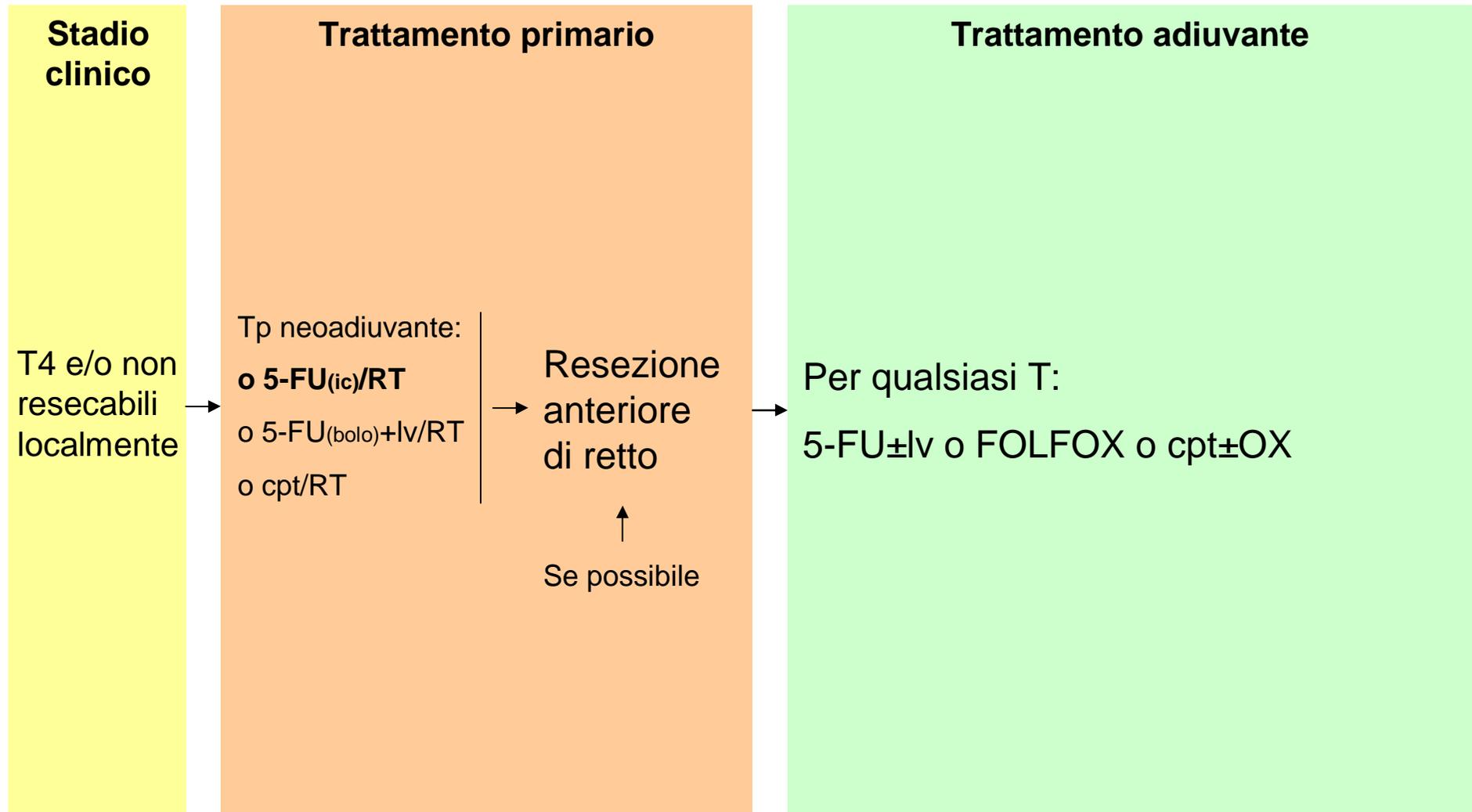
L'utilizzo di FOLFOX o cpt, di cpt/RT e di cpt±OX è ancora oggetto di studio (trials in corso)

CANCRO DEL RETTO - Tab.5



5-FU: 5-fluorouracile; lv: leucovorin; cpt: capecitabina; ic: infusione continua; RT: radioterapia; OX: oxaliplatino
 L'utilizzo di FOLFOX o cpt, di cpt/RT e di cpt±OX è ancora oggetto di studio (trials in corso)

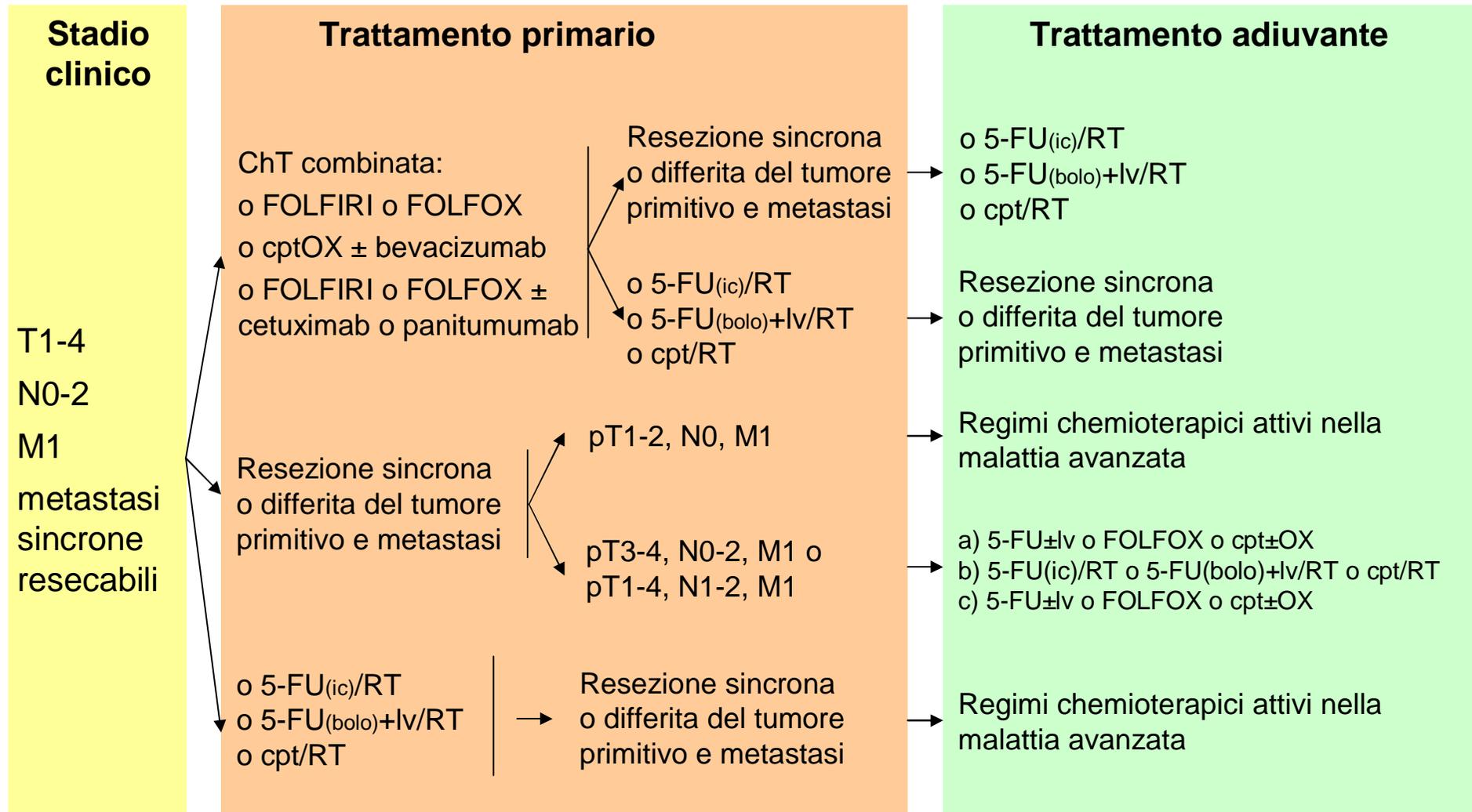
CANCRO DEL RETTO - Tab.6



5-FU: 5-fluorouracile; lv: leucovorin; cpt: capecitabina; ic: infusione continua; RT: radioterapia; OX: oxaliplatino

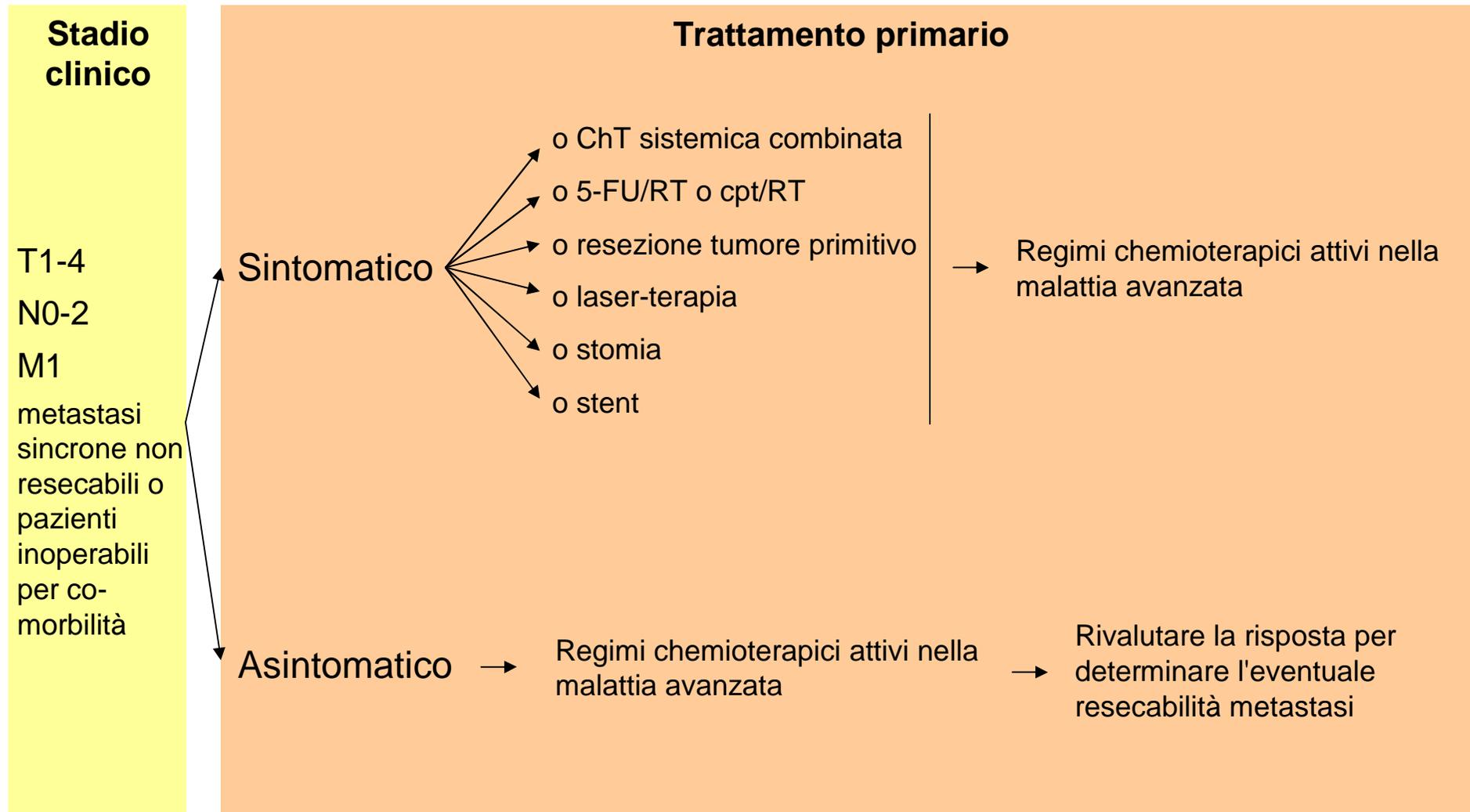
L'utilizzo di FOLFOX o cpt, di cpt/RT e di cpt±OX è ancora oggetto di studio (trials in corso)

CANCRO DEL RETTO - Tab.7



ChT: chemioterapia; OX: oxaliplatino; 5-FU: 5-fluorouracile; lv: leucovorin; cpt: capecitabina; ic: infusione continua; RT: radioterapia
 L'utilizzo di FOLFOX o cpt, di cpt/RT e di cpt±OX è ancora oggetto di studio (trials in corso)

CANCRO DEL RETTO - Tab.8



ChT: chemioterapia; 5-FU: 5-fluorouracile; cpt: capecitabina; RT: radioterapia

L'utilizzo di cpt/RT è ancora oggetto di studio (trials in corso)

CANCRO DEL RETTO - Tab.9

Sorveglianza

“ Visita di controllo: ogni 3-6 mm per 2 aa, poi ogni 6 mm fino a 5 aa

“ CEA: ogni 3-6 mm per 2 aa, poi ogni 6 mm fino a 5 aa (>T2)

“ TC torace-addome-pelvi: annuale per 3 aa in pazienti con alto rischio di recidiva*

“ Colonscopia: entro un anno (entro 3-6 mm se non eseguita prima)

“ Se adenoma avanzato**: ripetere entro un anno

“ Se non adenoma avanzato: ripetere entro 3 aa, quindi 5 aa

“ Rettoscopia: ogni 6 mm per 5 aa per pazienti post-LAR***

“ TC-PET: non indicata come esame di routine

→ - Rialzo del
CEA

- Recidiva
documentata

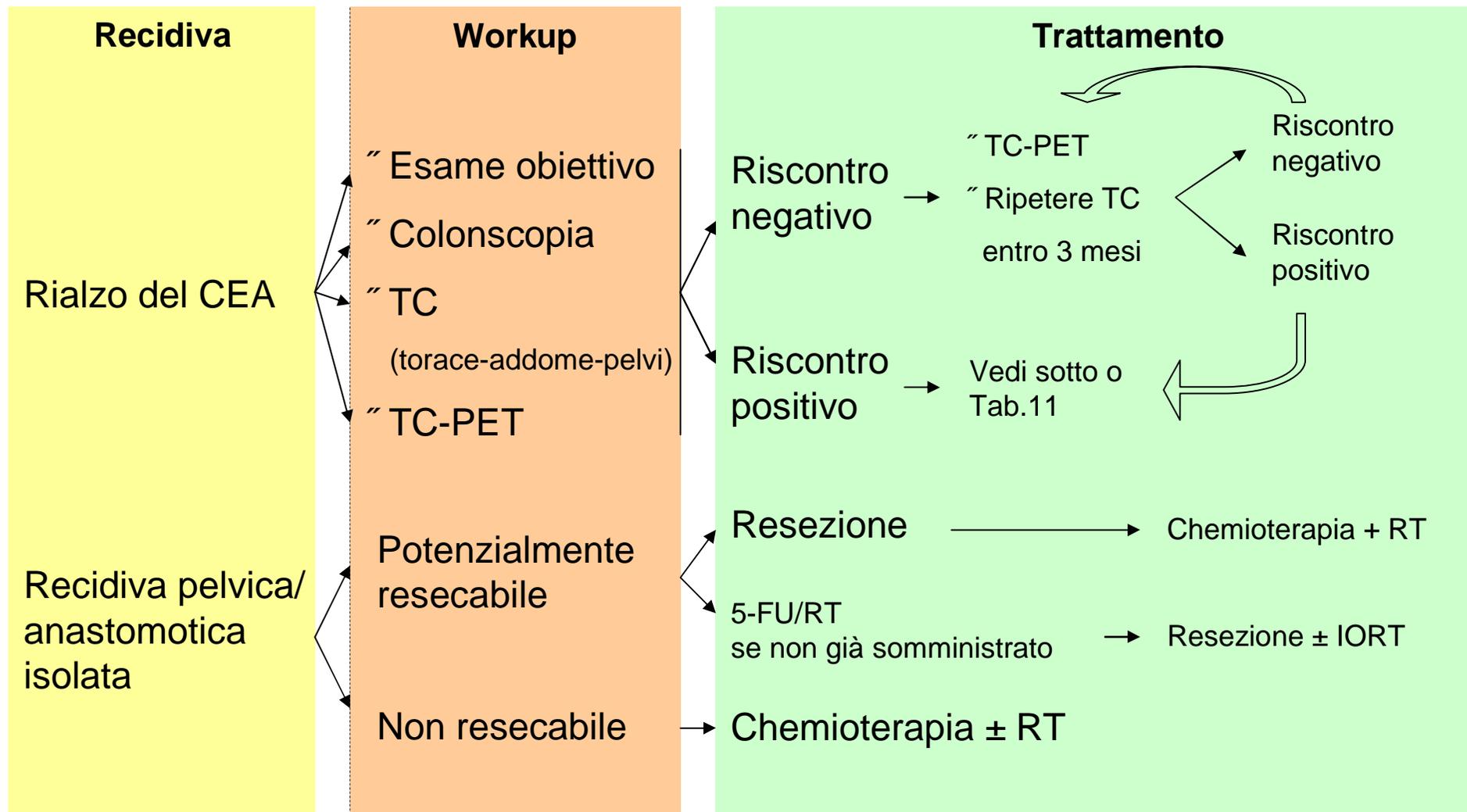
→ Vedi Tab.10

* ASCO practice guidelines (JCO 2005), fattori di rischio: ad es. invasione vascolare/linfatica, scarsa differenziazione del tumore, ecc.

** polipi villosi, > 1 cm o con displasia di alto grado

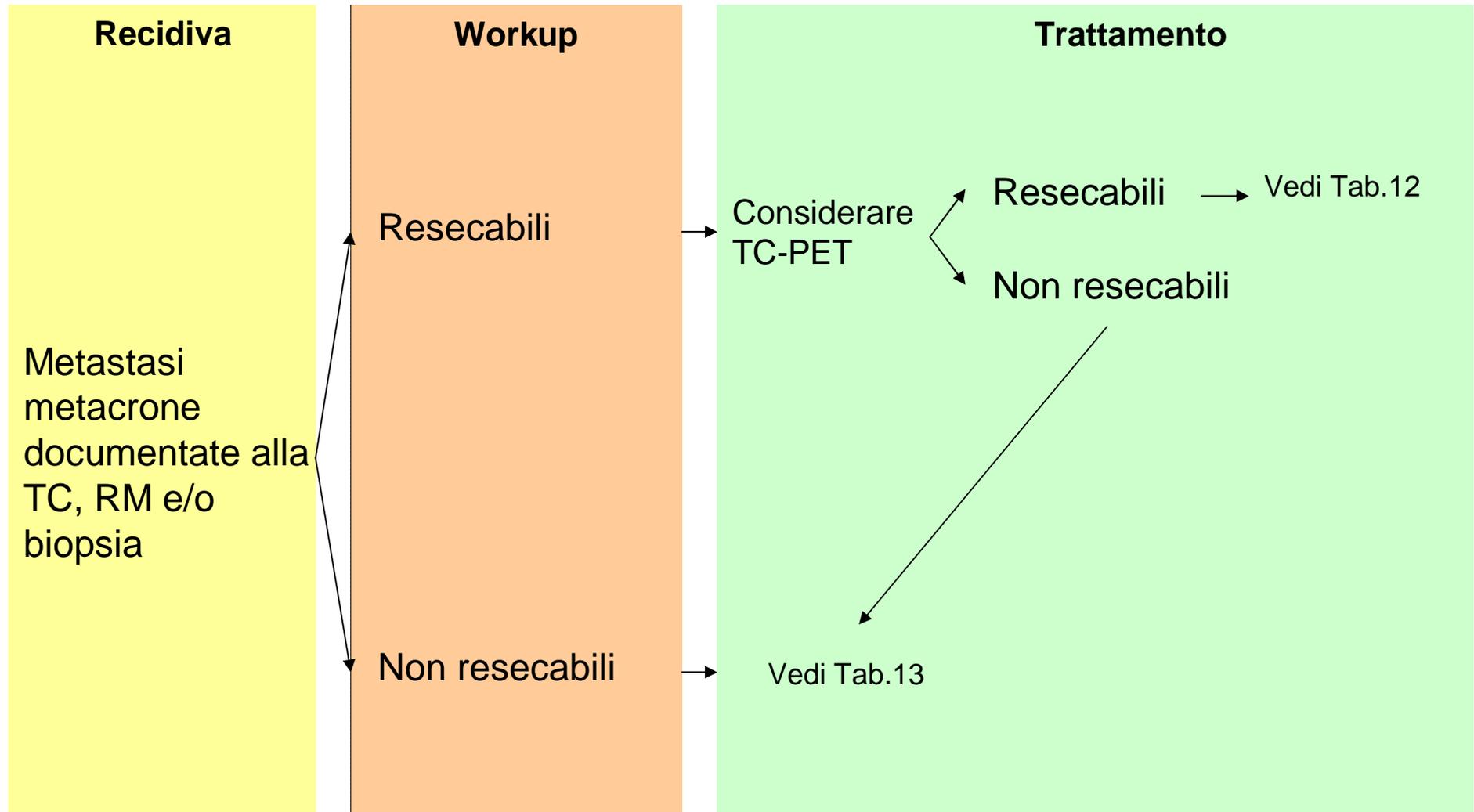
*** non è chiaro il timing per la rettoscopia, l'utilizzo della TRUS nella sorveglianza non è ancora codificato

CANCRO DEL RETTO - Tab.10



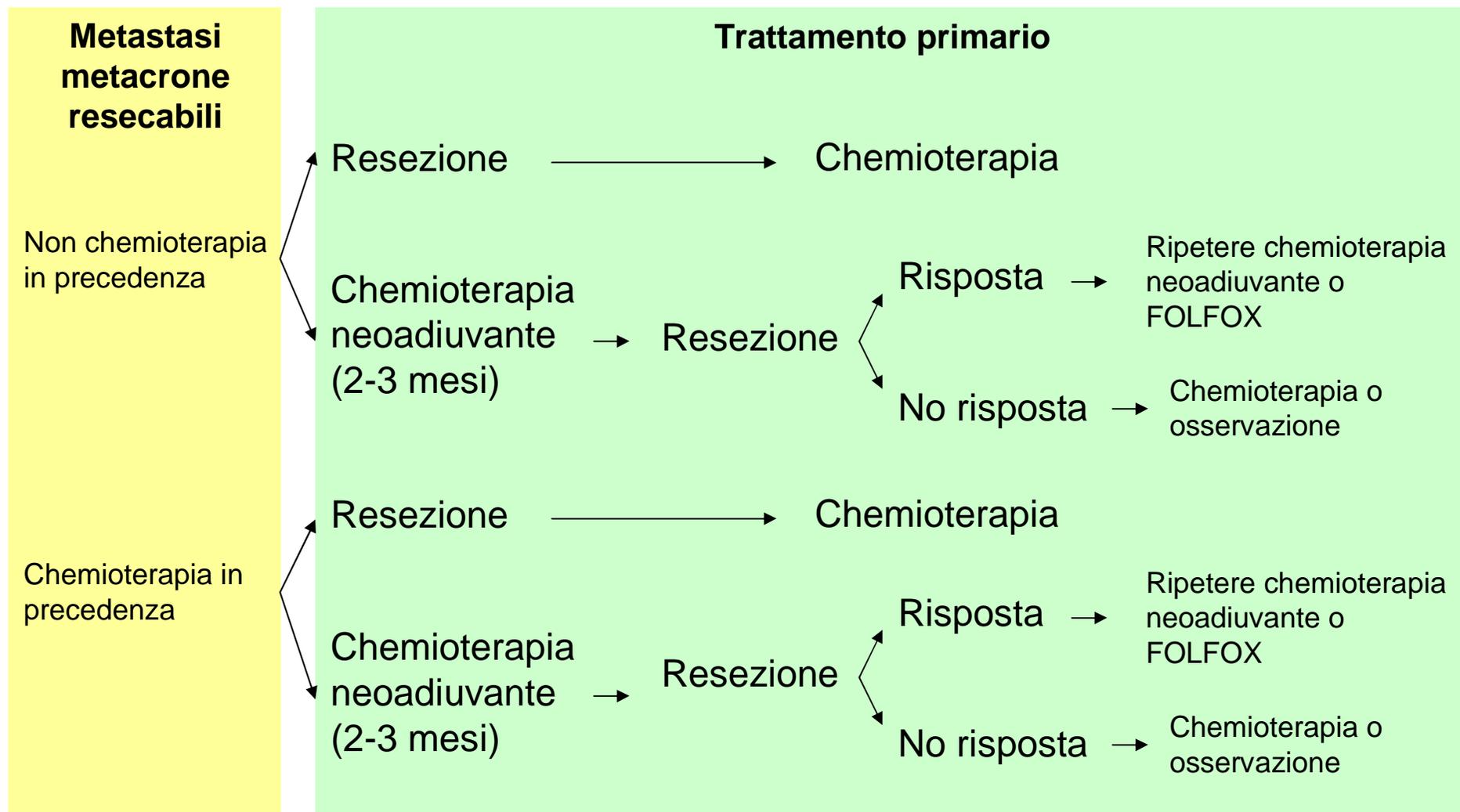
CEA: antigene carconoembrionale; TC: tomografia computerizzata; PET: tomografia ad emissione di positroni; 5-FU: 5-fluorouracile; ic: infusione continua; RT: radioterapia; IORT: radioterapia intra-operatoria

CANCRO DEL RETTO - Tab.11

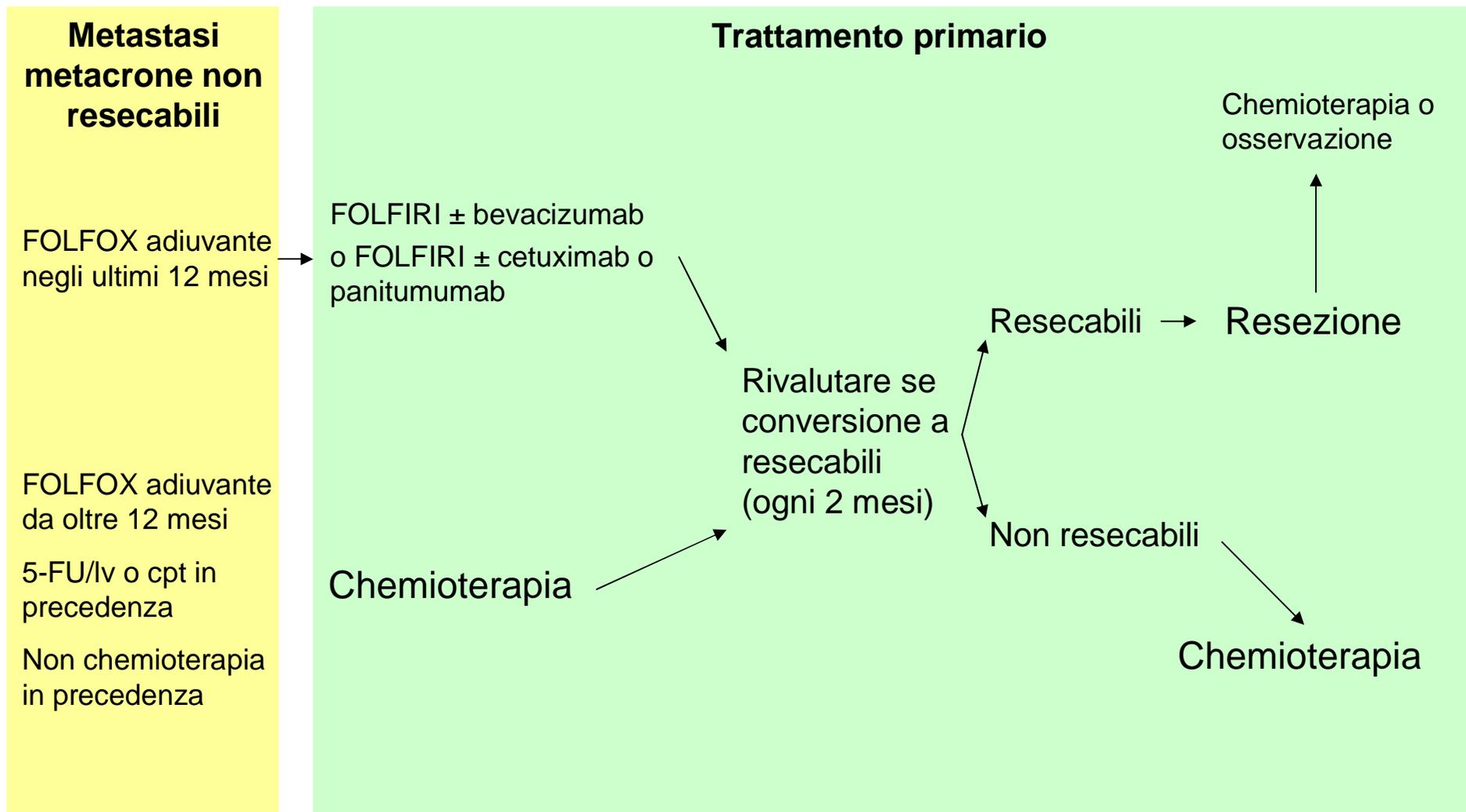


TC: tomografia computerizzata; RM: risonanza magnetica; PET: tomografia ad emissione di positroni

CANCRO DEL RETTO - Tab.12



CANCRO DEL RETTO - Tab.13



5-FU: 5-fluorouracile; lv: leucovorin

CANCRO DEL RETTO - Tab.14

ANATOMIA PATOLOGICA

Polipi maligni rimossi endoscopicamente:

- “ infiltrazione della muscolaris mucosae e sottomucosa (pT1), pTis non è considerato polipo maligno
- “ caratteristiche istologiche "favorevoli": grado 1-2, assenza di invasione angiolinfatica e margini di sezione negativi
- “ non c'è accordo nella definizione di margine "positivo":
 - . tumore < 1 mm dal margine di sezione?
 - . tumore < 2 mm dal margine di sezione?
 - . cellule tumorali nella trancia di sezione?
- “ caratteristiche istologiche "sfavorevoli": grado 3-4, presenza di invasione angiolinfatica o margini di sezione positivi
- “ c'è disaccordo sulla possibilità di rimuovere endoscopicamente i polipi sessili
 - . la letteratura sembra indicare la polipectomia endoscopica come una procedura con alta incidenza di eventi avversi (persistenza/ricorrenza, mortalità, metastasi ematiche ma non linfatiche) rispetto ai polipi peduncolati
 - . la letteratura indica anche che la forma del polipo non è una variabile importante, perciò polipi sessili maligni, di grado istologico 1-2, con margini di sezione negativi e assenza di invasione angiolinfatica possono essere trattati endoscopicamente con successo

Escissione transanale:

- “ caratteristiche istopatologiche "favorevoli": dimensioni < 3 cm, T1, grado 1-2, assenza di invasione angiolinfatica e margini negativi
- “ caratteristiche istopatologiche "sfavorevoli": dimensioni > 3 cm, T1, grado 3, presenza di invasione angiolinfatica o margini positivi

CANCRO DEL RETTO - Tab.15

ANATOMIA PATOLOGICA

Cancro del retto con indicazione alla resezione:

“ conferma istologica di neoplasia maligna primaria del retto

Stadiazione patologica:

“ devono essere riportati i seguenti parametri:

- . grado di differenziazione tumorale
- . profondità di penetrazione tumorale (T)
- . numero di linfonodi valutati e numero di linfonodi positivi (N)
- . stato dei margini prossimali, distali e radiali
 - “ un margine radiale si definisce positivo quando il tumore è ≥ 1 mm dal margine
- . margine di resezione radiale (CRM)
- . effetto del trattamento neoadiuvante
- . invasione angiolinfatica
- . invasione perineurale
- . depositi tumorali extra-linfonodali

“ margine di resezione radiale (CRM):

- . un margine radiale si definisce positivo quando il tumore è ≥ 1 mm dal margine (la distanza può essere considerata sia dal tumore che dai linfonodi metastatici, e questa caratteristica dev'essere specificata nel referto istologico)
- . il CRM è il fattore predittivo più importante di recidiva locale nei pazienti trattati con terapia neoadiuvante, il CRM positivo in rapporto ai linfonodi è prognosticamente più favorevole rispetto al CRM positivo in rapporto al tumore

CANCRO DEL RETTO - Tab.16

ANATOMIA PATOLOGICA

Stadiazione patologica (continua):

- “ effetti del trattamento neoadiuvante da riportare nel referto istologico:
 - . presenza o meno di risposta tumorale al trattamento, in particolare con riferimento al sistema di classificazione proposto da Ryan R et al. Histopathology 2005:
 - “ 0 (risposta completa): assenza di cellule tumorali visibili
 - “ 1 (risposta moderata): cellule tumorali singole o in piccoli gruppi
 - “ 2 (risposta minima): cancro residuo con presenza di fibrosi
 - “ 3 (risposta scarsa): minima o assente regressione tumorale, cancro residuo esteso

- “ invasione perineurale:
 - . la presenza di invasione perineurale si associa ad una peggiore prognosi

- “ depositi tumorali extra-linfonodali:
 - . depositi tumorali irregolari nel grasso peri-colico o peri-rettale senza evidenza di residui linfonodali ma con drenaggio linfatico del tumore primitivo, sono considerati metastasi extra-nodali; nella maggior parte dei casi conseguono ad invasione linfovaskolare o perineurale e poiché sono associati ad una diminuzione della sopravvivenza globale e libera da malattia, il numero dei depositi extra-linfonodali deve essere indicato nel referto istologico

CANCRO DEL RETTO - Tab.17

ANATOMIA PATOLOGICA

Valutazione dei linfonodi:

- “ L'AJCC e il College of American Pathologist hanno raccomandato di esaminare almeno 12 linfonodi per identificare accuratamente lo stadio II del cancro del colon-retto. In letteratura, invece non c'è accordo sul numero minimo di linfonodi, inoltre sembra che l'età e il sesso del paziente, la sede e il grado del tumore influenzino il numero di linfonodi asportati. Inoltre, non si sa quanti linfonodi si devono esaminare nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante

Linfonodo sentinella e immunoistochimica per le micrometastasi:

- “ Esaminare il linfonodo sentinella permette di fare una valutazione istologica e immunoistochimica (IHC) per identificare un carcinoma metastatico:
 - . in letteratura molti studi riportano l'utilizzo di colorazione Ematossilina-Eosina e/o dell'IHC per identificare cellule citocheratina+. Altri studi, con dati che sembrano promettenti, concludono che non c'è accordo nella definizione del % di tumore metastatico+. Si genera confusione quando cellule tumorali isolate (ITC) vengono considerate micrometastasi, in contraddizione con la definizione di micrometastasi vere (aggregati tumorali da 0,2 a 2 mm). Mentre l'AJCC definisce ITC gruppi di cellule tumorali < 0,2 mm, alcuni studi concludono che indipendentemente dalle dimensioni se c'è evidenza di proliferazione di cellule neoplastiche si deve definire come metastasi linfonodale
- “ Alcuni studi hanno dimostrato che trovare IHC citocheratina+ nel cancro del colon stadio I (N0) determina una prognosi peggiore (definendole dunque micrometastasi), mentre altri non mostrano alcuna correlazione con la sopravvivenza
- “ Ad oggi è bene considerare che la valutazione delle ITC e del linfonodo sentinella ha valore investigativo più che clinico

CANCRO DEL RETTO - Tab.18

ANATOMIA PATOLOGICA

Test di mutazione KRAS:

- “ La mutazione nei codoni 12 e 13 dell'esone 2 della regione codificante di KRAS predice una diminuita risposta alla terapia con anticorpi che hanno come target l'EGFR (epidermal growth factor receptor):
 - . Cetuximab
 - . Panitumumab
- “ Il KRAS test deve essere fatto in laboratori di biologia molecolare, sul tumore primitivo o sulle metastasi, fissati in formalina e inclusi in paraffina

Test di mutazione BRAF:

- “ Alcuni studi recenti hanno dimostrato che pazienti con mutazione KRAS o BRAF non rispondono alla terapia con anticorpi contro EGFR. Pazienti con mutazione V600E BRAF non sembrano beneficiare della terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR
- “ Il BRAF test va fatto in laboratori di biologia molecolare, su tessuti fissati in formalina inclusi in paraffina, mediante amplificazione con PCR e analisi diretta delle sequenze di DNA

Valutazione del mesoretto:

- “ nei cancri del retto medio-basso il patologo deve valutare la qualità (completezza) dell'escissione del mesoretto da parte del chirurgo

CANCRO DEL RETTO - Tab.19

CHIRURGIA

Escissione transanale:

“ criteri

- . < 30% della circonferenza del colon-retto
- . < 3 cm
- . margini negativi (> 3 mm)
- . mobile, non fisso
- . entro 8 cm dal margine anale
- . T1
- . polipi endoscopicamente rimossi con cancro o con istologia indefinita
- . assenza di invasione linfovaskolare o perineurale
- . ben differenziato o moderatamente differenziato

“ quando la lesione può essere ben individuata nel retto, si può procedere a microchirurgia transanale (TEM), anche per le lesioni più prossimali

CANCRO DEL RETTO - Tab.20

CHIRURGIA

Resezione addominale:

- “ resezione addominoperineale o resezione anteriore bassa o colon-ano anastomosi con escissione totale del mesoretto
- “ principi:
 - . rettoscopia preoperatoria
 - . rimozione del tumore primitivo con margini adeguati
 - . la laparoscopia non è raccomandata
 - . escissione totale del mesoretto comprendente il drenaggio linfatico del retto
 - . ristabilire l'integrità dell'organo, se possibile
 - . la chirurgia segue di 5-10 settimane la conclusione della radiochemioterapia neoadiuvante ("long course")
- “ escissione totale del mesoretto:
 - . diminuisce il tasso di margini radiali positivi
 - . si deve estendere per 4-5 cm al di sotto dell'estremità distale del tumore
 - “ in cancri del retto ultra-basso (< 5 cm m.a.) un margine negativo di 1-2 cm può essere accettato
 - . la mobilizzazione completa del retto permette di avere margini distali negativi e una adeguata escissione del mesoretto
- “ dissezione linfonodale:
 - . biopsiare o asportare linfonodi clinicamente sospetti, se possibile
 - . non è prevista una resezione allargata in assenza di linfonodi sospetti

CANCRO DEL RETTO - Tab.21

CHIRURGIA

Fegato:

- “ la resezione epatica è il trattamento di scelta per le metastasi epatiche del cancro del colon-retto
- “ una resezione completa deve essere fattibile in base all'anatomia del fegato e all'estensione della malattia, ma deve garantire il mantenimento di una adeguata funzionalità epatica
- “ il tumore primitivo deve essere resecato (R0) e non ci devono essere siti extraepatici non resecabili; non si raccomanda un intervento di debulking
- “ i pazienti con metastasi e tumore primitivo resecabili devono essere operati o in un unico intervento o in due tempi in base alla complessità dell'epatemia e della colectomia, alla comorbidità, al rischio operatorio e all'esperienza del chirurgo
- “ quando le metastasi epatiche non sono resecabili, perchè la funzionalità residua è insufficiente, un approccio utilizzabile è l'embolizzazione preoperatoria della vena porta oppure la resezione delle metastasi in più tempi
- “ tecniche ablative possono essere utilizzate da sole o combinate alla resezione epatica
- “ alcune istituzioni usano l'embolizzazione intra-arteriosa in pazienti selezionati con tumori resistenti o refrattari alla chemioterapia, senza patologie sistemiche, con metastasi epatiche predominanti
- “ la radioterapia può essere considerata in pazienti selezionati, o in trial clinici, non in pazienti potenzialmente resecabili
- “ in alcuni pazienti si può anche considerare di ripetere la resezione

CANCRO DEL RETTO - Tab.22

CHIRURGIA

Polmone:

- “ una resezione completa deve essere fattibile in base all'anatomia del polmone e all'estensione della malattia, ma deve garantire il mantenimento di una adeguata funzionalità epatica
- “ il tumore primitivo deve essere resecato (R0)
- “ le metastasi extrapolmonari non precludono la resezione
- “ in alcuni pazienti si può anche considerare di ripetere la resezione
- “ tecniche ablative possono essere considerate quando il tumore è non resecabile
- “ i pazienti con metastasi resecabili sincrone possono essere operati nello stesso tempo o in due tempi
- “ la radioterapia può essere considerata in casi altamente selezionati o in trial clinici e non deve essere utilizzata indiscriminatamente in pazienti resecabili

Rivalutazione per tumori che diventano resecabili:

- “ la rivalutazione della resecabilità deve avvenire in tutti i pazienti non resecabili a partire da 2 mesi dopo la chemioterapia neoadiuvante, ogni 2 mesi
- “ i tumori che più probabilmente diventeranno resecabili sono quelli che inizialmente presentano una diffusione limitata
- “ un tumore diventa resecabile se tutti i siti diventano resecabili; la chemioterapia preoperatoria è consigliata nei pazienti con tumori potenzialmente convertibili a resecabili

CANCRO DEL RETTO - Tab.23

TERAPIA ADIUVANTE

Principi:

- “ la terapia adiuvante per il cancro del retto consiste in chemioterapia/RT e chemioterapia adiuvante
- “ la chemioterapia/RT può essere somministrata prima o dopo l'intervento
- “ si preferisce un totale di 6 mesi di trattamento perioperatorio

Chemioterapia adiuvante postoperatoria per pazienti che ricevono chemioterapia/RT preoperatoria:

- “ 5-FU/LV (sLV5U2):
 - . Leucovorin 400mg/m² ev per 2 ore al giorno 1, seguita da 5-FU 400 mg/m² in bolo e 5-FU 1200 mg/m²/die per 2 giorni (totale 2400 mg/m² per 46-48 ore) in infusione continua; schema ripetuto ogni 2 settimane
- “ Leucovorin 20 mg/m² ev per 2 ore al giorno 1, 5-FU 500 mg/m² ev in bolo 1 ora dopo la somministrazione del leucovorin; schema ripetuto settimanalmente

Trattamento adiuvante post-operatorio per pazienti che non ricevono terapia pre-operatoria:

- “ 5-FU/leucovorin per 1 ciclo, quindi chemioterapia/RT, quindi 5-FU/leucovorin per 2 cicli:
 - . 5-FU 500 mg/m² ev in bolo 1 ora dopo l'inizio dell'infusione di leucovorin, una volta alla settimana per 6 settimane + leucovorin 500 mg/m² ev per 2 ore 1 volta alla settimana per 6 settimane; un ciclo comprende 6 settimane seguite da 2 settimane di riposo

CANCRO DEL RETTO - Tab.24

TERAPIA ADIUVANTE

Trattamento adiuvante post-operatorio per pazienti che non ricevono terapia pre-operatoria (continua):

“ mFOLFOX 6:

- . Oxaliplatino 85 mg/m² ev per 2 ore al giorno 1, leucovorin 400 mg/m² ev per 2 ore al giorno 1, 5-FU 400 mg/m² ev in bolo al giorno 1, quindi 5-FU 1200 mg/m²/die per 2 giorni (totale 2400 mg/m² per 46-48 ore) in infusione continua; schema ripetuto ogni 2 settimane per un totale di 6 mesi di terapia preoperatoria

“ Capecitabina:

- . 1250 mg/m² 2 volte al giorno nei giorni 1-14 ogni 3 settimane per un totale di 6 mesi di terapia preoperatoria

“ CapeOx:

- . Oxaliplatino 130 mg/m² per 2 ore al giorno 1, Capecitabina 1000 mg/m² 2 volte al giorno nei giorni 1-14 ogni 3 settimane per un totale di 6 mesi

Dosi di chemioterapia/RT

“ RT + 5-FU in infusione continua:

- . 5-FU 225 mg/m² per 24h 7 giorni alla settimana durante la RT

“ RT + 5-FU/leucovorin:

- . 5-FU 400 mg/m² ev in bolo + leucovorin 20 mg/m² in bolo per 4 giorni durante la settimana 1 e 5 di RT

“ RT + Capecitabina:

- . capecitabina 825 mg/m² due volte al giorno 5 o 7 giorni alla settimana + RT per 5 settimane

CANCRO DEL RETTO - Tab.25

RADIOTERAPIA

- “ L'obiettivo della radioterapia dovrebbe includere il tumore con 2-5 cm di margine e i linfonodi presacrali e iliaci interni; i linfonodi iliaci esterni devono essere inclusi per gli stadi T4 che coinvolgono le strutture anteriori

- “ Si deve preferire la radioterapia con campi multipli (3-4 campi)

- “ La posizione e la tecnica deve minimizzare la quantità di piccolo intestino incluso nel campo

- “ I pazienti operati di resezione addominoperineale devono avere la ferita perineale inclusa nel campo

- “ La terapia ad intensità modulata (IMRT) dovrebbe essere utilizzata solo nei trial sperimentali

- “ Dosi:
 - . 45-50 Gy in 25-28 frazioni nella pelvi
 - . per i cancri resecabili, dopo 45 Gy potrebbe essere considerato un boost con 2 cm di margine (5,4 Gy in 3 frazioni per la terapia preoperatoria, 5,4-9 Gy in 3-5 frazioni per la terapia postoperatoria)
 - . l'irradiazione del piccolo intestino deve limitarsi a 45 Gy

CANCRO DEL RETTO - Tab.26

RADIOTERAPIA

- “ La radioterapia intraoperatoria (IORT), se possibile, deve essere considerata per margini di sezione molto vicini al tumore o positivi, come un boost aggiuntivo, soprattutto per pazienti con un tumore in stadio T4 o recidivo. Se la IORT non è effettuabile, 10-20 Gy di radiazioni subito dopo l'intervento dovrebbero essere considerati, prima della chemioterapia adiuvante
- “ Per i cancri non resecabili si richiede una dose di 54 Gy, se tecnicamente possibile
- “ La chemioterapia con 5-FU dovrebbe essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia
- “ In pazienti con un numero limitato di metastasi epatiche e polmonari può essere considerata la RT in pazienti altamente selezionati o in trial clinici. La RT non dovrebbe sostituire la resezione chirurgica. Le tecniche possono comprendere: RT 3D, IMRT o SBRT
- “ Effetti collaterali:
 - . le donne dovrebbero essere ben istruite sui possibili problemi vaginali (stenosi) e potrebbero essere utilizzati dilatatori vaginali
 - . gli uomini dovrebbero essere ben istruiti sui possibili problemi erettili ed il trattamento dovrebbe essere instaurato il più precocemente possibile

RIFERIMENTO

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

RECTAL CANCER

Version 1.2011

NCCN.org