

Quaderni
del Ministero
della Salute



Ministero della Salute

Ministro della Salute: Ferruccio Fazio
Direttore Scientifico: Giovanni Simonetti
Direttore Responsabile: Paolo Casolari
Direttore Editoriale: Daniela Rodorigo
Vicedirettore esecutivo: Ennio Di Paolo

Comitato di Direzione

Francesca Basilico (con funzioni di coordinamento); **Massimo Aquili** (Direttore Ufficio V Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali); **Silvio Borrello** (Direttore Generale Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione); **Massimo Casciello** (Direttore Generale Ricerca Scientifica e Tecnologica); **Giuseppe Celotto** (Direttore Generale Personale, Organizzazione e Bilancio); **Claudio De Giuli** (Capo Dipartimento Prevenzione e Comunicazione); **Marta Di Gennaro** (Capo Dipartimento Innovazione); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale Sanità Animale e del Farmaco Veterinario); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale Risorse Umane e Professioni Sanitarie); **Romano Marabelli** (Capo Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria, Nutrizione e Sicurezza degli Alimenti); **Concetta Mirisola** (Segretario Generale del Consiglio Superiore di Sanità); **Fabrizio Oleari** (Direttore Generale Prevenzione Sanitaria); **Filippo Palumbo** (Capo Dipartimento Qualità); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali); **Giuseppe Ruocco** (Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici); **Francesco Schiavone** (Direttore Ufficio II Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale Sistema Informativo); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale Rappresentante del Ministero presso la SISAC)

Comitato Scientifico

Giampaolo Biti (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Radioterapia dell'Università di Firenze); **Alessandro Boccanelli** (Direttore del Dipartimento dell'Apparato Cardiocircolatorio dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata – Roma); **Lucio Capurso** (Presidente del Consiglio di Indirizzo e Verifica degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Roma); **Francesco Cognetti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Irccs – Roma); **Alessandro Del Maschio** (Direttore del Dipartimento di Radiologia dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Vincenzo Denaro** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia e Responsabile dell'Unità Operativa Ortopedia e Traumatologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico – Roma); **Massimo Fini** (Direttore Scientifico dell'Irccs S. Raffaele Pisana – Roma); **Enrico Garaci** (Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma); **Enrico Gherlone** (Direttore del Servizio di Odontoiatria dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Maria Carla Gilardi** (Ordinario di Bioingegneria Elettronica e Informatica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Renato Lauro** (Rettore dell'Università Tor Vergata – Roma); **Gian Luigi Lenzi** (Ordinario di Clinica Neurologica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università la Sapienza – Roma); **Francesco Antonio Manzoli** (Direttore Scientifico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – Bologna); **Attilio Maseri** (Presidente della Fondazione "Per il Tuo cuore - Heart Care Foundation Onlus" per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari – Firenze); **Maria Cristina Messa** (Ordinario del Dipartimento di Scienze Chirurgiche presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Sergio Ortolani** (Coordinatore dell'Unità di Malattie del Metabolismo Osseo e Reumatologia – Irccs Istituto Auxologico Italiano – Milano); **Roberto Passariello** (Direttore dell'Istituto di Radiologia – Università La Sapienza – Roma); **Antonio Rotondo** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini – 2ª Università di Napoli); **Armando Santoro** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia – Irccs Istituto Clinico Humanitas – Rozzano, Mi); **Antonio Emilio Scala** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita/Salute San Raffaele – Milano); **Giovanni Simonetti** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radioterapia e Radiologia Interventistica del Policlinico Universitario Tor Vergata – Roma); **Alberto Zangrillo** (Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Vita/Salute San Raffaele e Direttore dell'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Cardiocirurgica dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano)

Comitato di Redazione

Massimo Ausanio, Carla Capitani, Amelia Frattali, Francesca Furiozzi, Milena Maccarini, Carmela Paolillo, Alida Pitzulu, Claudia Spicola (Direzione Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali del Ministero della Salute), **Antonietta Pensiero** (Direzione Generale Personale, Organizzazione e Bilancio del Ministero della Salute)

Quaderni del Ministero della Salute

© 2010 - Testata di proprietà del Ministero della Salute

A cura della Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali

Viale Ribotta 5 - 00144 Roma - www.salute.gov.it

Consulenza editoriale e grafica: Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Stampa: Poligrafico dello Stato

Registrato dal Tribunale di Roma - Sezione per la Stampa e l'Informazione - al n. 82/2010 del Registro con Decreto del 16 marzo 2010

Publicazione fuori commercio

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore

Le ragioni di una scelta e gli obiettivi

Perché nascono i Quaderni

Uniformare e fissare, nel tempo e nella memoria, i criteri di appropriatezza del nostro Sistema salute.

È l'ambizioso progetto-obiettivo dei *Quaderni del Ministero della Salute*, la nuova pubblicazione bimestrale edita dal dicastero e fortemente voluta dal Ministro Ferruccio Fazio per promuovere un processo di armonizzazione nella definizione degli indirizzi guida che nascono, si sviluppano e procedono nelle diverse articolazioni del Ministero.

I temi trattati, numero per numero, con taglio monografico, affronteranno i campi e le competenze più importanti, ove sia da ricercare e conseguire la definizione di *standard* comuni di lavoro.

La novità è nel metodo, inclusivo e olistico, che addensa e unifica i diversi contributi provenienti da organi distinti e consente quindi una verifica unica del criterio, adattabile volta per volta alla *communis res*. La forma dunque diventa sostanza, a beneficio di tutti e ciò che è sciolto ora coagula.

Ogni monografia della nuova collana è curata e stilata da un ristretto e identificato Gruppo di Lavoro, responsabile della qualità e dell'efficacia degli studi. Garante dell'elaborazione complessiva è, insieme al Ministro, il prestigio dei Comitati di Direzione e Scientifico.

Alla pubblicazione è affiancata anche una versione telematica integrale sfogliabile in rete ed edita sul portale internet del Ministero www.salute.gov.it; qui è possibile il costante approfondimento dei temi trattati grazie alla semplicità del sistema di ricerca e alla scaricabilità dei prodotti editoriali; tra questi spiccano le risultanze dei pubblici convegni mirati che, volta per volta, accompagnano l'uscita delle monografie nell'incontro con le articolazioni territoriali del nostro qualificato Sistema salute.

Non ultimo, il profilo assegnato alla Rivista, riconoscibile dall'assenza di paternità del singolo elaborato, che testimonia la volontà di privilegiare, sempre e comunque, la sintesi di sistema.

Paolo Casolari
Direttore Responsabile

Giovanni Simonetti
Direttore Scientifico

Appropriatezza diagnostico-terapeutica
in oncologia

GRUPPO DI LAVORO

Sergio Amadori, Giampaolo Biti, Francesco Boccardo, Lucio Capurso,
Antonino Carbone, Francesco Cognetti, Alessandro Del Maschio,
Francesco Di Costanzo, Cristina Messa, Fabrizio Oleari, Filippo Palumbo, Ugo Pastorino,
Paolo Pederzoli, Armando Santoro, Giovanni Simonetti, Marco Venturini





Appropriatezza diagnostico-terapeutica in oncologia

Indice

Prefazione	pag. IX
Foreword	pag. XI
Sintesi dei contributi	pag. XIII
1. Principi generali	pag. 1
2. Neoplasie polmonari	pag. 5
Appendice: Diagnostica per immagini	" 23
3. Neoplasie della mammella	pag. 25
Appendice: Diagnostica per immagini	" 46
4. Neoplasie della prostata	pag. 49
Appendice: Diagnostica per immagini	" 70
5. Neoplasie del colon-retto	pag. 77
Appendice: Diagnostica per immagini	" 98
6. Neoplasie del pancreas	pag. 101
Appendice: Diagnostica per immagini	" 120
7. Linfomi	pag. 123
Appendice: Diagnostica per immagini	" 149



Prefazione

Il documento “Appropriatezza diagnostico-terapeutica in oncologia” è finalizzato alla definizione degli standard diagnostico-terapeutici e assistenziali nei pazienti con patologia oncologica e oncoematologica. Sono state selezionate soltanto alcune forme neoplastiche (mammella, polmone, colon-retto, prostata, pancreas, linfomi), che da sole costituiscono, comunque, circa i due terzi della patologia oncologica.

Perché tale risalto all'oncologia? I tumori costituiscono la seconda causa di morte nel nostro Paese, dopo le malattie cardiovascolari; nel 2010 sono previsti 250.000 nuovi casi di tumore, con una prevalenza che si può stimare intorno ai due milioni di casi; inoltre, l'allungamento della vita media della popolazione comporta un progressivo incremento dell'incidenza di tale patologia. Tutto ciò determina un rilevante impatto in termini di costi assistenziali e numero di ricoveri ospedalieri, con la conseguente necessità di un'adeguata programmazione sanitaria.

Questo documento vuole costituire, appunto, una “riflessione” sull'utilizzo ottimale sia delle nuove metodiche diagnostiche, sia delle modalità terapeutiche innovative. Infatti, se è indubbio che negli ultimi due decenni si sia assistito a una rivoluzione nella terapia e nella prognosi dei pazienti oncologici, è anche vero che ciò ha comportato un incremento, talvolta incontrollato, della spesa sanitaria.

Per cercare di uniformare gli standard assistenziali, si è cercato di definire criteri di appropriatezza per la diagnosi, la stadiazione, le modalità terapeutiche, l'approccio per stadio, le modalità di follow-up, cercando così di dare una visione globale della gestione del paziente per ogni singola patologia.

L'aspetto dominante nella preparazione del documento è rappresentato dalla ricerca della multidisciplinarietà, una “multidisciplinarietà vera” che coinvolge nella decisione diagnostica e terapeutica tutte le figure professionali, dal medico di medicina generale allo specialista radiologo/medico nucleare, al patologo, al chirurgo, all'oncologo medico, al radioterapista, al terapista del dolore.

Tutto ciò in sintonia con il nuovo Piano Oncologico Nazionale, che prevede una “presa in carico” globale del paziente oncologico da parte del Servizio Sanitario



Nazionale, associata a un utilizzo ottimale delle modalità diagnostiche e terapeutiche. Tale obiettivo è inoltre raggiungibile grazie a un sempre maggiore “spostamento” del paziente dal ricovero ospedaliero alla gestione ambulatoriale e domiciliare, obiettivo, tuttavia, che non può essere raggiunto senza una condivisione nella gestione del paziente oncologico fra specialista e medico di medicina generale.

In appendice a ciascun capitolo, dopo aver trattato gli aspetti relativi alla diagnosi e alla pianificazione dei trattamenti per le varie neoplasie, si sono prospettati alcuni elementi utili per la programmazione e l'organizzazione dei servizi. Tali elementi vanno considerati un suggerimento operativo, predisposto sulla base dell'esperienza di qualificati centri clinici, con l'obiettivo di mettere a disposizione dei responsabili regionali e aziendali modelli operativi e requisiti organizzativi, anche di eccellenza, che agevolino la realizzazione dei percorsi di diagnosi e cura prospettati in una logica di rete. Ovviamente spetterà alle singole regioni valutare l'adottabilità di tali modelli e requisiti nella propria specifica realtà assistenziale.

È possibile ottenere questo obiettivo? Certamente sì, mediante l'utilizzo di linee guida condivise, basate sull'appropriatezza delle indicazioni, che evitino sprechi e forniscano al paziente standard diagnostici e terapeutici ottimali. È inoltre possibile estendere questo “metodo” a tutte le patologie oncologiche ed ematologiche, attraverso la creazione di una Rete di Strutture di Eccellenza, secondo il modello statunitense del Comprehensive Cancer Center. Tale Rete consentirà l'adeguata allocazione delle risorse, una gestione altamente specialistica dei casi complessi e delle patologie rare, una ricerca clinica sempre più competitiva con l'obiettivo di dare “migliore sanità” con “minori costi”. È una sfida che presuppone una corretta programmazione a livello nazionale, ovviamente d'intesa con le Regioni, sfruttando tutte le sinergie possibili.

Qual è allora la sfida attuale per gli specialisti oncologi? Le competenze dei singoli sono già di altissimo livello e tali sono riconosciute anche a livello internazionale. Si tratta solo di integrare queste competenze, facilitare le sinergie possibili, evitare gli sprechi e creare un sistema assistenziale “virtuoso” che riesca a dare il massimo a ogni malato oncologico.

Prof. Ferruccio Fazio
Ministro della Salute



Foreword

The document “Diagnostic and therapeutic appropriateness in oncology” aims to define the standards for diagnoses, therapy, assistance and care of oncological and oncohematological patients. Just a few neoplastic diseases have been considered (breast, lung, colon-rectum, prostate, pancreas, lymphomas), which comprise two thirds of oncological disease.

One may ask the reason for such an emphasis on oncological disease. In our country, cancer is second only to cardiovascular disease as cause of death; in 2010 there is a forecast of 250,000 new cases of cancer and an estimated prevalence of 2,000,000 of existing cases; moreover the increasing life expectancy of the population implies a gradual increase of the incidence of this disease. This has a substantial impact in terms of costs for care and of hospital admittance and, consequently, the need for adequate health planning.

The present document aims at providing a “reflection” on the best possible use of the new diagnostic techniques and of innovative therapeutic strategies. It is indeed unquestionable that in the two last decades there has been a revolution in the prognosis and the therapeutic approach for oncological patients. However, this has resulted in a sometimes uncontrolled increase in the health expenses.

In order to try to create regular and coherent standards of care, there has been an effort to define the criteria of appropriateness for diagnosis, staging, therapeutic strategy, the approach according to stage and follow-up procedure, so that a global view of patient management by each pathology can be obtained.

The main inspiration in the preparation of this document was the search for a multidisciplinary approach, a “veritable multidisciplinary approach” that would involve all the professional figures, i.e. general practitioners, specialists in radiology/nuclear clinicians, pathologists, surgeons, medical oncologists, radiotherapists and pain therapists.

This process is in accord with the National Oncological Plan, that includes “full management” of patients by the National Health System, in combination with the best possible use of diagnostic and therapeutic approaches. The ever increasing “shift” of patient care from the hospital to the surgery and to home care will



help reach this goal. Such a goal can never be reached if the specialist and the general practitioner do not share in the management of the patient.

After describing all aspects relevant to cancer, a series of considerations that were thought helpful in terms of planning and organization of all services are included at the end of each chapter. These considerations are provided merely as operational advice, and were developed as a result of the extensive experience of qualified centers. The considerations aim to provide people in key positions at regional and company level with global operational models of organizational requirements that, through a carefully orchestrated and networked pathway, will ultimately achieve excellence in the diagnosis and care of cancer patients. While it is recognized that these models provide a global approach, each region will be responsible for evaluating and implementing the suggested requirements and models according to local healthcare requirements.

Is it actually possible to reach that goal? It certainly is, through shared guidelines based on appropriateness of indications, that will avoid waste of resources and provide the patient with the best diagnostic and therapeutic standards of care. It is also possible to extend this “method” across all the oncological and oncohematological pathologies, through the creation of a Network of Centres of Excellence, similar to the Comprehensive Cancer Centre in the USA. This network will allow for the appropriate allocation of resources, a highly specialised management of complex cases and rare disease and evermore competitive clinical research that aims to provide “the best possible health system” with “fewer costs”. It is a big challenge and one that presupposes effective planning on a national scale, naturally in cooperation with regional institutions while making the most of all possible synergies.

What is, therefore, the present challenge for oncologists? The expertise of individuals is excellent and they are internationally appreciated. It remains only to combine the expertise of individuals, to facilitate possible synergies, avoid waste and create a “virtuous” care system that will be able to provide the best care and assistance for each person affected by cancer.

Prof. Ferruccio Fazio
Minister of Health

Sintesi dei contributi

1. Principi generali

Ogni capitolo di questo volume affronta, per i diversi tipi di tumore, i seguenti aspetti: cenni di incidenza/mortalità in Italia; diagnosi; stadiazione e “risk-assessment”; trattamento degli stadi iniziali, della malattia localmente avanzata e della malattia metastatica; risposte e follow-up; elementi per la programmazione e l’organizzazione dei servizi. In questo capitolo, inoltre, si riportano dettagliatamente i partecipanti ai Gruppi di lavoro per le diverse neoplasie.

2. Neoplasie polmonari

In Italia, il carcinoma polmonare rappresenta la prima causa di morte oncologica negli uomini e la seconda nelle donne. Poiché, al momento della diagnosi, più del 75% dei pazienti presenta già interessamento linfonodale loco-regionale o metastasi a distanza, la diagnosi precoce assume un’importanza fondamentale. È inoltre necessario che il carcinoma polmonare venga valutato da un gruppo interdisciplinare (pneumologo, chirurgo toracico, radioterapisti, oncologo clinico e specialista di cure palliative).

Dal punto di vista prognostico e per la scelta del trattamento è fondamentale la stadiazione del tumore, in base alla sua estensione e localizzazione, al coinvolgimento linfonodale e alla presenza di metastasi.

Ai fini della stadiazione del tumore e della diagnosi, le procedure da seguire per un corretto campionamento del pezzo operatorio sono state

definite con precisione, mentre sono ancora argomento di discussione le indagini immunocitochimiche, citogenetiche e molecolari.

Più nel dettaglio, si affrontano il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC).

L’ultima parte del capitolo è dedicata alle dotazioni strumentali e ai volumi di attività per l’accreditamento e l’eccellenza, in particolare per quanto riguarda la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia e la patologia molecolare.

3. Neoplasie della mammella

Ogni anno, in Italia, sono diagnosticati circa 38.000 nuovi casi di tumore della mammella e circa 11.000 decessi per questa patologia. I tassi di incidenza sono aumentati costantemente fino agli anni Novanta, ma grazie all’impiego sempre più diffuso dello screening si sono poi stabilizzati e successivamente è iniziato un certo decremento. Per il tumore della mammella, la classificazione clinica e patologica attualmente in uso è quella dell’AJCC VI edizione 2003.

Più nel dettaglio, si affrontano:

- il trattamento degli stadi iniziali (carcinoma e carcinoma lobulare *in situ*, neoplasia intraepiteliale duttale e lobulare, carcinoma infiltrante operabile);
- il trattamento sistemico degli stadi iniziali (carcinoma duttale e lobulare *in situ*, carcinoma invasivo), in particolare chemioterapia, terapie biologiche e ormonoterapia;
- la terapia sistemica primaria e il trattamento della malattia localmente avanzata;
- il trattamento della malattia metastatica.

L’ultima parte è dedicata al follow-up e, come negli altri capitoli, alle dotazioni strumentali e ai volumi di attività per l’accreditamento e l’eccellenza.

4. Neoplasie della prostata

Il carcinoma prostatico è il secondo tumore più frequente in Italia dopo quello del polmone; è inoltre la terza causa di morte per cancro, dopo quello del polmone e del colon-retto. La prima parte del capitolo è dedicata alla diagnosi, analizzando nel dettaglio i Livelli di Evidenza e le Raccomandazioni. Si affrontano poi:

- il tema della terapia in generale, tenendo conto che il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, in base all'estensione anatomica, all'aggressività della malattia, alla speranza di vita del paziente e alla presenza di eventuali comorbidità;
- la terapia della malattia in fase iniziale, con particolare riferimento alla vigile attesa, alla chirurgia, alla radioterapia a fasci esterni, alla brachiterapia e ai trattamenti multimodali;
- il trattamento della recidiva dopo terapia primaria (recidiva locale di malattia, recidiva solo biochimica);
- la terapia della malattia metastatica, in particolare terapia con bifosfonati, radioterapia palliativa e terapia radiometabolica nel carcinoma prostatico in fase di ormonosensibilità e di ormonorefrattarietà.

Come altrove, l'ultima parte è dedicata al follow-up e alle dotazioni strumentali e ai volumi di attività per l'accreditamento e l'eccellenza.

5. Neoplasie del colon-retto

Il carcinoma del colon-retto è per frequenza la seconda causa di morte per cancro nel mondo, dopo il tumore del polmone nell'uomo e della mammella nella donna. In Italia si registrano 20.457 nuovi casi tra i maschi e 17.276 tra le femmine, con una media di 77-78 individui ogni 100.000 abitanti.

In questo capitolo, nella parte dedicata alla diagnosi si affrontano gli esami diagnostici (endoscopia, sigmoidoscopia, colonscopia, colografia), la diagnostica per immagini relativa al colon e al retto e gli esami di follow-up postoperatorio. Si analizzano poi nel dettaglio le classificazioni maggiormente utilizzate per la stadiazione del carcinoma del colon-retto, cioè quella di Dukes e quella TNM del 2010. Infine, per quanto riguarda il trattamento, particolare attenzione è dedicata:

- al trattamento degli stadi iniziali (neoplasie coliche e rettali);
- al trattamento della malattia localmente avanzata (neoplasia del retto e lesioni localmente avanzate);
- al trattamento della malattia avanzata, con riferimento alle Raccomandazioni e ai Livelli di Evidenza.

Il capitolo si conclude con una parte dedicata al follow-up e alle dotazioni strumentali e ai volumi di attività per l'accreditamento e l'eccellenza.

6. Neoplasie del pancreas

Secondo il rapporto del 2006 del Registro Tumori Italiano, l'adenocarcinoma del pancreas occupa l'11° posto fra le neoplasie nei maschi e il 10° posto nelle donne e rappresenta la 7ª causa di morte per tumore fra i maschi e la 6ª fra le donne.

Allo stato attuale non esistono metodiche di screening efficaci per la diagnosi precoce; nella prima parte del capitolo si analizzano i ruoli dell'ecografia, della TC, della RM e, non ultima, dell'ago-aspirazione, accennando anche alle indagini che non trovano più indicazione ai fini diagnostici (ERCP, PTC), a quelle di 2°-3° livello (EUS) e alla medicina nucleare (PET/TC, SRS).

Nella seconda parte si affrontano:

- l'anatomia patologica dei tumori del pancreas esocrino (adenocarcinoma duttale, neoplasie

sieroso-cistiche, neoplasie mucinoso-cistiche; neoplasie papillari-mucinose intraduttali) e di quelli pancreatici endocrini;

- la metodologia diagnostica patologica, in particolare in tema di citopatologia preoperatoria e di istochimica e immunocitochimica.

Segue poi la stadiazione del tumore, con i relativi trattamenti: chemioterapia adiuvante negli stadi iniziali; protesi duodenali e chemioterapia neo-adiuvante nella malattia localmente avanzata; chemioterapia di prima e di seconda linea nella malattia metastatica; analoghi della somatostatina, interferone e chemioterapia nei carcinomi endocrini pancreatici metastatici.

Infine, dopo una sezione dedicata alle terapie ablative loco-regionali e alla terapia radiometabolica, il capitolo si conclude con le parti riguardanti il follow-up e i requisiti per l'accreditamento e l'eccellenza.

7. Linfomi

Il linfoma non-Hodgkin (LNH) è più frequente nei maschi, con un rapporto di 1,4:1 tra i due sessi, mentre il linfoma di Hodgkin (LH) ha la stessa distribuzione. L'incidenza globale del LNH

è pari a circa 30-35 casi/anno/100.000 abitanti, quella del LH a 2,7 casi/anno/100.000 abitanti. La diagnosi dei linfomi maligni deve essere sempre documentata mediante biopsia linfoghiandolare; inoltre, deve basarsi su tre elementi fondamentali: appropriato trattamento dei campioni biotici; applicazione di adeguati principi diagnostico-classificativi; organizzazione retiforme.

In termini di suddivisione in stadi, al momento sono internazionalmente riconosciuti, e pertanto esaminati nel dettaglio in questa sezione del capitolo: la classificazione di Ann Arbor/Cotswold, l'*International Prognostic Score*, le fasce convenzionali di rischio del LH, l'*International Prognostic Index* e il *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*.

Un'ampia parte del capitolo è dedicata al trattamento dei LH, dei LNH aggressivi e dei linfomi follicolari, nonché alla radioterapia nei vari tipi di linfomi.

Infine, merita attenzione il trapianto di cellule staminali emopoietiche, che è in grado di guarire il 50% circa dei pazienti affetti da patologie oncoematologiche.

Si conclude con il follow-up e sottolineando l'importanza della partecipazione agli studi clinici.



1. Principi generali

1.1. Schema generale del documento

Il documento è strutturato con omogenea modalità, così come segue.

- Brevi cenni di incidenza/mortalità in Italia.
- Diagnosi.
- Stadiazione e “risk-assessment”.
- Trattamento degli stadi iniziali.
- Trattamento della malattia localmente avanzata.
- Trattamento della malattia metastatica includente i trattamenti di prima linea e linee ulteriori.
- Valutazione delle risposte e del follow-up.
- Elementi per la programmazione e l’organizzazione dei servizi.

1.2. Gruppi di lavoro

Area di competenza	Responsabilità	Nome
Polmone	Coordinatori	<i>Ugo Pastorino</i> <i>Giorgio Vittorio Scagliotti</i>
	Chirurgia	<i>Ugo Pastorino</i>
	Oncologia Medica	<i>Giorgio Vittorio Scagliotti</i>
	Diagnostica	<i>Lorenzo Bonomo</i>
	Patologia molecolare	<i>Antonio Marchetti</i>
Mammella	Coordinatori	<i>Gian Marco Giuseppetti</i> <i>Marco Venturini</i>
	Chirurgia	<i>Alberto Luini</i>
	Oncologia Medica	<i>Marco Venturini</i>
	Diagnostica	<i>Gian Marco Giuseppetti</i>
	Patologia molecolare	<i>Angelo Paradiso</i>
Prostata	Coordinatori	<i>Francesco Boccardo</i> <i>Giovanni Muto</i>
	Chirurgia	<i>Giovanni Muto</i>
	Oncologia Medica	<i>Francesco Boccardo</i>
	Diagnostica	<i>Guglielmo Manenti</i>
	Patologia molecolare	<i>Rodolfo Montironi</i>
Colon-retto	Coordinatori	<i>Francesco Di Costanzo</i> <i>Francesco Tonelli</i>
	Chirurgia	<i>Bruno Gridelli</i> <i>Francesco Tonelli</i>
	Oncologia Medica	<i>Francesco Di Costanzo</i>
	Gastroenterologia	<i>Lucio Capurso</i> <i>Alberto Malesci</i>
	Diagnostica	<i>Andrea Laghi</i>
Patologia molecolare	<i>Gianpaolo Tortora</i>	
Pancreas	Coordinatori	<i>Antonino Carbone</i> <i>Paolo Pederzoli</i>
	Chirurgia	<i>Paolo Pederzoli</i> <i>Claudio Bassi</i>
	Oncologia Medica	<i>Michele Milella</i>
	Diagnostica	<i>Roberto Pozzi Mucelli</i>
	Patologia molecolare	<i>Antonino Carbone</i>

Area di competenza	Responsabilità	Nome
Linfomi	Coordinatori	<i>Sergio Amadori</i> <i>Armando Santoro</i>
	Oncologia/Ematologia	<i>Andrea Bacigalupo</i> <i>Monica Balzarotti</i> <i>Alessandro Levis</i> <i>Umberto Vitolo</i> <i>Pierluigi Zinzani</i>
	Diagnostica Patologia molecolare	<i>Carlo Bartolozzi</i> <i>Stefano Pileri</i>
Diagnostica per immagini	Coordinatori	<i>Alessandro Del Maschio</i> <i>Luigi Gianolli</i>
	Polmone	<i>Lorenzo Bonomo</i>
	Mammella	<i>Gian Marco Giuseppetti</i>
	Prostata	<i>Guglielmo Manenti</i>
	Colon-retto	<i>Andrea Laghi</i>
	Pancreas	<i>Roberto Pozzi Mucelli</i>
	Linfomi Imaging molecolare	<i>Carlo Bartolozzi</i> <i>Emilio Bombardieri</i> <i>Cristina Messa</i>
Patologia molecolare	Coordinatore	<i>Antonino Carbone</i>
	Polmone	<i>Antonio Marchetti</i>
	Mammella	<i>Angelo Paradiso</i>
	Prostata	<i>Rodolfo Montironi</i>
	Colon-retto	<i>Gianpaolo Tortora</i>
	Pancreas Linfomi	<i>Antonino Carbone</i> <i>Stefano Pileri</i>
Radioterapia	Coordinatore	<i>Giampaolo Biti</i>
	Polmone	<i>Stefano Magrini</i>
	Mammella	<i>Paola Pinnarò</i>
	Prostata	<i>Roberto Orecchia</i>
	Colon-retto	<i>Vincenzo Valentini</i>
	Pancreas Linfomi	<i>Giovanni Boz</i> <i>Umberto Ricardi</i>

2. Neoplasie polmonari

2.1. Incidenza e mortalità

Nel corso del XX secolo il carcinoma polmonare è divenuto uno dei principali problemi sociosanitari dei Paesi industrializzati ed è destinato a diventarlo nei Paesi in via di sviluppo. Negli ultimi decenni, a causa del diffondersi anche nel sesso femminile dell'abitudine tabagica, l'incidenza della malattia fra le donne è andata progressivamente aumentando, così che il rapporto d'incidenza fra maschi e femmine è passato da 5:1 di circa 20 anni fa all'attuale 2,5:1. In Italia muoiono di carcinoma polmonare circa 35.000 persone l'anno (circa 27.000 uomini e 6000 donne), rappresentando la prima causa di morte oncologica negli uomini e la seconda nelle donne. Va sottolineato come oltre un terzo delle nuove diagnosi di carcinoma polmonare è posto in individui di età > 70 anni. L'innegabile progresso dei mezzi diagnostici non ha sostanzialmente mutato la storia naturale del tumore: più dei due terzi dei casi ha già interessamento linfonodale loco-regionale o metastasi a distanza al momento della diagnosi. La sopravvivenza complessiva a 5 anni si attesta intorno al 15% negli Stati Uniti e al 10% in Europa, restando sostanzialmente invariata nel corso degli ultimi 15 anni. In considerazione del ruolo predominante del fumo di tabacco quale fattore eziolo-

logico, campagne antifumo e programmi di counseling per fumatori dovrebbero essere considerati quali parti di un processo integrato assistenziale. Pur in assenza, al momento attuale, di evidenza comprovata circa le modalità di diagnosi precoce, la ricerca clinica in questo settore dovrebbe costituire, in senso lato, uno dei principali obiettivi dei Centri di Eccellenza.

2.2. Diagnosi

Le neoplasie polmonari rappresentano un problema oncologico dominante, caratterizzato dalla ridotta percentuale di pazienti guaribili. I pazienti che attraversano una fase in cui la malattia si può considerare passibile di trattamento devono poter usufruire di un rapido accesso alla diagnosi e ai trattamenti integrati più efficaci. Per i pazienti con malattia avanzata devono essere disponibili cure palliative e assistenza continua. Tradizionalmente la gestione dei pazienti con sospetto carcinoma polmonare è caratterizzata da una sequenza di accertamenti e visite di diversi specialisti con tempi lunghi, valutazione frammentaria e scarsamente coordinata, cui seguono spesso decisioni inappropriate. Per tali ragioni il carcinoma polmonare deve essere affrontato in modo multidisciplinare sin dall'esordio e, conseguentemente, ogni singolo

caso, indipendentemente dallo stadio iniziale, deve essere valutato con modalità interdisciplinari nell'ambito di un gruppo interdisciplinare di cure, che per il carcinoma polmonare prevede la presenza di Pneumologo, Chirurgo Toracico, Radioterapista, Oncologo Clinico e Specialista di Cure Palliative. A seconda di specifiche necessità può essere richiesta la presenza del Radiologo, del Medico Nucleare, dell'Anatomopatologo e del Genetista. È preferibile che la maggioranza di queste figure professionali insista fisicamente nella medesima struttura. Ai fini terapeutici continua a essere considerato separatamente l'approccio per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (80% dei carcinomi polmonari) da quello del carcinoma polmonare a piccole cellule (20%). Per i pazienti anziani (> 70 anni d'età) e con malattia metastatica all'esordio, benché esista ancora un'indicazione a trattamenti chemioterapici a 2 farmaci, la maggior parte di essi, prevalentemente per il co-esistere di comorbidità, riceve un trattamento monochemioterapico. Al momento della progressione clinica o della recidiva, i pazienti appartenenti ai primi due gruppi sopraindicati abitualmente ricevono un'ulteriore linea di chemioterapia a 2 farmaci, mentre per i pazienti con esordio clinico in stadio di malattia metastatica l'indicazione terapeutica più comune è per una monochemioterapia con i farmaci per i quali è disponibile l'indicazione specifica.

2.3. Stadiazione e "risk assessment"

La stadiazione del cancro del polmone è utile sia dal punto di vista prognostico sia per la valutazione e la scelta del tipo di trattamento. In accordo con la versione attualmente disponibile, la quinta edizione del UICC-AJCC Staging System (aggiornata nel corso del 2009), estensione e diffusione del NSCLC (*non-small cell lung cancer*) vengono definite come segue.

Estensione e localizzazione del tumore – T

- **Tx**: con Tx si vuole indicare la presenza di tumore certo ma non ancora rilevabile mediante metodiche radiografiche e videoscopiche. La certezza di tumore è indicata dalla presenza di cellule maligne nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL).
- **T0**: assenza di tumore.
- **T1**: tumore confinato all'interno del polmone e con un diametro inferiore a 3 cm. Non coinvolge i bronchi principali.
- **T2**: tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - diametro maggiore di 3 cm;
 - coinvolgimento del bronco principale ma distante più di 2 cm dalla biforcazione della trachea;
 - invasione della pleura viscerale;
 - presenza di atelettasia o di polmonite ostruttiva che non coinvolge l'intero polmone.
- **T3**: tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - invasione della parete toracica, diaframma, pericardio parietale;
 - coinvolgimento del bronco principale a meno di 2 cm dalla trachea ma senza coinvolgere la biforcazione bronchiale;
 - atelettasia o polmonite dell'intero polmone.
- **T4**: tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - tumore di qualsiasi dimensione ma che invade il mediastino, il cuore, i grandi vasi mediastinici, la trachea, l'esofago o le vertebre;
 - presenza di versamento pleurico maligno o versamento pericardico maligno;
 - noduli tumorali satelliti in uno dei lobi omolaterali.

Coinvolgimento linfonodale – N

- **Nx**: metastasi linfonodali non rilevabili.

- **N0**: assenza di linfonodi colpiti.
- **N1**: colpiti i linfonodi subsegmentali, segmentali, lobari, interlobari o ilari omolaterali.
- **N2**: colpiti i linfonodi mediastinici omolaterali.
- **N3**: colpiti i linfonodi controlaterali o i linfonodi cervicali omolaterali.

Presenza di metastasi – M

- **Mx**: metastasi a distanza non rilevabili.
- **M0**: assenza di metastasi.
- **M1**: presenza di metastasi a distanza.

Per quanto riguarda il microcitoma (*small cell lung cancer*, SCLC), la stadiazione attualmente accreditata è la seguente:

- malattia limitata (30% dei pazienti) = confinata a un emitorace, con o senza coinvolgimento dei linfonodi mediastinici, ilari e clavicolari omolaterali;
- malattia estesa (70% dei pazienti) = tutto ciò che va oltre (oppure neoplasia ricorrente).

Risk assessment. L'analisi degli studi di correlazione dimostra che, ancora oggi, il principale fattore prognostico nel NSCLC rimane lo stadio di malattia. A parità di stadio di malattia, i fattori prognostici più importanti sono il *performance status* (PS) e la recente perdita di peso. Le due scale utilizzate per la definizione del PS sono la scala ECOG e il metodo di Karnofsky. In particolare, dal punto di vista prognostico sembra utile suddividere i pazienti in due gruppi: pazienti con PS 0-1 e pazienti con PS maggiore o uguale a 2. Nelle serie di pazienti esaminate appare evidente come la sopravvivenza dei pazienti con PS pari a 2 sia significativamente inferiore a quella dei pazienti con PS 0-1; in parte tale fenomeno sembra essere dovuto alla maggiore incidenza di tossicità del trattamento in questo sottogruppo di pazienti. Mentre il trattamento dei pazienti con PS 0-1 è indicato

in modo incontrovertibile, tale approccio è tuttora in fase di discussione per i pazienti con PS pari a 2. L'età è storicamente un fattore prognostico importante, anche se le recenti analisi hanno evidenziato che l'impatto del trattamento sui pazienti di età > 70 anni non sia così detrimente come si riteneva in passato, anzi sia vantaggioso per i parametri di sopravvivenza assoluti. I pazienti che hanno perso più del 5% del loro peso corporeo nei 3-6 mesi precedenti hanno una prognosi peggiore dei pazienti che non hanno presentato questa sintomatologia. Numerosi studi pubblicati negli ultimi 15 anni hanno indicato che la mutazione del proto-oncogene ras, in particolare K-ras, determina una prognosi sfavorevole negli individui con NSCLC, stadio IV. Inoltre, l'infiltrazione patologica e l'estensione della resezione chirurgica possono fornire le informazioni prognostiche più critiche, ma la mutazione dell'oncogene K-ras e l'assenza di espressione del proto-oncogene H-ras p21 possono aumentare le informazioni ottenute dall'esame istologico tradizionale.

2.4. Patologia molecolare

Criteri di diagnosi e di stadiazione istologica. Come per tutte le neoplasie è determinante uno stretto rapporto tra Chirurgo, Oncologo e Anatomicopatologo, al fine di ottenere il maggior numero di informazioni necessarie per una corretta valutazione prognostica e un'accurata definizione delle potenzialità di risposta ai trattamenti successivi (radioterapia, chemioterapia, terapie a bersaglio molecolare). Le procedure da seguire per un corretto campionamento del pezzo operatorio ai fini della diagnosi e della stadiazione del tumore sono state definite con accuratezza. È necessaria un'accurata descrizione del pezzo operatorio (peso e/o dimensioni; tipo di resezione chirurgica; condizioni della pleura viscerale), delle caratteristiche del tu-

more (dimensioni; localizzazione nel lobo; relazione con il bronco; presenza di aree emorragiche, di necrosi o di cavitazioni; presenza di invasione vascolare microscopicamente visibile; rapporto con la pleura; distanza dal margine di resezione bronchiale e dalla pleura), dell'aspetto del parenchima polmonare non neoplastico (enfisema, atelettasia ecc.) e del numero e aspetto dei linfonodi ilari reperiti. Il campionamento del pezzo per gli esami istologici dovrebbe prevedere 3 prelievi sul tumore, 3 prelievi sul parenchima polmonare non neoplastico, tutta la circonferenza del margine di resezione bronchiale, tutti i linfonodi ilari e mediastinici prelevati sul pezzo operatorio o inviati (e contrassegnati in maniera chiara) dal chirurgo. La classificazione dei tumori del polmone attualmente in uso è quella WHO 2004. La diagnosi e classificazione dei tumori si basa su criteri morfologici (preparato istologico colorato con ematossilina ed eosina), istochimici (PAS per adenocarcinomi scarsamente differenziati) e immunoistochimici (cromogranina, sinaptofisina e NCAM/CD56 per la differenziazione neuroendocrina; p63 per la differenziazione delle cellule basali; TTF-1 e citocheratina 7 per la conferma della primitività polmonare; Mib-1/Ki-67 per la valutazione dell'attività proliferativa). La scelta dei reagenti più appropriati varia a seconda del caso e si effettua dopo una prima valutazione morfologica. La stadiazione patologica pTNM viene effettuata utilizzando i criteri illustrati nello *AJCC Cancer Staging Manual* (2002). Non esistono marcatori tumorali utilizzabili nella pratica clinica, anche se alcuni (SCC) sono stati proposti nel follow-up dei pazienti operati per alcuni tipi di NSCLC.

Indagini immunoistochimiche, citogenetiche e molecolari e rilevanza per la prognosi e la scelta di terapie mirate. È un argomento in divenire sul quale non vi è ancora unanimità di consenso.

Nel NSCLC la più frequente mutazione riscontrata è quella dell'oncosoppressore p53 (circa il 50% dei casi), in genere più frequente nei carcinomi squamocellulari che negli adenocarcinomi. Tali alterazioni sono presenti anche nelle aree con displasia grave e nelle aree di carcinoma *in situ* adiacenti al tumore, rappresentando uno dei più precoci indicatori di possibile trasformazione neoplastica, a differenza di quanto avviene in altre sedi. La distribuzione delle mutazioni lungo il gene p53 non è casuale, ma è caratterizzata da diversi hot spot di mutazione; il codone 157 è specifico per il NSCLC. La perdita di eterozigosi (*loss of heterozygosity*, LOH) in diversi loci cromosomici contenenti possibili geni oncosoppressori è un fenomeno frequente nelle neoplasie correlate al fumo di tabacco. La presenza di LOH in 3p14 (regione contenente il gene *FHIT*) rappresenta un'alterazione relativamente precoce e specifica. L'oncogene K-ras è mutato, prevalentemente a carico del codone 12, nel 30-35% degli adenocarcinomi. L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) è espresso nella maggior parte dei carcinomi squamosi, mentre il 20-30% degli adenocarcinomi esprime elevati livelli di HER2. L'espressione di *ERCC1*, gene coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA, è frequentemente associata a una resistenza al trattamento con cisplatino. Una proposta, recentemente pubblicata da Azzoli, riguarda la valutazione delle mutazioni dell'esone 19 e 21 di EGFR (con metodologia PCR), la mutazione di K-ras mediante sequenziamento diretto dell'esone 2 (poiché il 90% di tutte le mutazioni è a carico del codone 12 e 13) e l'espressione di *ERCC1* mediante immunoistochimica. Anche se molto interessante appare la possibilità di definire sottogruppi di pazienti con diversa sensibilità ai farmaci mediante analisi di biologia molecolare, i risultati degli studi pubblicati e le numerose valutazioni in corso non consentono di identificare

con certezza le metodologie migliori e, conseguentemente, i relativi comportamenti terapeutici mirati. Nel SCLC, un'alterazione della famiglia degli oncogeni myc (amplificazione genica o alterazioni trascrizionali) è stata descritta in circa un quinto dei casi. Anche le alterazioni di p53, più frequenti che nei NSCLC, rappresentano un elemento caratterizzante di queste neoplasie e conferiscono diversi gradi di resistenza ai trattamenti. Nel SCLC sono state descritte con elevata frequenza numerose altre alterazioni genomiche (oncosoppressore RB, KIT, MMP), senza che, tuttavia, si possa definire con certezza un loro ruolo nella valutazione prognostica e terapeutica.

2.5. Carcinomi del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

2.5.1. Il ruolo della chirurgia

Benché sia concordemente riconosciuto che la chirurgia rappresenti il mezzo più efficace per ottenere una guarigione definitiva del carcinoma bronco-polmonare, i pazienti candidabili a chirurgia con intento curativo rappresentano a tutt'oggi una limitata minoranza. Con criteri di selezione e rischio perioperatorio ottimali, nel gruppo dei pazienti sottoposti a resezione completa (stadio I-IIIa), la probabilità di guarigione dovrebbe oscillare tra il 40% e il 50%, che applicata alla frazione di casi reseccabili si traduce in una sopravvivenza globale a 5 anni del 12-14%. Utilizzando in maniera ottimale le tecniche di stadiazione oggi disponibili, la frequenza di toracotomie esplorative non deve superare il 5%.

Valutazione funzionale. L'esame funzionale del paziente è un elemento cardine nella scelta della terapia ottimale. Nel forte fumatore, tale bilancio è spesso complicato dalla presenza di una comorbilità cardiovascolare e/o polmonare. *Performance*

status e comorbilità contano molto più del dato anagrafico e le attuali tecniche anestesologiche e chirurgiche permettono di eseguire un intervento di resezione polmonare al di sopra dei 75 anni d'età con un profilo di rischio estremamente contenuto. Infarto miocardico recente (meno di 6 mesi), scompenso cardiaco o aritmia grave e pregresso ictus cerebrale controindicano generalmente l'intervento chirurgico, mentre una cardiopatia ischemica ben controllata sul piano sintomatico e con una buona frazione di eiezione costituisce solamente un fattore di rischio relativo. Le terapie prolungate con farmaci anticoagulanti o steroidei richiedono un trattamento specifico, allo scopo di prevenire possibili complicanze postoperatorie. Prima di procedere all'intervento, il chirurgo deve accertare se il paziente sia in grado di tollerare anche un'asportazione totale del polmone, qualora le circostanze intraoperatorie lo richiedano, valutando sia l'entità del rischio postoperatorio immediato sia la qualità di vita attesa a 6 mesi di distanza. Spirometria ed emogasanalisi rappresentano il primo livello, sufficiente se i valori funzionali sono prossimi a quelli normali (FEV1 > 60% del predetto). Nei pazienti con limitata riserva respiratoria, particolarmente se si prevede una pneumonectomia, la scintigrafia polmonare perfusoria consente di misurare la percentuale di perfusione di ciascun polmone e stimare la FEV1 postoperatoria predetta. Un utile complemento della spirometria, nei pazienti con funzionalità respiratoria marginale, è il test di diffusione alveolo-capillare (DLCO), che esprime in maniera più accurata la capacità di scambio dei gas e può evidenziare un'interstiziopatia o fibrosi polmonare latente, non altrimenti diagnosticabile.

Tecniche di anestesia. I requisiti minimi di anestesia generale considerati necessari per garantire un livello adeguato di efficacia e morbilità in chi-

rurgia toracica sono gradualmente aumentati nel corso di questo decennio. Per eseguire in condizione di sicurezza un intervento di media difficoltà, come una lobectomia polmonare, si considera oggi indispensabile un monitoraggio continuo dei parametri cardiovascolari mediante cateeterismo venoso centrale e arterioso periferico. La ventilazione monopolmonare è ottenibile con una varietà di dispositivi, che si adattano a ogni condizione anatomica. Il broncoscopio sottile a fibre ottiche è divenuto un ausilio indispensabile per controllare il posizionamento del tubo ed eventualmente facilitare la pulizia del bronco durante l'intervento. Per un controllo del dolore più selettivo ed efficace, sia durante sia dopo l'intervento, è generalmente consigliabile posizionare un catetere peridurale in sede toracica o lombare. L'anestesia peridurale consente di ridurre gli effetti sistemici dell'infusione di morfina o derivati, con un eccellente controllo del dolore toracotomico durante le prime 72 ore.

Stadiazione chirurgica. In caso di sospette adenopatie mediastiniche alla TC (diametro > 1-1,5 cm) e positività PET, è sempre indicato un esame biptico, per confermare lo stadio N2 o escludere la presenza di metastasi in pazienti altrimenti operabili. La mediastinoscopia cervicale rimane un esame endoscopico semplice e affidabile, per le stazioni linfonodali pre- e paratracheali e carenali. È opportuno che il prelievo sia effettuato a livello di 2-3 stazioni linfonodali distinte: paratracheale alta e bassa, sottocarenale (R o L 2-4-7), comprendendo naturalmente le adenopatie sospette alla TC. Per le adenopatie della finestra aortica (L 5-6) è preferibile un accesso anteriore parasternale, o la toracosopia video-assistita (*video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS). La VATS è la via più diretta al mediastino inferiore (paraesofageo, retrocrurale, legamento polmonare) e trova un'in-

dicazione elettiva nei pazienti con versamento pleurico e/o pericardico, particolarmente in caso di negatività citologica della puntura esplorativa e per eseguire una pleurodesi chimica. Queste tecniche di stadiazione chirurgica sono state progressivamente sostituite dall'agobiopsia transbronchiale e transesofagea ecoguidata, ma restano essenziali per decidere la resecabilità in caso di sospetta infiltrazione degli organi mediastinici, prima o dopo la terapia d'induzione.

Approccio chirurgico curativo. La toracotomia postero-laterale rappresenta ancora l'approccio standard per la resezione polmonare anatomica, nella maggior parte dei reparti di chirurgia toracica. Tuttavia, nell'ultimo decennio si sono affermate tecniche più conservative dell'integrità anatomo-funzionale del torace, come la toracotomia laterale minima con conservazione muscolare o la VATS. Non esistono, tuttavia, studi randomizzati che dimostrino un significativo impatto dell'approccio conservativo sulla mortalità e morbidità, a parità di estensione del tumore e della resezione polmonare.

Esame intraoperatorio e linfadenectomia. Nel trattamento del carcinoma polmonare non vi è in generale indicazione per resezioni incomplete con malattia residua macroscopica, impropriamente definite palliative in quanto peggiorano quasi sempre la qualità di vita. Pertanto, prima di procedere alla resezione polmonare il chirurgo deve accertarsi che il tumore primitivo e le eventuali localizzazioni linfonodali siano resecabili con margini adeguati di radicalità. Anche se il ruolo terapeutico della linfadenectomia mediastinica sistematica è in corso di valutazione, attraverso lo studio randomizzato dell'*American College of Surgeons* è stato dimostrato che l'accurata stadiazione intraoperatoria permette di fornire al paziente una

prognosi realistica e di utilizzare al meglio le terapie complementari disponibili. La dissezione linfonodale dovrebbe comprendere per i tumori del polmone destro le stazioni R2, 4, 7, 9 e per il polmone sinistro le stazioni L5, 6, 7, 9, oltre alle stazioni ilari specifiche (10-13). Per facilitare il compito del patologo e ottenere un referto ben interpretabile, il chirurgo deve eseguire personalmente la mappatura dei linfonodi e inviare separatamente le diverse stazioni. Il nuovo sistema di classificazione TNM proposto dalla IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*), e formalmente approvato dalla UICC-AJCC (*International Union against Cancer/American Joint Committee on Cancer*) nel corso del 2009, fornisce una guida più efficace per caratterizzare l'estensione anatomica della malattia, proponendo una nuova definizione dei parametri T e M e del loro raggruppamento in stadi.

Modalità di resezione e ricostruzione. La lobectomia radicale, con dissezione dei linfonodi ilo-mediastinici, rappresenta oggi l'intervento di elezione per tutte le neoplasie confinate in un solo lobo, o con interessamento marginale e periferico del lobo adiacente, senza metastasi macroscopiche ai linfonodi ilari. Il sacrificio funzionale dopo lobectomia è proporzionale al numero di segmenti, essendo massimo per la lobectomia inferiore destra, anche a causa del rapporto ventilazione/perfusione. La lobectomia può risultare adeguata anche in caso di interessamento dei linfonodi ilari, purché la resezione comprenda tutte le adenopatie e le strutture ilari siano libere da tumore a livello del margine di sezione. Quando il tumore o una metastasi linfonodale si estende alla porzione prossimale del bronco lobare (meno di 1 cm dall'origine), la lobectomia può essere ancora possibile con una resezione a manicotto del bronco (*sleeve resection*) e anastomosi bronchiale, associate o meno

a resezione e ricostruzione dell'arteria polmonare. In caso di piccole lesioni periferiche (T1-N0), la segmentectomia tipica può essere un'operazione altrettanto adeguata quanto la lobectomia. La pneumonectomia deve essere riservata a neoplasie più estese localmente, non suscettibili di trattamento conservativo. Quando il tumore polmonare invade la parete toracica o il mediastino, ma non vi sono metastasi linfonodali, mediante la resezione chirurgica radicale si può ottenere una guarigione definitiva e i limiti di reseccabilità anatomica sono oggi molto più ampi. Infatti, oggi è possibile far fronte alla gran parte dei problemi di demolizione e ricostruzione della parete toracica e delle strutture mediastiniche. Il riscontro intraoperatorio di adenopatie sospette deve sempre essere confortato dall'esame patologico estemporaneo, per escludere un'iperplasia reattiva o una forma granulomatosa. In presenza di metastasi linfonodali mediastiniche, la resezione polmonare è indicata, purché i margini della dissezione linfonodale non siano interessati dalla malattia.

Complicanze della chirurgia. La mortalità postoperatoria globale (entro 30 giorni dall'intervento) per carcinoma polmonare varia tra il 4% e l'8%; è inferiore all'1% per le resezioni sublobari, pari a circa il 2-4% per le lobectomie e al 4-7% per le pneumonectomie. I problemi più frequenti dopo resezione polmonare sono rappresentati dal dolore toracotomico, che richiede terapia analgesica maggiore durante i primi 2-3 giorni e tende talvolta alla cronicizzazione, e dalle difficoltà di espettorazione, che richiedono una fisioterapia intensiva eventualmente associata a manovre di broncoaspirazione. L'empitema pleurico si osserva oggi in meno del 5% dei resecati, con o senza fistola broncopleurica. È più frequente dopo pneumonectomia destra, dove può richiedere complesse manovre di riparazione chirurgica. La fistola bronco-

pleurica è oggi un'evenienza rara, se non eccezionale, laddove si utilizzino delle tecniche di sutura bronchiale adeguate. Comune è invece la perdita aerea dovuta a una comunicazione pleuro-parenchimale. L'aritmia cardiaca, e in particolare la fibrillazione atriale, si osserva con maggiore frequenza nei pazienti anziani o dopo pneumonectomia. L'infarto miocardico e l'ictus cerebrale sono relativamente rari e si verificano nell'1-2% dei pazienti. L'embolia polmonare è ormai un evento assai raro se viene sistematicamente applicata la profilassi eparinica.

2.5.2. Malattia "early stage"

Terapia medica e strategia generale. La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nel carcinoma polmonare in stadio I, II e IIIA minimo. Gli stadi IIIA non-minimo, IIIB e IV sono il più delle volte non reseccabili; la chirurgia può trovare occasionalmente indicazione solo in casi selezionati. L'opportunità di terapie complementari postchirurgiche (terapie adiuvanti) trova ragione nel limitato successo a lungo termine della sola chirurgia negli stadi iniziali (sopravvivenza a 5 anni del 70% nello stadio I e del 40% nello stadio II) e nell'elevato numero di recidive, prevalentemente extratoraciche, entro i primi 2 anni dall'intervento. L'impiego della chemioterapia adiuvante contenente cisplatino (3-4 cicli) migliora la sopravvivenza a 5 anni del 5% e trova indicazione negli stadi II-III ma non nello stadio I. Analogamente alla chemioterapia adiuvante, quella neoadiuvante (ovvero cicli di chemioterapia che precedono l'intervento chirurgico) migliora la sopravvivenza.

Chirurgia dello stadio I-IIA (T1-2N0-1). Nei pazienti con tumore intrapolmonare, la chirurgia trova un'indicazione assoluta: lobectomia per i tumori intralobari, con interessamento linfonodale

assente o limitato; pneumonectomia nelle neoplasie centrali di grandi dimensioni o in presenza di metastasi linfonodali estese; segmentectomia tipica in pazienti selezionati con tumore periferico e diminuita riserva respiratoria. In un importante studio randomizzato, Ginsberg e Rubinstein hanno dimostrato che le resezioni sublobari nei piccoli tumori periferici (pT1N0) sono gravate da un'elevata frequenza di recidive locali e da una sopravvivenza a lungo termine significativamente minore, mentre la mortalità perioperatoria e la funzionalità respiratoria a 6 mesi sono sovrapponibili a quelle della lobectomia. Pertanto, la resezione sublobare non anatomica deve essere considerata una scelta di compromesso in pazienti con grave insufficienza respiratoria, tumori multipli sincroni e/o pregresse resezioni polmonari maggiori. Qualora la chirurgia non sia attuabile, la radioterapia rappresenta un valido trattamento alternativo.

Chirurgia dello stadio IIB (T3N0). I tumori che interessano la pleura parietale, la muscolatura intercostale o le coste sono generalmente suscettibili di resezione completa. L'exeresi radicale (margine minimo di tessuto sano superiore a 2 cm) conferisce una buona probabilità di guarigione (fino al 50% a 5 anni), anche se la sopravvivenza dipende dal grado di estensione nelle parti molli, mentre non si osservano lungo-sopravvivenenti dopo resezione incompleta. Nelle neoplasie dell'apice polmonare che infiltrano la prima costa, il ganglio stellato e il plesso brachiale (solco superiore, Pancoast), la resezione è indicata in assenza di metastasi linfonodali mediastiniche e deve comprendere, oltre al polmone e parete, tutte le strutture coinvolte (simpatico, radice C8-D1). Talvolta può essere necessario resecare l'arteria succlavia e sostituirla con una protesi. Studi non controllati indicano un potenziale beneficio del trattamento combinato di chemioradioterapia preoperatoria, ma la probabi-

lità di guarigione rimane correlata alla possibilità di ottenere un'exeresi completa e la sopravvivenza a 5 anni è nell'ordine del 30-40%.

Radioterapia. Nei NSCLC la chirurgia rappresenta la principale arma terapeutica e anche la radioterapia può essere impiegata con intento radicale, nei casi inoperabili per motivi medici o per estensione della malattia. Tuttavia, i risultati della chirurgia da sola e della radioterapia da sola, impiegate con intento radicale, sono lungi dall'essere soddisfacenti. La chemioterapia da sola ha un ruolo esclusivamente palliativo, pertanto sono stati sviluppati schemi di trattamento combinato radiochemioterapico progressivamente più efficienti, destinati sia ai pazienti inoperabili sia alla combinazione con la chirurgia. La radioterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia può infatti essere anche indicata in fase pre- e postoperatoria. In queste forme l'indicazione alla radioterapia è limitata ai casi non operabili per motivi medici e a casi selezionati dopo chirurgia. Le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network*[®] (v.2.2009) stabiliscono chiaramente che: *"If determined medically inoperable by thoracic surgeon, clinical stage I and II patients should receive potentially curative RT as their local approach"*. Dello stesso tenore le indicazioni del *Physician Data Query* del *National Cancer Institute/U.S. National Institutes of Health* (<http://www.cancer.gov/>): *"I pazienti con stadio I inoperabile e sufficiente riserva polmonare possono essere candidati al trattamento radiante con intento curativo. In un lavoro su pazienti al di sopra dei 70 anni con lesioni resecabili minori di 4 cm, medicalmente inoperabili o che rifiutavano l'intervento, la sopravvivenza a 5 anni dopo terapia radiante con intento curativo è risultata simile a quella di un controllo storico rappresentato da pazienti della stessa età che erano stati resecati con intento curativo. Nelle due più grandi serie retrospettive di radioterapia, i pazienti con malattia inoperabile trattati con radioterapia definitiva hanno*

*ottenuto una sopravvivenza a 5 anni del 10% e 27%. Entrambe le serie hanno osservato che i pazienti con tumori T1N0 avevano una migliore prognosi, con sopravvivenza del 60% e 32%, rispettivamente. Anche i pazienti con stadio II inoperabile e sufficiente riserva polmonare sono candidabili al trattamento radiante con intento curativo. Nei pazienti con eccellente performance status, la sopravvivenza attesa a 3 anni è pari al 20% se la radioterapia può essere portata a termine con intento curativo. Nella più grande serie retrospettiva, 152 pazienti con NSCLC medicalmente inoperabile, che sono stati trattati con RT definitiva, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 10%, ma nei 44 pazienti con tumori T1 la sopravvivenza libera da malattia è stata del 60%. Questo studio retrospettivo ha dimostrato anche che la migliore sopravvivenza libera da malattia era ottenuta con dosi superiori a 60 Gy" [Physician Data Query (PDQ)[®], ultima modifica 1.8.2008]. Su questo punto vi è dunque uniformità di indirizzi e tale indicazione può essere considerata del tutto appropriata, con un livello di evidenza II (consenso unanime degli esperti in assenza di studi randomizzati) secondo la scala del *National Comprehensive Cancer Network*[®] (NCCN). Le linee guida del NCCN considerano opportuna anche l'associazione della chemioterapia alla radioterapia (radiochemioterapia concomitante) in altri sottogruppi selezionati di pazienti in questa categoria. Si tratta dei pazienti in stadio clinico I e II operati e con positività linfonodale mediastinica o positività dei margini di resezione dimostrata dall'esame istologico. L'indicazione è più controversa per i casi senza positività marginale e le linee guida del PDQ reputano opportuno l'arruolamento di pazienti con queste caratteristiche in studi clinici. Si veda in merito anche la discussione dello stesso argomento per i casi in stadio clinico III. Le linee guida del PDQ rimandano anche a requisiti per la realizzazione del trattamento radioterapico. *"Radiation therapy should consist of approximately 60 Gy delivered with megavoltage equip-**

ment to the midplane of the known tumor volume using conventional fractionation. A boost to the cone down field of the primary tumor is frequently used to enhance local control. Careful treatment planning with precise definition of target volume and avoidance of critical normal structures to the extent possible is needed for optimal results; this requires the use of a simulator”.

Le già citate linee guida del NCCN ripetono, nella sostanza, queste raccomandazioni e suggeriscono l'impiego della TC e di avvalersi di *Treatment Planning Systems* (TPS) adeguati per produrre piani di trattamento 3D conformazionali.

2.5.3. Malattia localmente avanzata

Terapia medica e strategia generale. Nei pazienti in stadio IIIA con interessamento linfonodale mediastinico, un breve periodo di chemioterapia (con/senza radioterapia) preoperatoria (terapia neoadiuvante o di induzione) consente la regressione dell'impegno adenopatico nel 50-70% dei casi, una percentuale superiore di casi successivamente sottoposti a resezione radicale, resezioni chirurgiche meno estese e un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, l'attuale evidenza clinica indica che per la maggior parte dei pazienti in questo stadio clinico di malattia il trattamento elettivo sia la chemioterapia associata a radioterapia. I pazienti con malattia localmente avanzata inoperabile (stadio IIIB) con buon PS (scala ECOG 0-1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei 3 mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) e assenza di versamento pleurico o metastasi sopraclavari beneficiano di una sopravvivenza superiore se sottoposti a un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico. Sono raccomandate un'accurata analisi del paziente (condizioni generali, estensione della malattia nell'ambito del III stadio,

funzionalità respiratoria, parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare ed esofagea) e una completa discussione con il paziente stesso circa i benefici e le tossicità delle possibili opzioni terapeutiche.

Radioterapia. Il ruolo della radioterapia come trattamento radicale in queste forme è assai importante. La frazione di casi operabili è infatti molto minore, rispetto ai malati in stadio clinico I-II; nei casi inoperabili, la radioterapia rappresenta il cardine del trattamento. Come indicato dalle linee guida del PDQ: “*Patients with clinical stage IIIA N2 disease have a 5-year survival rate of 10% to 15% overall; however, patients with bulky mediastinal involvement (i.e., visible on chest radiograph) have a 5-year survival rate of 2% to 5%. Depending on clinical circumstances, the principal forms of treatment that are considered for patients with stage IIIA NSCLC are radiation therapy, chemotherapy, surgery, and combinations of these modalities. Although most patients do not achieve a complete response to radiation therapy, a reproducible long-term survival benefit in 5% to 10% of patients treated with standard fractionation to 60 Gy occurs, and significant palliation often results. Patients with excellent performance status (PS) and those who require a thoracotomy to prove that a surgically unresectable tumor is present are most likely to benefit from radiation therapy*”. Il trattamento chemioradioterapico (specie concomitante), quando fattibile, migliora i risultati rispetto alla sola radioterapia. Ancora il PDQ: “*The addition of chemotherapy to radiation therapy has been reported to improve survival in prospective clinical studies, including the RTOG-8808 and ECOG-4588 trials, for example, that have used modern cisplatin-based chemotherapy regimens. A meta-analysis of patient data from 11 randomized clinical trials showed that cisplatin-based combinations plus radiation therapy resulted in a 10% reduction in the risk*

of death compared with radiation therapy alone". Dati non dissimili valgono per i casi in categoria IIIB, con l'evidente diversità che la stragrande maggioranza di questi pazienti non riconosce un'indicazione chirurgica. Pertanto, è possibile affermare, ancora in accordo con le linee guida del PDQ, che "...*Patients with stage IIIB NSCLC do not benefit from surgery alone and are best managed by initial chemotherapy, chemotherapy plus radiation therapy, or radiation therapy alone, depending on the sites of tumor involvement and the performance status (PS) of the patient. Most patients with excellent PS are candidates for combined modality therapy...*". Per quanto riguarda i pazienti operabili o potenzialmente operabili (come già ripetuto più volte, una minoranza), un esiguo numero di studi randomizzati ha poi evidenziato l'efficacia della radioterapia associata alla chemioterapia come trattamento preoperatorio. Per quanto si tratti di casistiche selezionate, i risultati sono incoraggianti e l'indicazione può considerarsi appropriata su base individuale e dopo attenta valutazione dell'Oncologo Radioterapista. Per quanto vi sia evidenza di livello I che la radioterapia postoperatoria riduce l'incidenza di recidive mediastiniche in pazienti in stadio III operati, a oggi non vi è evidenza di un miglioramento significativo della sopravvivenza. Tuttavia, lo studio retrospettivo di Lally et al. su oltre 7000 casi ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti in categoria N2 trattati con radioterapia postoperatoria. Ciò determina difformità di indicazioni nelle linee guida internazionali. Quelle del NCCN, per esempio, suggeriscono l'impiego della radioterapia postoperatoria nei casi N2 sia che la categoria T iniziale fosse T1 o 2 sia T3; il contrario vale per le indicazioni del PDQ-NCI, che consigliano l'impiego della radioterapia postoperatoria soltanto nel contesto di studi clinici controllati. Il trattamento postoperatorio di questi casi può dunque essere con-

siderato appropriato solo sulla base della valutazione caso per caso, da parte dell'Oncologo Radioterapista, dei rischi competitivi di recidiva locale e di metastasi a distanza; in ogni caso deve essere considerata individualmente la tossicità del trattamento. Analoghe considerazioni valgono per i casi con positività marginale.

Chirurgia dello stadio IIIA (T1-3N2). Circa il 15-20% dei pazienti con linfonodi di aspetto normale alla TC e PET senza evidenza di captazione linfonodale presenta metastasi linfonodali mediastiniche se sottoposti a linfadenectomia sistematica. La percentuale è inferiore ma sempre rilevante (10-15%) nei pazienti con T1N0 clinico. Molti di questi casi presentano una diffusione limitata (singola stazione, metastasi embolica) e la resezione radicale si associa a una sopravvivenza a 5 anni del 20-25%. Nei pazienti con N2 clinico, la chirurgia primaria ottiene raramente un'exeresi macroscopicamente completa, e nelle serie retrospettive la sopravvivenza a 5 anni è ben al di sotto del 10%, vale a dire simile se non peggiore a quella della radioterapia. Il trattamento di induzione con chemioterapia per 2-3 cicli (\pm radioterapia) è oggi la scelta più razionale e conveniente per ridurre la malattia visibile e identificare i casi in cui la chemiosensibilità locale possa predire una maggiore efficacia della resezione chirurgica.

L'interessamento della carena per estensione diretta del tumore primitivo, senza metastasi mediastiniche, è un evento eccezionale e in casi ben selezionati la pneumonectomia con resezione tracheale può essere tecnicamente fattibile e conveniente. Le probabilità di guarigione chirurgica sono nell'ordine del 20-25%, ma la mortalità perioperatoria è elevata (10-15%).

Chirurgia dello stadio IIIB (T4N0). La resezione della vena cava superiore, con eventuale sostitu-

zione protesica, è un intervento efficace nei tumori che infiltrano direttamente il mediastino e può essere eseguita senza circolazione extracorporea, con una mortalità e morbilità limitate. Questa chirurgia, in combinazione con un trattamento medico di induzione, deve essere valutata in pazienti adeguatamente selezionati per stadio e comorbilità. I progressi nel campo della chirurgia della colonna offrono nuove possibilità di intervento nei tumori che infiltrano marginalmente il corpo vertebrale, che oggi è possibile affrontare con un intento curativo. Si tratta tuttavia di una procedura complessa, che richiede la presenza simultanea del Neurochirurgo e del Chirurgo Ortopedico, e d'indicazione eccezionale. La resezione dell'atrio sinistro per estensione diretta del tumore alla confluenza delle vene polmonari non è un evento eccezionale nel corso di una pneumonectomia intrapericardica e non comporta problemi di carattere tecnico. Analoghe considerazioni valgono per la resezione tangenziale dell'esofago o dell'avventizia dell'aorta. L'infiltrazione massiva del miocardio, dell'esofago o dell'aorta costituiscono, invece, una controindicazione formale all'intervento, così come la presenza di un versamento citologicamente positivo, anche se di limitata estensione. Con un esame citologico negativo, è imperativo procedere a esplorazione toracoscopica e biopsie pleuriche multiple, prima di un'eventuale toracotomia.

Chirurgia dei noduli satelliti. Il riscontro intraoperatorio di noduli satelliti, nello stesso lobo in cui ha sede il tumore primario o in un altro lobo, e che si confermano dello stesso tipo istologico all'esame estemporaneo, pone ovvi problemi di interpretazione (metastasi o malattia multifocale) e di scelta terapeutica. Nella prossima versione del TNM, questi tumori sono retrocessi di stadio a T3 (stesso lobo) o T4 (altro lobo ipsilaterale). Da un punto di vista pratico, laddove

un'exeresi completa sia ottenibile, è ragionevole procedere alla resezione polmonare.

2.5.4. Malattia avanzata

Per i pazienti con carcinoma polmonare in stadio IV le opzioni terapeutiche includono la chemioterapia o la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia a intento palliativo. Per questi pazienti il trattamento sistemico offre la possibilità di controllare la sintomatologia correlata al tumore, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Nello stadio IV il trattamento chemioterapico va riservato a pazienti ambulatoriali, senza considerevole calo ponderale e in buone condizioni generali. La chemioterapia prevede l'impiego di derivati del platino (cisplatino o carboplatino) in combinazione con uno dei seguenti farmaci: gemcitabina, vinorelbina, taxani (paclitaxel o docetaxel) o pemetrexed (limitatamente all'istologia non squamosa). Pazienti con tumori recenti con mutazioni a carico del gene del recettore dell'EGF (*epidermal growth factor*) possono avvalersi di un trattamento con inibitori della tirosinchinasi associata al recettore dell'EGF con una migliore efficacia sul tempo alla progressione. Esistono sufficienti evidenze che l'impiego di bevacizumab [un anticorpo monoclonale contro il VEGF (*vascular endothelial growth factor*)] allorché aggiunto alla chemioterapia migliora il tempo alla progressione e, con alcune combinazioni chemioterapiche, anche la sopravvivenza. La durata ottimale del trattamento è di 4-6 cicli. La terapia di seconda linea ha un ruolo crescente sia per la palliazione sia per la sopravvivenza.

Trattamento di seconda linea. La maggior parte dei pazienti tende a recidivare dopo la terapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi con un'aspettativa di vita limitata. I fattori predittivi di risposta

al trattamento di seconda linea sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, alla risposta al trattamento precedente e al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione. La maggioranza dei pazienti in questa fase riceve un trattamento monochimioterapico secondo le specifiche indicazioni. Il numero medio di trattamenti è di 3-4 cicli. La terapia radiante svolge un ruolo di pura palliazione peraltro tuttavia estremamente importante nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, delle metastasi ossee e in particolare delle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

Valutazione delle risposte e follow-up. Nella maggior parte dei casi il medico effettua un controllo TC dopo 2-4 cicli di chemioterapia per identificare i casi stabili o in progressione, e per i quali il trattamento andrebbe interrotto, e quelli che hanno risposto al trattamento, per i quali può ritenersi valido continuarlo. Il programma di follow-up deve necessariamente tenere conto della storia naturale della neoplasia (tempo di raddoppiamento, sede e modalità di ripresa, rischio di ripresa, tossicità tardive, beneficio della diagnosi precoce) e va contenuto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Con l'esclusione dei pazienti che afferiscono a studi clinici controllati ove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio, occorre precisare che, per il carcinoma polmonare, non esistono evidenze cliniche a supporto della necessità di un follow-up particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva, con la sola esclusione del microcitoma in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno 3 mesi dal termine della terapia primaria). Pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up trimestrali per i primi 2

anni, allorché sia attesa la comparsa della maggior parte delle recidive, successivamente a cadenze semestrali.

Chirurgia dello stadio IV (metastasi solitarie).

Il cervello è una sede frequente di recidiva dopo resezione polmonare e talvolta la malattia si presenta con una metastasi solitaria. Nei casi di metastasi cerebrale unica, il trattamento con RT stereotassica, gamma-knife o craniotomia, seguito da chemioterapia sistemica e resezione chirurgica polmonare (se sincrone), può consentire una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 10% e il 20%. La sopravvivenza non appare influenzata dall'intervallo libero.

Per le metastasi uniche in altre sedi (es. surrene), sono riportati casi aneddotici di lungo-sopravvivenenti dopo metastasectomia, ma non vi sono elementi sufficienti a suffragare il ruolo terapeutico di questa procedura.

2.5.5. Follow-up

Una visita con esame radiologico standard ed esami ematochimici è consigliata a distanza di 30 giorni dall'intervento per una valutazione degli esiti chirurgici. Non sono disponibili dati EBM (*evidence-based medicine*) sul follow-up ottimale nei pazienti operati radicalmente e che non necessitano di ulteriori trattamenti. Lo standard consiste in una visita ambulatoriale con TC del torace ogni 4 mesi nei primi 2 anni, ogni 6 mesi nell'anno successivo e annualmente dopo 3 anni dall'intervento chirurgico, per un possibile nuovo tumore primitivo (10-20% dei casi). Esami aggiuntivi come la PET/TC o la broncoscopia possono essere prescritti in presenza di sintomi o segni sospetti per recidiva locale o metastasi a distanza, o per valutare una nuova lesione polmonare, ma non rientrano nel follow-up di routine.

2.6. Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)

Terapia medica e strategia generale. La polichemioterapia è il cardine terapeutico sia per la malattia estesa sia per quella limitata. In pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio di malattia limitata la radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva e va incorporata in una strategia terapeutica combinata. Nell'applicare questo principio terapeutico devono essere tenuti in considerazione il volume tumorale e la sede della lesione, nonché la funzionalità polmonare del paziente. Le combinazioni chemioterapiche più frequentemente utilizzate prevedono l'impiego di ciclofosfamide-adriamicina-vincristina (o etoposide) oppure l'associazione cisplatino-etoposide. Queste due combinazioni sono egualmente attive in termini di sopravvivenza, ma dotate di profili di tossicità differenti. Comunque negli studi clinici si somministrano 6 cicli. Non esiste evidenza per raccomandare uno specifico numero di cicli di terapia. Non c'è evidenza a favore di una qualsivoglia terapia di mantenimento in grado di migliorare la sopravvivenza. La terapia radiante può svolgere un ruolo palliativo, peraltro estremamente importante, nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi da compressione della cava superiore, nelle metastasi ossee e nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali. Nei pazienti con malattia limitata ed estesa in risposta dopo terapia di induzione è indicato il trattamento radioterapico encefalico profilattico da effettuarsi comunque al termine del trattamento di induzione.

La chirurgia nel SCLC. La chirurgia ha uno scarso impatto sul trattamento del microcitoma e meno del 5% dei casi è operabile all'esordio. L'indicazione all'intervento chirurgico si basa sullo stadio TNM, come nelle forme non a piccole cellule, ma dopo

chemioterapia di induzione. Nei casi eccezionali operati senza diagnosi preoperatoria per un piccolo tumore periferico (T1N0), è consigliabile un trattamento di chemioterapia adiuvante, anche se alcune casistiche retrospettive mostrano una sopravvivenza a 5 anni del 40% con sola chirurgia.

Radioterapia. La combinazione chemioradioterapica è lo strumento fondamentale per la gestione della minoranza dei casi con malattia limitata passibili di trattamento radicale. Per questi pazienti è stata recentemente sottolineata l'opportunità di una precoce associazione della radioterapia alla chemioterapia. Il SCLC è altamente radiosensibile e, nei casi con "limited disease", la radioterapia a livello toracico migliora significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia. Nei pazienti responsivi alla chemioradioterapia, l'irradiazione panencefalica migliora ulteriormente la prognosi. Infatti, secondo il già citato PDQ-NCI: "*Combined modality treatment with chemotherapy and thoracic radiation therapy (TRT) is the standard treatment for patients with limited-stage disease (LD) small cell lung cancer (SCLC)*". Il trattamento radioterapico deve essere iniziato, se possibile, non oltre l'inizio del terzo ciclo di chemioterapia (inizio precoce) sulla base di dati che supportano un livello di evidenza I. Nei pazienti con "extensive disease", l'unico possibile (e controverso) ruolo della radioterapia nel contesto di un trattamento radicale è quello dell'irradiazione panencefalica nei pazienti con risposta completa.

2.7. Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

2.7.1. Chirurgia

Volumi di attività per accreditamento ed eccellenza. Nella letteratura internazionale esiste una sufficiente evidenza che i risultati globali della terapia

chirurgica (mortalità, morbilità e sopravvivenza a lungo termine) in ogni struttura siano legati al numero di interventi eseguiti annualmente e che il volume di attività possa rappresentare un parametro indiretto di eccellenza. In particolare, per quanto riguarda la chirurgia dei tumori polmonari, i dati del più affidabile registro americano (*Surveillance Epidemiology and End Results*, SEER) mostrano che nei Centri che eseguono più di 66 resezioni per tumore polmonare ogni anno, rispetto a quelli che ne eseguono meno di 15, si osserva una drastica riduzione della mortalità (3% *vs* 6%) e della morbilità (20% *vs* 44%) e un netto miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni (44% *vs* 33%).

Gli standard di qualità per la chirurgia toracica sono stati approvati nel 2001 dalla EACTS (*The European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) e dalla ESTS (*European Society of Thoracic Surgeons*) e individuano i seguenti parametri di attività:

- il numero minimo di procedure maggiori, quali lobectomie e pneumonectomie, è stimato in 100-200 casi l'anno per l'accreditamento e in 250-350 casi l'anno per raggiungere la dimensione di eccellenza clinica;
- il livello minimo di attività per un Chirurgo Toracico senior è di 150 interventi per anno e per un Chirurgo in formazione di 50-100 interventi per anno;
- la disponibilità di risorse per l'assistenza e il monitoraggio postoperatorio deve essere pari a 1 letto di Terapia Intensiva e a 1-2 letti di Terapia Semi-Intensiva, ogni 300 interventi l'anno.

2.7.2. Terapia medica

Dotazioni delle unità cliniche per accreditamento ed eccellenza. Sono indispensabili adeguati locali di attesa a seconda dei volumi di attività. Ai fini dell'iter diagnostico le strutture da accreditare devono disporre necessariamente dei servizi (radiologia,

broncologia, anatomia-patologica, laboratorio di fisiopatologia respiratoria) che consentano di formulare una diagnosi di natura e di candidare il paziente al più appropriato trattamento. Sono indispensabili adeguati locali per la somministrazione della chemioterapia che consentano il rispetto della privacy dei pazienti. Si suggerisce una dotazione minima di 4 sedie per chemioterapia per l'accreditamento e di 8-10 per raggiungere l'eccellenza. Un minimo di 2 camere visita per l'accreditamento e di 4 per conseguire l'eccellenza. Devono necessariamente sussistere un minimo di 3-4 posti letto di appoggio qualora si renda necessaria l'ospedalizzazione dei pazienti. Per conseguire la dimensione di eccellenza devono necessariamente insistere nella stessa struttura tutte le figure professionali richieste per il gruppo interdisciplinare di cure. È richiesta la comprovata esecuzione di una riunione del gruppo interdisciplinare ogni 2 settimane per l'accreditamento e settimanale per raggiungere l'eccellenza. Per l'accreditamento e per la qualificazione di eccellenza è indispensabile una farmacia oncologica centralizzata per la preparazione dei farmaci oncologici. Occorre disporre di sistemi di controllo di qualità per la prescrizione dei farmaci al fine di minimizzare l'errore prescrittivo. L'esistenza di infermieri di ricerca, di data manager e di psicologi è considerata criterio irrinunciabile per raggiungere l'eccellenza. Per conseguire una dimensione di eccellenza deve essere comprovata l'esistenza di dotazioni tecnologiche di laboratorio che consentano l'adesione a studi clinici che richiedono l'utilizzo di analisi molecolari.

Volumi di attività per accreditamento ed eccellenza. Si ritiene che per l'accreditamento delle strutture dedicate alla somministrazione della chemioterapia per le neoplasie toraciche sia richiesto un volume minimo di 8 nuovi pazienti/mese, mentre per raggiungere una dimensione di eccellenza si richiede un numero di 15-20 nuovi pazienti/mese.

Per conseguire l'eccellenza si ritiene che il volume minimo di espressione di secondi pareri sia da valutare nell'ordine di 20/mese. Per l'eccellenza è richiesta la comprovata partecipazione a studi clinici in un numero minimo di 8-10/anno, con un arruolamento di un minimo di 80-100 pazienti/anno. È altresì da richiedere alle Strutture di Eccellenza un numero minimo di uno studio clinico promosso dalla singola Struttura ogni 3 anni.

2.7.3. Radioterapia

Dotazioni e volumi di attività per accreditamento ed eccellenza. Dal punto di vista della dotazione strutturale, è altamente auspicabile (anche se non strettamente indispensabile, v. infra) che il Centro di Radioterapia che esegue trattamenti per le neoplasie del polmone disponga al suo interno di un ambiente clinico (day hospital, reparto di degenza) presso il quale effettuare trattamenti chemioterapici concomitanti alla radioterapia, quando necessari, e per le necessità di assistenza di questi malati, spesso in condizioni generali compromesse. È indispensabile che disponga di un adeguato ambiente, inclusi servizi (per il paziente e il personale) per l'effettuazione del trattamento radioterapico. La dotazione strumentale necessaria per l'accreditamento include le attrezzature per la realizzazione di trattamenti 3D conformati (immagini TC da TC simulatore o trasferite da una normale TC impiegata per diagnostica, TPS con potenzialità adeguata per produrre piani conformati 3D, acceleratore lineare). Viceversa, in base all'EBM e ai risultati pubblicati, in queste forme l'impiego di apparecchiature come Cyberknife™, Tomotherapy™ o della radioterapia stereotassica "body" (*stereotactic body radiotherapy*, SBRT) non è appropriato, al di fuori di studi clinici (in merito è in corso lo studio del *Radiation Therapy Oncology Group* 0236) e comunque limitatamente alle (rare)

lesioni in stadio clinico I-II di diametro non superiore a 3-4 cm, senza interessamento linfonodale. È altresì molto controversa (e in ogni caso limitata a casi estremamente selezionati) l'utilità di piani di trattamento IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). Non vi è ancora evidenza della superiorità in termini di *outcome* di piani basati sulla coregistrazione di immagini TC e PET/TC. L'utilizzo di queste tecniche è quindi non appropriato al di fuori di studi clinici. Pertanto, la disponibilità di tutte queste metodiche non può essere considerata un requisito per l'accreditamento. L'impiego di metodiche di "gating" respiratorio o comunque di "breathing control" non può essere realizzato in tutti i pazienti e il suo impatto sull'*outcome* non è dimostrato. Analogamente, una valutazione in termini di *outcome* e di EBM dell'impiego di tecniche di IGRT (*image guided radiation therapy*) non è ancora disponibile; la possibilità di utilizzare tali tecniche non può essere considerata un requisito per l'accreditamento strumentale. Tuttavia, le linee guida del NCCN suggeriscono il loro impiego "quando fattibile". Dal punto di vista dell'expertise e delle necessità organizzative, è necessario che l'Oncologo Radioterapista sia consultato nella fase di programmazione terapeutica iniziale, dal momento che il trattamento radioterapico deve essere definito in base alle condizioni cliniche del paziente, all'estensione della malattia, in rapporto alla potenziale tossicità del trattamento radioterapico, che a sua volta varia in rapporto all'associazione o meno con la chemioterapia e la chirurgia e a seconda del tipo di trattamento chirurgico o chemioterapico eventualmente adottato. È altresì indispensabile che l'Oncologo Radioterapista abbia una conoscenza operativa degli schemi chemioterapici impiegati nell'associazione con la radioterapia, della cui corretta attuazione è responsabile. È infine indispensabile che l'Oncologo Radioterapista abbia a disposizione uno spazio clinico (day

hospital, reparto di degenza, v. prima) presso il quale seguire questi pazienti, quando le necessità della loro assistenza lo richiedano; è altamente auspicabile che questo spazio si trovi nel contesto del Centro di Radioterapia (v. prima), per motivi di evidente opportunità clinico-organizzativa. Dal punto di vista dei livelli di attività necessari per l'accreditamento, essi sono meglio espressi in rapporto all'insieme della patologia neoplastica polmonare trattata, ben sapendo che la percentuale di trattamenti con finalità radicale sul totale dei casi trattati, con la conseguente richiesta di una maggiore complessità delle procedure terapeutiche da adottare, è relativamente ridotta (circa il 30%). Per quanto tutti i Centri di Radioterapia siano in grado di trattare questa patologia, purché dispongano della dotazione strutturale e strumentale prima delineata, si ritiene che per l'accreditamento di eccellenza sia necessario che un Centro tratti oltre 90 casi di neoplasia polmonare l'anno. Ciò corrisponde a un minimo di circa 25-30 pazienti l'anno trattati con finalità radicale (radioterapia esclusiva o pre/postoperatoria).

2.7.4. Patologia molecolare

Dotazioni e volumi di attività per accreditamento ed eccellenza. La struttura deve disporre di un laboratorio di istopatologia e di un laboratorio di biologia molecolare attrezzato per estrazione, conservazione, amplificazione e sequenziamento di acidi nucleici. Per quanto riguarda i volumi di attività, oggi è difficile stabilire valori soglia in modo attendibile, anche se un volume di valutazioni di biologia molecolare di almeno 350 esami l'anno sembra indispensabile per garantire efficacia ed efficienza di attività. Le attrezzature necessarie per un laboratorio di biologia molecolare sono numerose e specifiche. Si possono citare, a titolo esemplificativo, Heat Block, microdissettore laser, cappa sterile per PCR,

congelatore $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, frigo $+4\text{ }^{\circ}\text{C}/-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, forni ventilati, centrifughe, termociclatori, bilance, cappa chimica, pH-metro, agitatore rotante, piastra riscaldante, sequenziatore automatico. La strategia più efficace per garantire la qualità della prestazione è l'obbligatorietà dell'adesione a un programma di controllo di qualità esterno, attraverso il quale venga verificata periodicamente la capacità operativa tecnica e interpretativa, per verificare periodicamente la capacità operativa in immunoistochimica e in biologia molecolare del Centro.

Bibliografia

- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32
- Andre F, Grunewald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9
- Azzoli CG. Molecularly Tailored Adjuvant Chemotherapy For Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 84-93
- Bach P, Cramer B, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *New Engl J Med* 2001; 345: 181-8
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53
- ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2001; 12: 1049-50

- ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 2001; 12: 1051-2
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-24
- <http://www.cancer.gov>. Ultima consultazione: maggio 2010
- Klepetko W, Aberg THJ, Lerut AE. Structure of general thoracic surgery in Europe by the EACTS/ESTS Working Group on structures in thoracic surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001; 20: 663-8
- Lally BE, Zeltermant D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non small cell lung cancer using the SEER database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006
- La Vecchia C, Levi F, Franceschi F. Epidemiology of cancer with a focus on Europe. *J Epidemiol Biostat* 2000; 5: 31-47
- Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute Of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al.; IALT Bio Investigators. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355: 983-91
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24
- Rosai J (ed). *Surgical Pathology*. Mosby, 2004
- SEER* Stat Release 6.3.5. <http://Seer.Cancer.Gov/Seer-stat/>. Ultima consultazione: maggio 2010
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-72
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds). *Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of the tumours*. Lyon: IARC Press, 2004
- Turrisi AT 3rd, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1473-9
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al.; EURO-CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per le neoplasie polmonari			
Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Sospetto clinico di neoplasia polmonare (es. sintomo emoftoe)	Rx del torace (2 proiezioni)	Indicata	Il quadro Rx è diverso a seconda della sede della neoplasia polmonare 1) Endobronchiale: atelettasia parziale o completa di un lobo o dell'intero polmone 2) Intraparenchimale: nodulo (< 3 cm) o massa (> 3 cm) 3) Rx negativa pur in presenza di cellule neoplastiche nell'escreato bronchiale
	TC del torace	Indicata	Più sensibile dell'Rx nell'identificazione di lesioni di piccole dimensioni (in corso di validazione l'utilità della TC come mezzo di screening)
Caratterizzazione di nodulo polmonare solitario (NPS)	Rx del torace (2 proiezioni)	Indicata	Utile solo in presenza di nodulo interamente calcifico
	TC del torace con mdc ev	Indicata	La TC è più sensibile e accurata. Esame impiegato per determinare: 1) le caratteristiche morfologiche 2) la densità (calcio, grasso ed enhancement contrastografico) 3) la velocità di crescita del nodulo Un valore di enhancement > 30 UH a 1, 2, 3, 4 min dall'inizio dell'infusione ev di mdc come riferimento per la diagnosi di malignità della lesione ha elevati valori di sensibilità, specificità, accuratezza (98%, 58%, 77%) e un elevato VPN
	PET/TC	Indicata	Elevata accuratezza diagnostica nella caratterizzazione di noduli maligni > 1 cm, che presentano accumulo di FDG superiore all'attività vascolare nel mediastino
Stadiazione pretrattamento	TC del cranio, del torace e dell'addome superiore con mdc ev	Indicata	T: accurata nel valutare l'infiltrazione di: - parete toracica - diaframma - mediastino N: bassa sensibilità nella stadiazione linfonodale, parametro dimensionale (linfonodi con asse corto > 1 cm). Può essere utilizzata come "atlante anatomico" per le metodiche di diagnostica invasiva per la localizzazione linfonodale ai fini di eventuali procedure biottiche M: utile per localizzazioni extratoraciche craniche e addominali (surrenaliche)
	PET/TC	Indicata	Elevata accuratezza diagnostica in particolare nella valutazione di metastasi linfonodali (N) e a distanza (M). I casi di captazione patologica a livello linfonodale mediastinico (N2-N3) devono essere sottoposti a stadiazione invasiva per elevati falsi positivi caratteristici della metodica

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
	Metodiche invasive EUS, EBUS, TBNA, mediastinoscopia	Indicate in specifiche circostanze	Elevato grado di accuratezza diagnostica nella stadiazione mediastinica. Tali metodiche possono essere omesse in pazienti con stadio clinico I e PET/TC negativa a livello mediastinico. Sono indicate in caso di: 1) tumore a localizzazione centrale 2) tumore a localizzazione centrale con coinvolgimento linfonodale N1 in PET/TC 3) carcinoma bronchioalveolare 4) linfonodi con asse corto > 16 mm in TC
	RM	Indicata in specifiche circostanze	Non presenta vantaggi rispetto alla TC. Può essere utile nella valutazione del tumore dell'apice polmonare e nei pazienti con documentata importante reazione allergica al mdc iodato
Valutazione della risposta al trattamento CT/RT	TC del cranio, del torace e dell'addome superiore con mdc ev	Indicata	La valutazione della risposta si basa su variazioni dimensionali della lesione parenchimale e dei linfonodi. Accuratezza limitata per la difficoltà a differenziare il tessuto neoplastico da alterazioni postattiniche
	PET/TC	Indicata	Elevata sensibilità nell'identificazione di residuo di malattia metabolicamente attivo a livello del T e del N. Per eventuali falsi positivi correlati a flogosi reattive l'indagine va eseguita non prima di 60 giorni dalla fine del trattamento. Elevato VPN
Follow-up	TC del cranio, del torace e dell'addome superiore con mdc ev	Indicata	Il ricorso all'indagine è indicato in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia o per variazioni del piano di trattamento
	PET/TC	Indicata in specifiche circostanze	Utile nel sospetto di recidiva di malattia e per risolvere casi dubbi
Definizione dei volumi del trattamento radioterapico	PET/TC	Indicata	Uso della PET/TC come guida al trattamento radioterapico. Definizione del volume biologico (<i>biologic target volume</i> , BTV)

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

3. Neoplasie della mammella

3.1. Incidenza e mortalità

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nel sesso femminile e costituisce attualmente quasi il 30% di tutte le diagnosi tumorali. Ogni anno in Italia sono diagnosticati circa 38.000 nuovi casi e circa 11.000 decessi. L'incidenza è in diretto rapporto con l'età e raggiunge il picco, di circa 300 casi ogni 100.000 donne l'anno, intorno ai 60 anni. Al di sopra di questa età il tasso rimane relativamente stabile. I tassi di incidenza sono stati in costante aumento sino alle fine degli anni Novanta, poi si sono stabilizzati ed è iniziato un certo decremento. Ciò è da attribuire probabilmente all'utilizzo sempre più diffuso degli screening. Negli Stati Uniti, una significativa riduzione dell'incidenza del tumore della mammella è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥ 50 anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi. Tra le varie ipotesi quella più accreditata è che tale riduzione sia da correlare a un drastico calo delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (*Women's Health Initiative*) che aveva evidenziato un'umentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'impiego di una terapia ormonale contenente estro-progestinici. In Italia la proble-

matica è di minore rilievo, in quanto nel nostro Paese sembra che non più del 10-15% abbia fatto uso di terapia ormonale sostitutiva, percentuale largamente inferiore agli Stati Uniti (circa del 40%). La mortalità per tumore della mammella ha mostrato dapprima un incremento parallelo a quello dell'incidenza e successivamente, a partire dagli anni Novanta, si ha una marcata riduzione legata sia all'anticipazione diagnostica sia all'utilizzo di terapie locali e sistemiche di maggiore efficacia e di ampia diffusione.

3.2. Stadiazione e "risk assessment"

La classificazione clinica e patologica attualmente in uso è quella dell'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) VI edizione del 2003. È strutturata come segue.

Tumore primitivo – T

- **Tx**: tumore primitivo non definibile.
- **T0**: tumore primitivo non evidenziabile.
- **Tis**: carcinoma *in situ*: carcinoma intraduttale, o carcinoma lobulare *in situ*, o malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore (la malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore).

- **T1**: tumore della dimensione massima fino a 2 cm
 - **T1mic**: microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm*;
 - **T1a**: tumore della dimensione compresa fra 0,1 e 0,5 cm;
 - **T1b**: tumore della dimensione compresa fra 0,5 e 1 cm;
 - **T1c**: tumore della dimensione compresa fra 1 e 2 cm.
 - **T2**: tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima.
 - **T3**: tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima.
 - **T4**: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute.

Nota: la parete toracica include le coste, i muscoli intercostali e il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali.

 - **T4a**: estensione alla parete toracica;
 - **T4b**: edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella;
 - **T4c**: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b;
 - **T4d**: carcinoma infiammatorio#.
- Linfonodi regionali – N**
- **Nx**: linfonodi regionali non valutabili (es. se precedentemente asportati).
 - **N0**: linfonodi regionali liberi da metastasi.
 - **N1**: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili.
 - **N2**: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture.
 - **N3**: metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali.
 - **pNx**: i linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati per essere esaminati o sono stati rimossi).
 - **pN0**: assenza di metastasi nei linfonodi regionali.
 - **pN1**: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali
 - **pN1a**: solo micrometastasi (non superiori a 0,2 cm);
 - **pN1b**: metastasi in linfonodi (qualcuna superiore a 0,2 cm);
 - **pN1bi**: metastasi in 1-3 linfonodi delle dimensioni massime comprese fra 0,2 e 2,0 cm,
 - **pN1bii**: metastasi in 4 o più linfonodi delle dimensioni massime comprese fra 0,2 e 2,0 cm,
 - **pN1biii**: estensione oltre la capsula di una metastasi linfonodale inferiore a 2,0 cm nella dimensione massima;
 - **pN1biv**: metastasi in un linfonodo della dimensione massima compresa di 2,0 cm o più.
 - **pN2**: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture.
 - **pN3**: metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali.

* Microinvasione è l'estensione di cellule neoplastiche oltre la membrana basale nei tessuti adiacenti senza focolai maggiori di 0,1 cm nella dimensione massima. Quando vi sono multipli focolai microinvasivi, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello maggiore (non viene utilizzata la somma dei diversi focolai). La presenza di focolai multipli deve essere annotata, come accade per i carcinomi multipli di maggiori dimensioni.

Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infiammatorio della cute con bordo erisipelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è un cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d), nello staging patologico la categoria T va indicata come pTX. Avvallamento della cute, retrazione del capezzolo o altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle di T4b e T4d, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificarne la classificazione.

Metastasi a distanza – M

- **Mx**: metastasi a distanza non accertabili.
- **M0**: metastasi a distanza assenti.
- **M1**: metastasi a distanza presenti.

Le categorie M1 e pM1 possono essere ulteriormente definite:

- Polmonari	PUL
- Midollo osseo	MAR
- Ossee	OSS
- Pleura	PLE
- Epatiche	HEP
- Peritoneo	PER
- Cerebrali	BRA
- Surrene	ADR
- Linfonodali	LYM
- Cute	SKI
- Altre	OTH

Raggruppamento in stadi (Tabella 3.1)

Si distingue dalla precedente edizione del 1997 nei seguenti punti:

- le micrometastasi vengono distinte dalle cellule tumorali isolate in base alle dimensioni e all'evidenza istologica di malignità;

Tabella 3.1 Raggruppamento in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1*	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1#	M0
Stadio IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	Ogni N	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

* T1 comprende T1mic.

La prognosi nei pazienti con pN1a è simile a quella dei pazienti con pN0.

- sono stati introdotti simboli specifici per segnalare l'impiego della biopsia del linfonodo sentinella e delle tecniche di indagine immunohistochimica e molecolare;
- la classificazione principale dello stato ascellare si basa sul numero dei linfonodi ascellari metastatici rilevati con l'esame istologico standard con ematossilina-eosina (metodo preferito) o mediante immunohistochimica;
- è stata introdotta la categoria N3 per la classificazione delle metastasi linfonodali infraclavicolari;
- la presenza di metastasi linfonodali sopraclavicolari è stata riclassificata N3, anziché M1;
- riclassificazione delle metastasi ai linfonodi mammari interni precedentemente assegnate tutte alla categoria N3.

La scelta del programma per il carcinoma della mammella dipende da una serie di fattori prognostici. Quelli comunemente presi in considerazione come consolidati per l'uso clinico includono: estensione del tumore (dimensioni e coinvolgimento dei linfonodi ascellari), grading istologico, tipo istologico, stato dei recettori ormonali, età della paziente. L'impiego dei marker tumorali nella prevenzione, screening, trattamento e follow-up del carcinoma mammario ha visto recentemente un aggiornamento di linee guida e raccomandazioni da parte dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Sono state individuate 13 categorie di marcatori e tra questi quelli di utilità clinica per i quali l'uso clinico è raccomandato sono: CA 15.3, CEA, CA 27.29, recettori ormonali, HER2, UPA/PAI1. L'amplificazione del gene HER2/neu e la sovraespressione della proteina corrispondente sono presenti in circa il 20-30% dei tumori mammari: la rilevanza che hanno assunto queste indagini ha portato all'elaborazione di precise linee guida relativamente ai criteri per la definizione della sovraespressione della proteina e al metodo dell'ibridizzazione a fluorescenza

in situ (fluorescent *in situ* hybridization, FISH) per la valutazione dell'amplificazione genica. La positività di HER2/neu è associata a fattori prognostici sfavorevoli (età, negatività dei recettori ormonali, grado istologico) ed è indipendentemente associata a una prognosi peggiore in assenza di terapia con trastuzumab. La sovraespressione dell'HER2/neu è riconosciuta come un fattore prognostico consolidato oltre che predittivo di risposta a trastuzumab e verosimilmente predittivo di resistenza a tamoxifene. La disponibilità di tecniche idonee all'esplorazione della genetica delle cellule neoplastiche ha portato allo sviluppo di mezzi utili per la definizione prognostica, basati sulla conoscenza di geni coinvolti nei vari processi di progressione della cellula neoplastica. Tutti i geni e i loro prodotti coinvolti nei processi di invasione, migrazione e metastatizzazione, possono rappresentare potenziali fattori prognostici. Una prima strategia è stata caratterizzata dall'analisi combinata di geni di cui è noto il coinvolgimento nel processo di crescita neoplastica, portando allo sviluppo dell'Oncotype; una seconda strategia è consistita nello studio su varie casistiche di un ampio numero di geni per poi validare, attraverso algoritmi matematici, un complesso di geni correlato con la prognosi sfavorevole e ciò ha portato allo sviluppo di Mammaprint. La disponibilità della tecnologia del micro-array, basata sull'ibridizzazione di catene di DNA con loro copie complementari di cDNA fluorescente o sequenze gnomiche provenienti da tessuto, permette il confronto dell'espressione di tutti i geni in tessuti normali e tumori diversi; tutto questo analizzando l'intensità della fluorescenza nel micro-array chip. Una delle più interessanti applicazioni della tecnologia dei micro-array è consistita nella possibilità di classificare i casi di carcinoma mammario su base molecolare, cioè a seconda dei differenti profili di espressione genica. La presenza di cellule tumorali circolanti (CTC) nel sangue di donne con carcinoma mammario in

fase precoce necessita ancora di ulteriore definizione relativamente alla sensibilità, specificità e riproducibilità sia qualitativa sia quantitativa delle metodiche utilizzate. La recente disponibilità di una tecnica affidabile come quella Cell Search potrà consentire l'implementazione di progetti di ricerca che valutino prospettivamente questo fattore prognostico in rapporto ai trattamenti adiuvanti, contribuendo inoltre a fornire una valutazione e una stima dei marker di resistenza o sensibilità ai regimi chemioterapici e favorendo, quindi, una migliore comprensione degli eventi molecolari precoci del processo di metastatizzazione. Un ulteriore interesse sul piano prettamente clinico deriva dalla dimostrazione che le caratteristiche di maggiore aggressività legate all'amplificazione di HER2 sono mediate da questa sottopopolazione.

3.3. Trattamento locale degli stadi iniziali (Figura 3.1)

Carcinoma in situ (DCIS), neoplasia intraepiteliale duttale (DIN). La terapia chirurgica si basa sulla resezione parziale o sulla quadrantectomia quando l'estensione della malattia sia entro i limiti anatomici di una chirurgia conservativa. L'intervento chirurgico è seguito da radioterapia in presenza di esame istologico che mostri la presenza di fattori biologici di alto rischio di recidiva della neoplasia. Nella maggior parte dei casi il carcinoma *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) non è palpabile. L'intervento per le lesioni non palpabili (microcalcificazioni, addensamenti ecografici o mammografici) si avvale di metodiche di centratura: filo metallico a uncino, traccia di carbone, ROLL (*radioguided occult lesion localization*, localizzazione radioguidata con macroaggregati di albumina legati a tecnezio radioattivo); la ROLL è attualmente la più attendibile per sensibilità, accuratezza e garanzia di margini liberi da malattia. In alcuni casi l'area

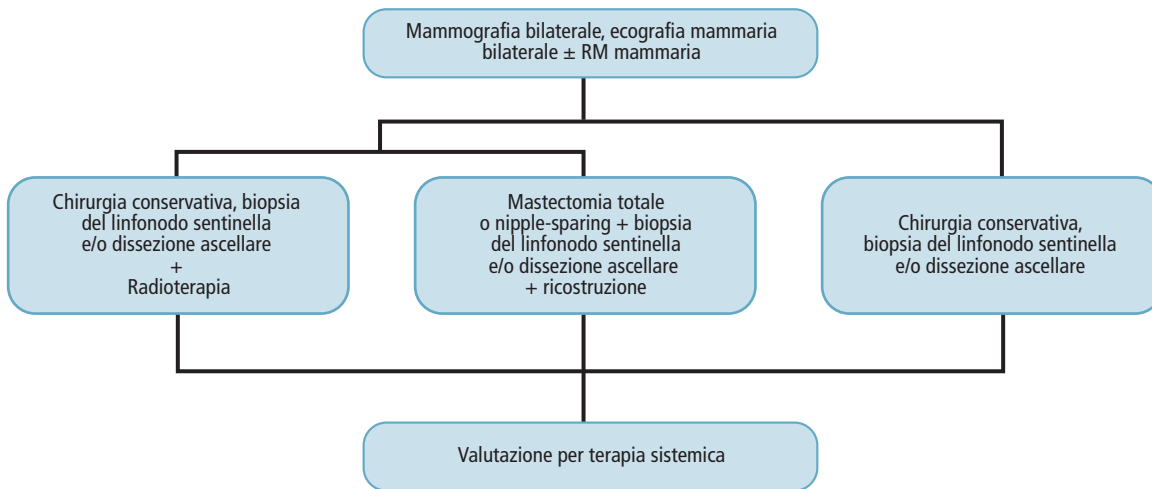


Figura 3.1 Flow-chart per il trattamento locale degli stadi iniziali.

da operare viene indicata sulla cute con un repere (disegno) durante mammografia oppure ecografia mammaria. La mastectomia è riservata ai DCIS estesi oltre un quadrante mammario e alle situazioni nelle quali la quadrantectomia esiti in un risultato cosmetico scarso; può essere effettuata con una tecnica sottocutanea o con una tecnica nipple-sparing, cioè con il risparmio del capezzolo se il tessuto retroareolare è libero da DCIS a un esame istologico intraoperatorio. La ricostruzione mammaria è da garantire sempre. La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata in caso di DCIS; può essere eseguita quando l'estensione o le caratteristiche radiologiche fanno pensare a microinfiltrazione.

Carcinoma lobulare in situ (LCIS), neoplasia intraepiteliale lobulare (LIN). Non è noto se la neoplasia intraepiteliale lobulare (*lobular intraepithelial neoplasia*, LIN) sia una lesione realmente premaligna oppure un marcatore di rischio più alto di successivo carcinoma. La chirurgia è conservativa nella maggior parte dei casi: resezione parziale (radioguidata, principalmente con ROLL quando non vi siano lesioni palpabili) a scopo diagnostico. La

mastectomia è riservata a casi estesi con sospetto di focolai di malattia invasiva, oppure casi particolari di alto rischio personale con evidenza di focolai di LIN alla microbiopsia. La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata. La radioterapia non è indicata se la diagnosi istologica è LIN pura.

Carcinoma microinvasivo (pT1mic). La terapia chirurgica si basa su resezione parziale o quadrantectomia quando l'estensione della malattia sia entro i limiti anatomici di una chirurgia conservativa. L'intervento chirurgico conservativo è seguito da radioterapia; può essere eseguita radioterapia intraoperatoria nell'ambito di studi clinici controllati. Quando il carcinoma microinvasivo non è palpabile, l'intervento è eseguito con una centratura: filo metallico a uncino, traccia di carbone, ROLL (localizzazione radioguidata con macroaggregati di albumina legati a tecnezio radioattivo); la ROLL è la più attendibile per sensibilità, accuratezza e garanzia di margini liberi da malattia. In alcuni casi l'area da operare viene indicata sulla cute con un repere (disegno) durante mammografia oppure ecografia mammaria. La mastectomia è riservata ai carcinomi

estesi oltre un quadrante, alla malattia multicentrica o multifocale ampia e a tutte le situazioni nelle quali la quadrantectomia esiti in un risultato cosmetico scarso. La mastectomia è totale con biopsia del linfonodo sentinella e/o dissezione ascellare (se indicata), ma può essere effettuata con una tecnica nipple-sparing, cioè con il risparmio del capezzolo se il tessuto retroareolare si presenta libero da neoplasia in un esame istologico intraoperatorio. La ricostruzione mammaria è da garantire. La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita in tutti i casi. La tecnica che si preferisce è basata sul tracciante radioattivo legato a nanocolloidi di albumina umana iniettati in prossimità del tumore (sottocute oppure area peritumorale); in alcuni Centri viene utilizzato il colorante blu, accettabile ma meno preciso. In presenza di adenopatie ascellari sospette, di linfonodi ascellari visualizzati in ecografia ed esaminati con agoaspirato positivo per CTM o di linfonodo sentinella positivo per metastasi, si esegue la dissezione linfonodale ascellare totale dei tre livelli di Berg. In caso di presenza, nel linfonodo sentinella, di cellule tumorali isolate (*isolated tumour cells*, ITC) non si esegue la dissezione linfonodale completa, perché la situazione è paragonabile a una negatività del linfonodo sentinella; nel caso di micrometastasi inferiori ai 2 mm si può discutere l'inclusione in uno studio randomizzato che eviti la dissezione ascellare a favore di controlli regolari. In caso di tumore ai quadranti interni o quadrante centrale della mammella si può eseguire, in aggiunta alla biopsia del linfonodo sentinella ascellare, la biopsia del linfonodo sentinella nella catena mammaria interna, iniettando il tracciante in sede profonda peritumorale.

Carcinoma infiltrante operabile (Figura 3.2). La terapia si basa su resezione parziale o quadrantectomia quando l'estensione della malattia, anche se multifocale, sia entro i limiti anatomici di una

chirurgia conservativa. Il rapporto tra il volume mammario e l'ampiezza dell'intervento deve essere favorevole all'asportazione completa della neoplasia con un risultato cosmetico accettabile. L'intervento chirurgico conservativo è seguito da radioterapia; può essere eseguita radioterapia intraoperatoria nell'ambito di studi clinici controllati.

La mastectomia è riservata a carcinomi estesi oltre un quadrante, multicentrici, multifocali estesi o con sospetto radiologico o ecografico di multicentricità, e a tutte le situazioni nelle quali la quadrantectomia esiti in un risultato cosmetico scarso. Si adotta la tecnica della mastectomia totale con biopsia del linfonodo sentinella e/o dissezione ascellare se necessaria (mastectomia radicale modificata). La ricostruzione mammaria è il completamento della mastectomia, da garantire sempre. La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita in tutti i casi. La tecnica che si preferisce è basata sul tracciante radioattivo legato a microaggregati di albumina umana iniettati in prossimità del tumore (sottocute oppure area peritumorale); in alcuni Centri viene utilizzato il colorante blu, accettabile ma meno preciso. In presenza di adenopatie ascellari sospette, linfonodi ascellari esaminati con agoaspirato positivo per CTM o linfonodo sentinella positivo per metastasi, si esegue la dissezione ascellare totale dei tre livelli di Berg. In caso di presenza nel linfonodo sentinella di ITC non si esegue la dissezione linfonodale ascellare completa, perché la situazione è paragonabile a una negatività del linfonodo sentinella; nel caso di micrometastasi inferiori ai 2 mm si può discutere l'inclusione della paziente in uno studio randomizzato che eviti la dissezione ascellare a favore di controlli regolari. In caso di tumore ai quadranti interni o quadrante centrale della mammella si può eseguire, in aggiunta alla biopsia del linfonodo sentinella ascellare, la biopsia del linfonodo sentinella nella catena mammaria interna, iniettando il tracciante in sede profonda peritumorale.

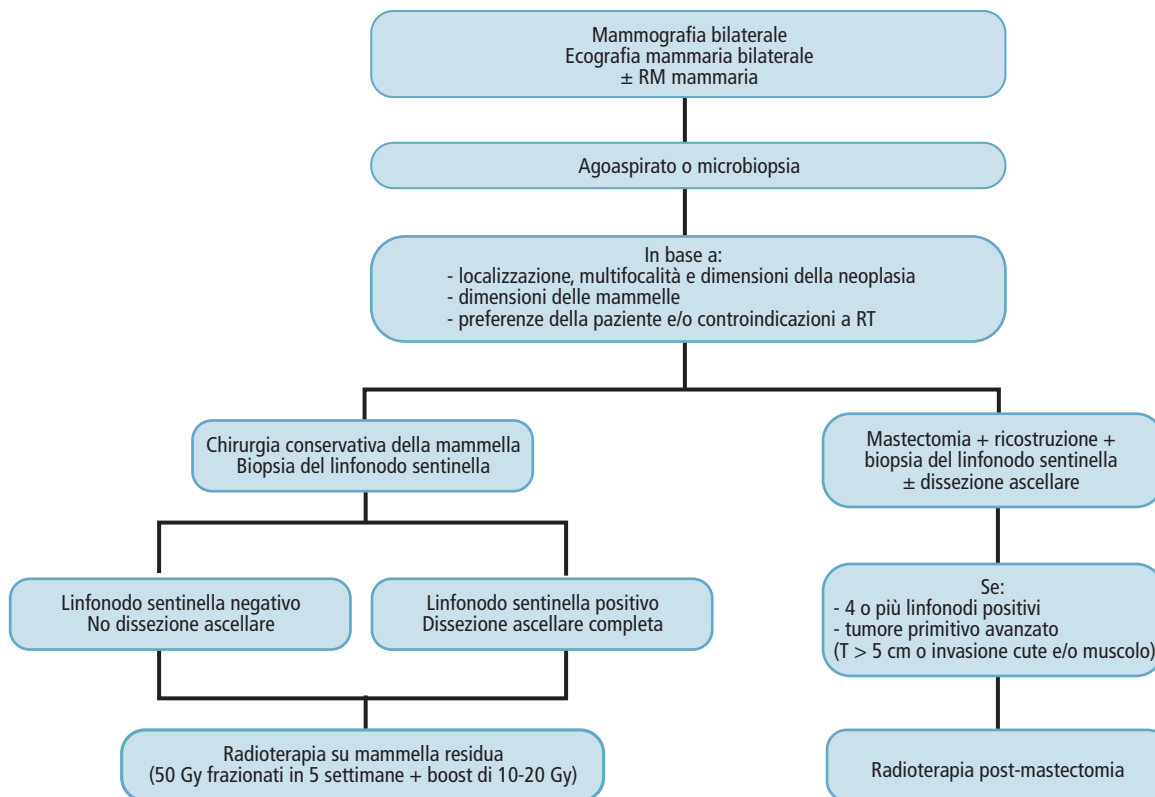


Figura 3.2 Flow-chart per il trattamento del carcinoma infiltrante operabile.

3.4. Trattamento sistemico degli stadi iniziali

Carcinoma duttale in situ (DCIS). Uno studio randomizzato ha dimostrato che dopo trattamento chirurgico conservativo il trattamento combinato di radioterapia e tamoxifene è superiore all'una o all'altra delle terapie applicate singolarmente, in termini di sopravvivenza libera da malattia. Non sono state rilevate però differenze in termini di sopravvivenza globale. L'impiego di tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi ed è proponibile per quelle a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo (valutandone il bilancio tra benefici attesi e potenziali rischi di effetti collaterali).

Carcinoma lobulare in situ (LCIS). Il trattamento può essere il solo controllo nel tempo, oppure si può attuare una "chemioprevenzione" dopo discussione con la paziente. Questo principalmente sulla base di due studi clinici (NSABP-P1 e STAR) che segnalano come 5 anni di tamoxifene abbiano determinato una riduzione significativa del rischio di sviluppare un tumore della mammella invasivo pari al 56% nelle donne con LCIS (NSABP); lo studio STAR ha inoltre indicato che nelle donne in postmenopausa raloxifene dimostra un'efficacia sovrapponibile a quella di tamoxifene nel ridurre il rischio di tumori invasivi nelle donne con LCIS.

Carcinoma invasivo. Per impostare un trattamento sistemico postoperatorio (terapia adiuvante)

adeguato per il tumore della mammella invasivo è necessario prendere in considerazione numerosi fattori prognostici e predittivi e un'adeguata discussione con la paziente sulle finalità del trattamento e sulle preferenze della paziente stessa. È necessario fare un'attenta valutazione dei parametri biologici, ma altrettanto anche un'attenta valutazione del rischio di ripresa della malattia, dei benefici attesi dal trattamento, degli effetti collaterali e delle comorbilità. Per la definizione del rischio ci si basa ancora sui fattori prognostici "standard" e anche su strumenti validati basati su modelli computerizzati e disponibili online quale (es. "adjuvant! Online"), che possono aiutare nella definizione del rischio del singolo paziente. Risultati recenti provenienti dai profili genetici indicano che il tumore della mammella è una malattia eterogenea con almeno quattro distinti sottogruppi molecolari, ognuno con distinti profili di prognosi e risposta ai trattamenti. Nella pratica clinica, per ora questi gruppi sono surrogati con la valutazione

di alcuni marcatori biologici all'immunoistochimica (ER, PgR, HER2). La *Figura 3.3* delinea il trattamento, rispettivamente, nei tumori con recettori ormonali negativi (< 10% di cellule positive all'immunoistochimica) e in quelli positivi ($\geq 10\%$ di cellule positive all'immunoistochimica). Un'ulteriore suddivisione viene fatta in base alla sovraespressione e/o amplificazione dell'HER2.

Chemioterapia. La chemioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di ripresa e morte nelle pazienti con tumore della mammella operabile indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale, dallo stato recettoriale e dallo stato menopausale, anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa della malattia e diminuisce con l'aumentare dell'età. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico, anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale. La

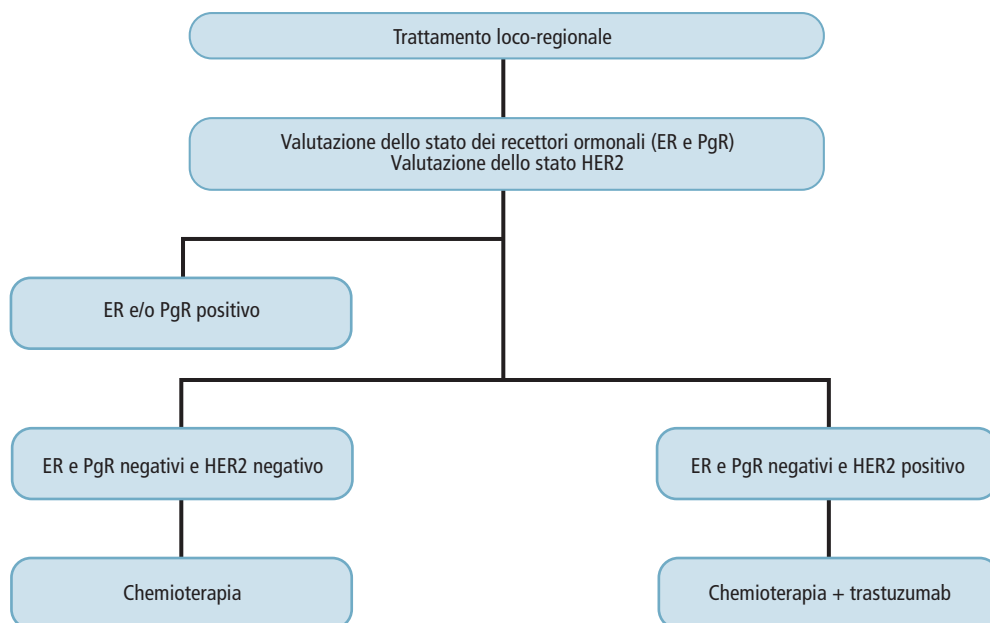


Figura 3.3 Flow-chart per il trattamento dei tumori con recettori ormonali negativi.

durata di 6-8 cicli di terapia è considerata lo standard. Al momento attuale una chemioterapia “dose-dense” non trova indicazione al di fuori di studi clinici, anche se analisi per sottogruppi sembrano indicare una maggiore efficacia della terapia “dose-dense” nelle pazienti con recettori ormonali negativi e nelle pazienti HER2 positive. I regimi contenenti antracicline con due farmaci (AC o EC) non sono superiori al regime ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile (CMF). Al contrario, i regimi a tre farmaci sono superiori al CMF, anche se il beneficio assoluto è correlato al rischio di ripresa della malattia, ovvero aumenta con l'aumentare del rischio di ricaduta. I regimi contenenti antracicline più frequentemente utilizzati sono:

- A o E → CMF (adriamicina 75 mg/m² o epirubicina 100 mg/m² ev ogni 21 giorni per 4 cicli → ciclofosfamide 600 mg/m² ev; metotrexato 40 mg/m² ev; fluorouracile 600 mg/m² ev ogni 21 giorni per 8 cicli) oppure CMF classico x 4;
- CAF (ciclofosfamide 100 mg/m²/die per os giorni 1-14; adriamicina 30 mg/m² ev giorni 1, 8; fluorouracile 600 mg/m² ev giorni 1, 8 ogni 28 giorni) per 6 cicli;
- CEF (ciclofosfamide 75 mg/m²/die per os giorni 1-14; epirubicina 60 mg/m² giorni 1, 8; fluorouracile 500 mg/m² ev giorni 1, 8 ogni 28 giorni) per 6 cicli;
- FEC (fluorouracile 500-600 mg/m²; epirubicina 90-100 mg/m²; ciclofosfamide 500-600 mg/m² ogni 21 giorni) per 6 cicli.

Diversi studi randomizzati (al momento almeno 21) hanno valutato il ruolo dei taxani (paclitaxel e docetaxel) in sequenza o in combinazione con le antracicline in confronto con regimi non contenenti taxani. Sono state trattate circa 36.000 donne ed eseguite almeno tre metanalisi, che suggeriscono un vantaggio dei regimi contenenti taxani, indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale, dall'espressione dei recettori ormonali

e dallo stato dell'HER2. È difficile trarre da questi studi conclusioni definitive, ma si può tentare di dare alcuni suggerimenti: i regimi sequenziali sono efficaci quanto i regimi concomitanti, anche se probabilmente sono più maneggevoli da somministrare, non richiedendo in genere importanti terapie di supporto. Nei regimi sequenziali il miglior modo di somministrare paclitaxel è la schedula settimanale (80-100 mg/m²), mentre docetaxel (100 mg/m²) andrebbe somministrato ogni tre settimane. Incrementare le dosi di taxani e/o antracicline oltre lo standard non ha portato benefici. La durata del trattamento deve essere di almeno 6 cicli sia nei regimi sequenziali sia nei concomitanti. Quattro cicli sono da ritenere subottimali. Basandosi su queste considerazioni, la scelta del regime contenente taxani va valutata all'interno dei 21 studi a disposizione, cercando di utilizzare al meglio i criteri di inclusione per la scelta del singolo regime per il singolo paziente. Di seguito sono indicati tre schemi a titolo puramente indicativo:

- A/E C (adriamicina 60 mg/m²/epirubicina 90 mg/m²; ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 giorni) per 4 cicli seguiti da taxolo 80 mg/m² ogni 7 giorni per 12 settimane consecutive;
- TAC (taxotere 75 mg/m²; adriamicina 50 mg/m²; ciclofosfamide 500 mg/m² ogni 21 giorni) per 6 cicli con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile > 20%);
- FEC (fluorouracile 600 mg/m²; epirubicina 90-100 mg/m²; ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 giorni) per 3 cicli seguiti da taxotere 100 mg/m² ogni 21 giorni per 3 cicli.

Terapie biologiche. Trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2. L'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia adiuvante

nelle pazienti HER2 positive (IHC 3+ o FISH/CISH amplificati) determina un sicuro beneficio in termini di rischio di recidiva e in alcuni studi di morte. Questi risultati provengono da oltre 13.000 pazienti trattate all'interno di studi clinici randomizzati. È abbastanza probabile che il miglior modo di somministrare trastuzumab sia in contemporaneità, parziale o totale, con la chemioterapia, che la durata standard sia per ora 1 anno e che la somministrazione settimanale o trisettimanale fornisca lo stesso risultato. Tuttavia, allo stato attuale non è però ancora possibile definire la migliore modalità di somministrazione del farmaco (con o senza un regime contenente antracicline) e la durata ottimale (uno o due anni oppure una durata inferiore). Per quanto riguarda la cardiotossicità, bisogna sicuramente attendere un più lungo follow-up di questi studi per valutare il grado di reversibilità ed è necessario un adeguato monitoraggio prima, durante e dopo la terapia con trastuzumab.

Ormonoterapia. Indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo o meno della chemioterapia. Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi. La definizione di recettori ormonali negativi è da intendersi < 10% all'immunohistochimica. Tuttavia, le pazienti con recettori ormonali tra 1% e 9%, per quanto abbiano scarsa possibilità di rispondere all'ormonoterapia, potrebbero comunque parzialmente beneficiarne e la sua attuazione va sempre presa in considerazione. Tamoxifene rappresenta ancora il trattamento standard per le donne in premenopausa, mentre per quelle in postmenopausa deve, nel caso se ne ritenga opportuno l'impiego, essere necessariamente integrato con l'uso degli inibitori dell'aromatasi. Dose: 20 mg al giorno. Durata del trattamento: 5 anni, nelle donne in premenopausa; 2-3 anni in

quelle in postmenopausa. La somministrazione di tamoxifene per più di 5 anni è da ritenersi non standard. Nelle donne in premenopausa può essere indicata l'associazione con analogo del LHRH (*lutetizing hormone-releasing hormone*). Tamoxifene, se indicato in combinazione alla chemioterapia, va iniziato al termine di quest'ultima. Tamoxifene viene metabolizzato dal sistema enzimatico citocromo P450 con liberazione dei metaboliti attivi. Studi di farmacogenomica hanno evidenziato che il polimorfismo del gene CYP2D6 alterando il metabolismo del farmaco si assocerebbe a una sua ridotta efficacia. I dati non sono ancora conclusivi e sono necessari ulteriori studi prima che i test possano essere utilizzati per la scelta della terapia ormonale. In ogni caso, gli antidepressivi SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), impiegati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono tamoxifene, possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6, pertanto non dovrebbero essere utilizzati in queste pazienti. Unica eccezione sembrerebbe essere la venlafaxina. Gli inibitori dell'aromatasi sono i farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa da soli per 5 anni o in sequenza a tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti che hanno completato i 5 anni di terapia con tamoxifene per altri 5 anni, soprattutto se a elevato rischio di ripresa. Tuttavia, quest'ultimo gruppo di pazienti è ormai in esaurimento, perché, salvo rarissime eccezioni, l'impiego di tamoxifene per 5 anni non è più indicato nelle donne in postmenopausa. Ove non vi siano controindicazioni elettive, la scelta di un inibitore per 5 anni, al di fuori di studi clinici, è da ritenersi il trattamento di scelta. Le sequenze (inibitore seguito da tamoxifene, o tamoxifene seguito da inibitore) sono da riservare a studi clinici, o a situazioni cliniche particolari. Il valore del recettore per il progesterone non modifica sostan-

zialmente la scelta, mentre una positività dell'HER2 segnala una generale bassa endocrino-responsività, più vera in particolare per tamoxifene. Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artro-mialgie, osteoporosi e rischio di fratture. La comparsa di artralgie è stata riportata come la causa più frequente di sospensione del trattamento. Per la prevenzione dell'osteoporosi e di eventuali fratture da inibitori dell'aromatasi sono state stilate delle raccomandazioni che tengono in considerazione il T-score basale e altri fattori di rischio. Una recente metanalisi dei 6 studi più ampi di ormonoterapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi ha evidenziato un'aumentata incidenza di ipercolesterolemia con gli inibitori dell'aromatasi rispetto a tamoxifene e un aumento degli eventi cardiovascolari, ma con una differenza non statisticamente significativa. Non si sono invece evidenziate differenze quando gli inibitori venivano confrontati con il placebo, verosimilmente per un effetto positivo di tamoxifene sui lipidi. Per le donne in premenopausa che sviluppano amenorrea o con la chemioterapia o con tamoxifene gli inibitori dell'aromatasi possono determinare una ripresa del ciclo mestruale anche dopo molti mesi di amenorrea. Pertanto, il loro impiego da soli è sconsigliato nelle donne di età < 40 anni, mentre in quelle di età > 40 anni se si decide di iniziare un inibitore dell'aromatasi è necessario effettuare un monitoraggio seriato dei livelli di estradiolo e gonadotropine almeno ogni due mesi, allertando la paziente del rischio di un'ovulazione. Analoghi del LHRH o misure locali (solo in casi particolari: ovariectomia chirurgica o radioterapica). Durata del trattamento con analoghi del LHRH: almeno 2-3 anni; nelle pazienti ad alto rischio si può valutare di continuare la terapia con analogo del LHRH per complessivi 5 anni. L'impiego del LHRH da solo non sembra dare buoni

risultati e va utilizzato in casi selezionati. L'associazione di tamoxifene e analogo del LHRH sembra preferibile, sia per i dati di efficacia disponibili nella malattia metastatica, sia per la riduzione degli effetti di tamoxifene sulle ovaie. I risultati di alcuni studi randomizzati indicano che l'ablazione ovarica associata a tamoxifene, nelle pazienti endocrino-responsive in premenopausa, potrebbe essere equivalente alla chemioterapia prevalentemente con il regime CMF (un solo studio ha utilizzato un regime contenente antracicline). Tuttavia, mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia + ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. La scelta della sola endocrinoterapia o della chemioterapia associata all'endocrinoterapia va effettuata tenendo conto di quanto già esplicitato nel paragrafo della chemioterapia. La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia. Tuttavia, altri studi segnalano un possibile vantaggio nelle donne con età < 40 anni o in quelle che non vanno in amenorrea. Recentemente sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio austriaco (ABCSG-12) in cui donne in premenopausa con tumori ormonoresponsivi in stadi I-II sono state randomizzate a ricevere goserelin e tamoxifene o goserelin e anastrozolo per 3 anni ± acido zoledronico ogni 6 mesi in entrambi i bracci. A un follow-up di 60 mesi non si sono evidenziate differenze tra i due bracci di ormonoterapia (lo studio non aveva però il potere statistico sufficiente a evidenziare differenze), mentre l'aggiunta dell'acido zoledronico ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza libera da ripresa senza comparsa di effetti collaterali importanti. Questi risultati necessitano di essere confermati da altri studi randomizzati e a un follow-up più lungo e non modificano l'attuale pratica clinica che non prevede in

premenopausa né l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi né quello dell'acido zoledronico.

3.5. Terapia sistemica primaria e trattamento della malattia localmente avanzata

L'uso della chemioterapia preoperatoria nei tumori operabili può essere consigliato nelle pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili d'emblée a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia (Figura 3.4).

La percentuale di risposte cliniche risulta pari al 60-90%, con una percentuale di risposte cliniche complete oscillante tra il 6% e il 65%, e la possibilità di effettuare un intervento conservativo nei casi candidati alla mastectomia è pari al 20-30%. La percentuale di risposte patologiche complete, che sembrerebbe correlarsi a un miglioramento della sopravvivenza, oscilla tra il 10% e il 30%. È stata pubblicata una metanalisi di 9 studi randomizzati e pubblicati su riviste internazionali che hanno con-

frontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci. Sono stati anche inclusi studi in cui una terapia neoadiuvante era seguita dopo l'intervento chirurgico da una terapia adiuvante con lo stesso regime. Il rischio delle recidive loco-regionali (22%) è stato significativamente più elevato con il trattamento neoadiuvante, anche se questo aumento si è osservato soprattutto negli studi in cui la radioterapia era utilizzata come unica terapia locale ed è compatibile con la bassa percentuale di pCR ottenuta indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata estremamente variabile tra i diversi studi, anche se in cinque era significativamente più elevata nel braccio della chemioterapia primaria. A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto, anche se la percentuale di risposte patologiche complete più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani. Una metanalisi basata sui dati della letteratura ha incluso 7 studi randomizzati che hanno confrontato regimi

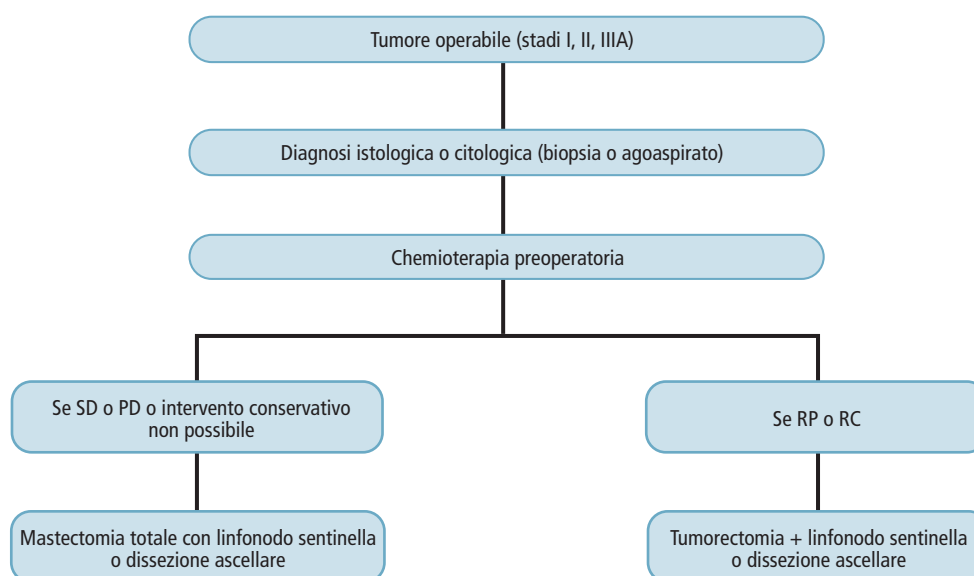


Figura 3.4 Flow-chart per il trattamento della malattia localmente avanzata.

contenenti antracicline con regimi contenenti antracicline e taxani in associazione o in sequenza. L'aggiunta dei taxani ha aumentato la percentuale di pCR e di interventi conservativi. La durata ottimale della chemioterapia primaria non è nota, ma almeno 6 cicli di terapia sono in genere necessari per raggiungere il massimo della risposta. Nelle pazienti con tumori che presentano un'aumentata espressione di HER2, la somministrazione contemporanea di trastuzumab alla chemioterapia contenente antracicline e taxani determina percentuali di risposte patologiche complete nell'ordine del 40-60%, e sono da ritenersi lo standard terapeutico attuale. Va attuata un'attenta valutazione della funzione cardiaca. L'ormonoterapia primaria è stata valutata nelle pazienti in postmenopausa con tumori ormonoresponsivi e non suscettibili di interventi conservativi. Gli inibitori dell'aromatasi hanno una maggiore percentuale di risposte obiettive e di interventi conservativi rispetto a tamoxifene. Tuttavia, la percentuale di risposte complete patologiche rimane molto bassa e, a parte casi particolari, non è da considerarsi uno standard terapeutico. Mancano studi sulla durata dell'ormonoterapia, ma è probabile che una volta iniziata vada continuata per un lungo periodo (almeno 6 mesi). Il posizionamento di un marcatore radio-opaco nella sede del tumore durante chemioterapia neoadiuvante per le pazienti candidate a chirurgia conservativa è associato a un miglior controllo locale e dovrebbe essere parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico di queste pazienti. I successivi trattamenti radioterapico e ormonale sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante. Il trattamento ormonale e il trattamento con trastuzumab devono essere effettuati sulla base dei fattori biologici valutati sulla biopsia iniziale, poiché tali fattori possono variare dopo chemioterapia neoadiuvante. Anche la radioterapia deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche iniziali del tumore.

3.6. Trattamento della malattia metastatica

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata. Dopo aver documentato una ripresa della malattia è opportuno eseguire una ristadiatura, che va effettuata con esame obiettivo, esami ematobiochimici, Rx del torace, ecografia dell'addome, scintigrafia ossea, se necessario TC del torace o TC o RM dell'addome e se possibile una biopsia di una delle lesioni per la caratterizzazione biologica, soprattutto se non disponibile sul tumore primitivo. Una PET/TC può essere utilizzata anche se al momento i dati sono ancora limitati. In base alle caratteristiche cliniche della malattia le pazienti vengono suddivise come pazienti con malattia indolente o come pazienti con malattia aggressiva. Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento ai seguenti parametri:

- malattia indolente: lunga sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS), precedente risposta a ormonoterapia, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, numero limitato di lesioni metastatiche;
- malattia aggressiva: breve DFS, no risposta a ormonoterapia, età < 35 anni, metastasi viscerali, presenza di numerose lesioni, malattia fortemente sintomatica.

La scelta della terapia sistemica verrà effettuata tenendo conto di queste caratteristiche, dei due fattori predittivi validati e cioè lo stato recettoriale ormonale e l'aumentata espressione di HER2 e delle preferenze della paziente. È importante ricordare che il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo con poche pazienti lungo-sopravvivenenti (2-3%), quindi gli obiettivi sono il prolungamento della sopravvivenza e il

miglioramento dei sintomi, che devono però essere bilanciati con il mantenimento di un'adeguata qualità di vita e con una tossicità accettabile. Le *Figure 3.5* e *3.6* indicano il possibile atteggiamento in pre- e postmenopausa, ove vi sia l'indicazione a un'ormonoterapia di prima linea.

Chemioterapia. Quando vi è l'indicazione alla chemioterapia (malattia non più ormonoresponsiva, malattia con recettori ormonali negativi, malattia aggressiva con metastasi viscerali multiple o "life threatening", pazienti giovani con metastasi viscerali) la scelta può cadere su una polichemioterapia o su una monochemioterapia. La polichemioterapia è più attiva della monochemioterapia, anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in sopravvivenza, che viene influenzata dai trattamenti messi in atto alla progressione. I regimi vanno scelti anche in base al precedente trattamento adiuvante:

- pazienti non pretrattate con antracicline:
 - CAF/FAC, FEC, A/ED (doxorubicina/epirubicina e docetaxel); A/ET (doxorubicina/epirubicina e paclitaxel);

- pazienti pretrattate con antracicline:
 - docetaxel/capecitabina o paclitaxel/gemcitabina (questi ultimi due regimi sono approvati per le pazienti pretrattate con antracicline), CMF;
- pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani:
 - capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, doxorubicine liposomiali.

I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di una malattia aggressiva allorché sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale, mentre una monochemioterapia può rappresentare il trattamento di scelta nella malattia indolente, nelle pazienti anziane (> 70 anni d'età), nelle pazienti con riserva midollare ridotta a causa di metastasi ossee multiple e/o pregressa radioterapia palliativa o nei casi in cui sia necessario limitare gli effetti collaterali (es. comorbidità). La durata ottimale del trattamento chemioterapico non è nota, soprattutto con i "nuovi" agenti chemioterapici, per la comparsa di effetti collaterali. L'obiettivo è otte-

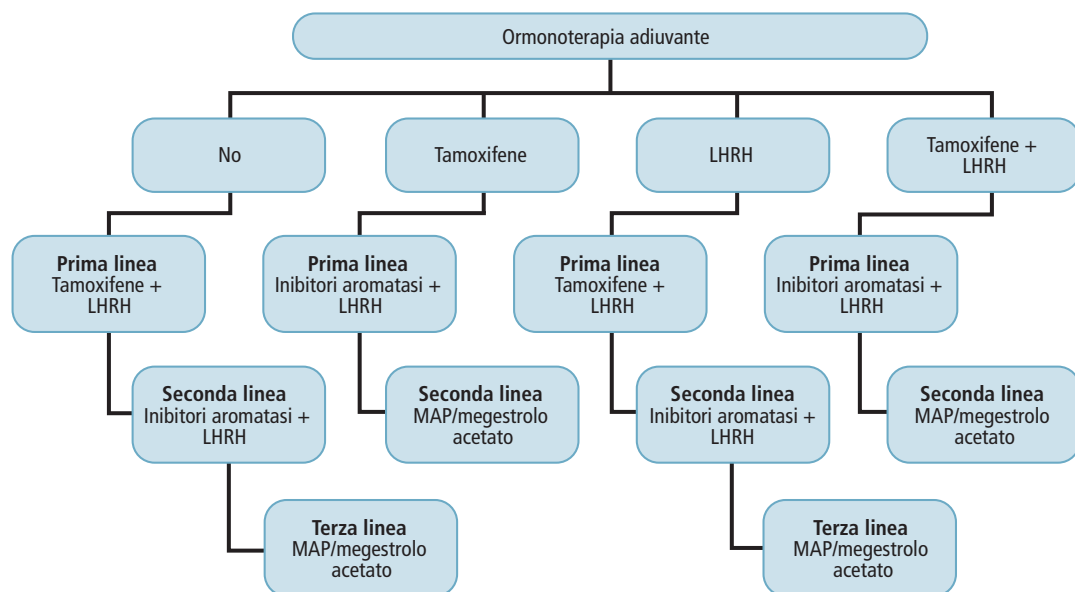


Figura 3.5 Flow-chart di terapia sistemica in paziente in premenopausa.

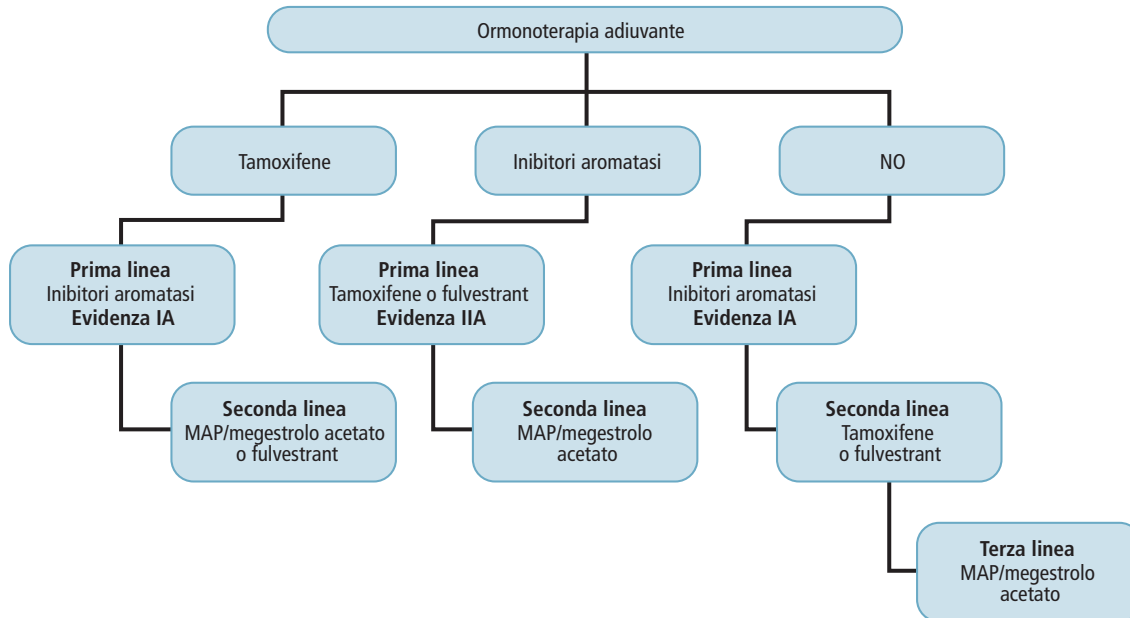


Figura 3.6 Flow-chart di terapia sistemica in paziente in postmenopausa.

nere una risposta il più possibile duratura, mantenendo, però, una qualità di vita accettabile.

Terapie biologiche

Trastuzumab. Sono candidate a terapia con trastuzumab le pazienti con tumore HER2 3+ all'immunostochimica o con amplificazione del gene (positivi con la metodica FISH o CISH); i tumori HER2 2+ devono essere ritestati con la metodica FISH o CISH. Somministrazione settimanale alla dose di 2 mg/kg dopo una dose di carico di 4 mg/kg. Possibile una somministrazione trisettimanale. Efficacia superiore se associato alla chemioterapia. Le combinazioni più utilizzate: paclitaxel settimanale, docetaxel trisettimanale, vinorelbina, capecitabina, derivati del platino. Le associazioni di sali di platino, taxani e trastuzumab non portano aumenti di sopravvivenza. Il trattamento con trastuzumab andrebbe iniziato il più precocemente possibile, ma se non utilizzato come terapia di prima linea dovrebbe comunque essere preso in considerazione come alternativa tera-

peutica nel decorso della malattia. Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è superiore ad anastrozolo da solo. Il trattamento con trastuzumab andrebbe sospeso alla progressione della malattia, ma dati recenti sembrano indicare l'utilità di continuarlo in combinazione con altri agenti chemioterapici almeno in pazienti selezionate in base alla precedente risposta al trattamento. Sono consigliabili il monitoraggio della frazione d'iezione del ventricolo sinistro con MUGA o ecocardiogramma ogni 3 mesi e un controllo TC o RM dell'encefalo in condizioni basali e periodicamente, vista l'elevata incidenza in queste pazienti di metastasi cerebrali.

Lapatinib. È una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosino-chinasica dell'EGFR e dell'HER2. Il farmaco ha il vantaggio della somministrazione orale. È indicato nelle pazienti HER2 positive. È il farmaco di scelta, in combinazione con capecitabina, a progressione dopo trastuzumab. Lapatinib in combinazione con letro-

zolo è superiore a letrozolo da solo. Merita segnalazione il riscontro di ridotta incidenza di metastasi cerebrali nelle pazienti trattate con lapatinib, a riprova che il farmaco può attraversare la barriera emato-encefalica e ridurre quindi il rischio di metastasi cerebrali.

Bevacizumab. Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (*vascular endothelial growth factor*) che inibisce l'angiogenesi dei tumori. In combinazione con paclitaxel o docetaxel si è dimostrato superiore ai due farmaci utilizzati singolarmente, senza però che questo si traducesse in un aumento della sopravvivenza globale. Non vi è un criterio, come per lapatinib o trastuzumab, per selezionare le pazienti da trattare.

3.7. Follow-up

Allo stato attuale non esiste un'evidenza che l'esecuzione di routine di alcuni esami (esame emocromocitometrico e profilo biochimico, Rx del torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica, marcatori tumorali) possa portare a reali benefici nella gestione del tumore della mammella. Tali conclusioni si basano sulle linee guida dell'ASCO, la cui revisione è stata recentemente pubblicata. L'osservazione che alcuni sottogruppi ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico possono essere guariti (pazienti con localizzazioni singole) può spingere verso un follow-up più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase il più precoce possibile. Non vi sono però dati a sostegno di questo atteggiamento. Neppure è noto se l'utilizzo di metodiche diagnostiche più avanzate possa portare a dei benefici (TC, RM, PET/TC). Per le pazienti asintomatiche in trattamento con tamoxifene è consigliabile una semplice visita ginecologica annuale senza alcun esame strumentale. Una valutazione basale della densità ossea con metodica

DEXA è consigliabile per le pazienti in postmenopausa in trattamento con inibitori dell'aromatasi. La *Figura 3.7* dà un'indicazione generale delle tempistiche di follow-up.

3.8. Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

L'Unità Clinica di Senologia, che è unità di tipo funzionale, nel rispetto della multidisciplinarietà e della qualificazione che *in primis* la definiscono, è composta da un gruppo di professionisti ben individuati (cosiddetto "Core Team") accreditati come specialisti nel campo del tumore della mammella in funzione di:

- comprovata esperienza in materia di patologia mammaria;
- numero di casi trattati per anno e tempo dedicato all'assistenza per questa patologia;
- regolare partecipazione a incontri interdisciplinari dedicati alla pianificazione diagnostico-terapeutica dei singoli casi clinici;
- regolare aggiornamento professionale specifico e partecipazione ai programmi di Assicurazione di Qualità.

Professionisti componenti il Core Team

- A. Coordinatore, nominato tra i professionisti componenti il Core Team.
- B. Chirurghi dedicati, con formazione specifica e che effettuino personalmente non meno di 50 nuovi interventi l'anno per tale patologia.
- C. Radiologi con comprovata esperienza nel campo della patologia mammaria, dell'imaging a essa associato e delle procedure ecografiche e stereotassiche di localizzazione e prelievo biptico (numero minimo di mammografie refertate ≥ 1000 /anno).
- D. Medici Nucleari con esperienza di tecniche di LNS, ROLL e PET/TC.
- E. Patologo responsabile con formazione specifica

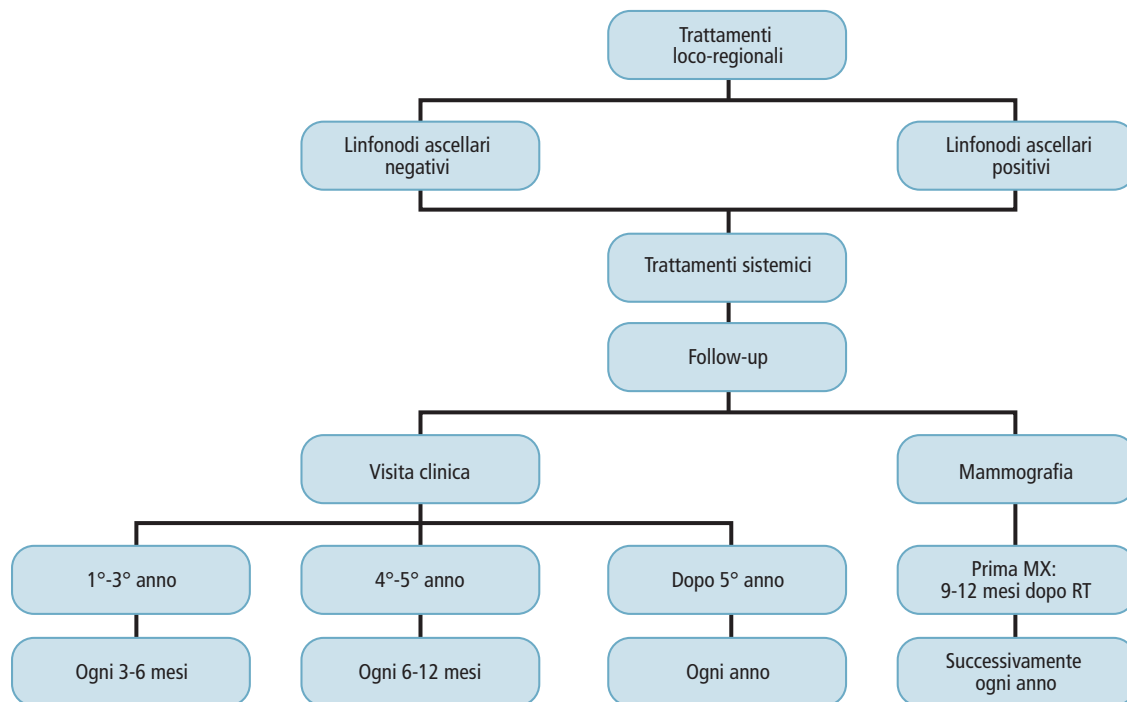


Figura 3.7 Flow-chart delle tempistiche di follow-up.

nella diagnosi istologica e citologica delle lesioni mammarie.

- F. Oncologo Medico con specifica esperienza nel campo dei tumori mammary.
- G. Radioterapista Oncologo con specifica esperienza nel campo dei tumori mammary.
- H. Fisico Medico.
- I. Tecnici di Radiologia dedicati con specifica formazione ed esperienza nel campo della diagnostica strumentale senologica.
- J. Infermiere Professionali dedicate con formazione professionale specifica anche nell'area della comunicazione.
- K. Psicologo con specifica formazione nel campo delle problematiche personali, familiari e sociali riferibili a donne affette da tumore della mammella.
- L. Data Manager responsabile della raccolta e dell'analisi di tutti i dati clinici. Tali dati do-

vanno essere disponibili per le sessioni periodiche di Audit Clinico.

M. Amministrativo per il supporto segretariale. In particolare, per l'accreditamento dei Professionisti di cui ai punti A-J, come specialisti nell'ambito della patologia mammary (così da soddisfare gli standard richiesti ai componenti di un'Unità Clinica di Senologia), verranno seguiti i criteri indicati nel documento a cura della EUSOMA (*European Society of Breast Cancer Specialists*): "Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer".

Professionisti che affiancano il Core Team ma che non ne fanno parte (cosiddetti Consulenti)

- Chirurgo Plastico con specifica esperienza nella chirurgia ricostruttiva del seno.
- Fisiatra con particolare esperienza in tema di linfedema.

- Anestesista con specifica formazione nel settore delle metodologie atte a contrastare il dolore.
- Genetista/Consulente Genetico.
- Chirurgo Ortopedico con esperienza nell'ambito degli interventi sulle metastasi ossee.
- Neurochirurgo.

L'Unità Clinica dovrà produrre percorsi diagnostico-terapeutici scritti per la gestione della malattia in tutti i suoi stadi. Periodicamente tali protocolli dovranno essere ridiscussi e, ove necessario, collegialmente modificati. Il Core Team dovrà avere incontri settimanali multidisciplinari per la discussione di tutti i casi clinici e incontri periodici di Audit Clinico. A tal fine andranno identificati degli indicatori di processo, di risultato e di qualità del servizio.

L'attività di ricerca e l'attività didattica sono parte fondamentale della funzione dell'Unità Clinica e il loro monitoraggio sarà oggetto di analisi nell'ambito delle riunioni di Audit clinico.

Volume critico. All'Unità Clinica di Senologia, per mantenere gli elevati standard che la definiscono e per giustificarne l'impegno economico, dovranno afferire almeno 150 nuovi casi di tumore della mammella ogni anno, di cui l'Unità stessa dovrà gestire diagnosi, terapie e follow-up.

Requisiti tecnologici

- Radiodiagnostica
 - Mammografi digitali con dispositivi dedicati per eseguire approfondimenti diagnostici mirati.
 - Ecografi dedicati con sonde lineari o anulari ad alta frequenza.
 - Apparecchiature per i prelievi biotipici vuoto-assistiti (*vacuum assisted breast biopsy*, VABB).
 - RM con campo magnetico di almeno 1,5 T e gradienti di campo di almeno 20 mT/m.
- Radioterapia
 - Sistemi di immobilizzazione personalizzati.
 - TC-Simulatore.
 - Stazione di contornamento per la definizione dei volumi di interesse e per la fusione di immagini multimodali (TC ± RM ± PET ecc.).
 - Rete di trasferimento immagini tra TC e Sistema di Pianificazione del Trattamento (TPS).
 - Sistema di elaborazione tridimensionale del piano di terapia completo di modulo di pianificazione inversa (IMRT) e di sistemi per la validazione dosimetrica dei trattamenti.
 - Due Acceleratori Lineari dotati di: collimatore multilamellare, dispositivo elettronico per l'acquisizione di immagini digitali del fascio di fotoni e di sistema di verifica e controllo.

Organizzazione dell'Ambulatorio di Prime Visite di donne sintomatiche

- Frequenza: ≥ 1 a settimana (in una Breast Unit il cui volume critico è di 150 nuovi casi/anno il numero di nuove visite attese è pari a 1500/anno o 30/settimana).
- Tempi di attesa: non superiori a 10 giorni lavorativi dal momento della richiesta.
- Presenze: Chirurgo, Radiologo, Tecnico di radiologia, Patologo, Infermiere professionale.
- Obiettivo: Triplo test in un'unica seduta.
- Comunicazione della diagnosi: entro 5 giorni lavorativi.

I tempi di attesa prima dell'intervento chirurgico non dovranno essere superiori a tre settimane.

Requisiti per conseguire una dimensione di eccellenza

Tutti i requisiti elencati sono necessari per riconoscere a una Unità Clinica di Senologia (UCS) la dimensione di eccellenza.

Requisiti relativi alla composizione dell'UCS

- Per i professionisti che costituiscono il Core

Team dell'UCS deve essere documentato il possesso di competenze riconosciute nell'ambito della diagnosi e del trattamento del carcinoma mammario.

È quindi necessario che sia documentabile, complessivamente, per i componenti del Core Team:

- un'attività scientifica, con pubblicazione di almeno 5 lavori su riviste scientifiche con Impact Factor superiore a 1, negli ultimi 5 anni (sia come primo autore sia come co-autore);
- un coinvolgimento, negli ultimi 3 anni, in almeno 10 studi clinici in GCP (*Good Clinical Practice*) in ambito mammario.

Deve essere documentabile per ogni partecipante del Core Team:

- la partecipazione ad almeno due congressi/corsi/convegni regionali/nazionali specifici sul carcinoma mammario/anno;
- la partecipazione ad almeno un congresso/corso/convegno internazionale/anno in oncologia.
- Per tutti i componenti del Core Team deve essere documentata una formazione in modalità di comunicazione.
- I Consulenti del Core Team devono far parte della stessa struttura sanitaria nella quale opera l'UCS alla quale afferiscono.

Requisiti tecnologici/strutturali

Disponibilità di apparecchiature per i prelievi per il VABB e la RM, con campo magnetico di almeno 1,5 T e gradienti di campo di almeno 20 mT/m, per lo studio mammario, nella struttura sanitaria nella quale opera l'UCS.

Presenza, nella struttura ove opera l'UCS, di un Laboratorio di Biologia Molecolare:

- per la valutazione del gene BRCA1-2;
- per studi di ricerca traslazionale nel carcinoma mammario.

Requisiti di attività (volume critico)

La documentata afferenza a ogni UCS di almeno 400 nuovi casi di carcinoma mammario/anno (tutti gli stadi).

Requisiti organizzativi

Presenza, nella stessa struttura nella quale opera l'UCS, di un ambulatorio di counseling genetico per le donne ad alto rischio eredo-familiare di carcinoma mammario, aperto almeno una volta ogni 10-14 giorni con la presenza di un Oncologo Medico, di un Genetista e di uno Psicologo esperto in queste problematiche.

Bibliografia

Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer. Mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Suppl. 1) (abstract 37)

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JE, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAc trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53

Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-47

Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy. Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-85

Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-33

Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92

Coombs RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70

Cuppone F, Bria E, Carlini P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008; 113: 238-46

De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 44-53

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000

Fisher ER, Redmond C, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65 (Suppl. 9): 2121-8

Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD, et al. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 2009; 18 (Suppl. 1): S11 (abstract S25)

Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl.): 10S (abstract 532)

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91

Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA:17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71

Hadji P, Body JJ, Apro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19: 1407-16

Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analysis of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009; 69: 12

Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 2009; 69: 14

Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Update of the FINHER trial based on 5 year of follow-up. *The Breast* 2009; 18 (Suppl. 1): S10 (abstract S24)

Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008 (abstract 15)

Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-70

- LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711-23
- Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3837-45
- Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1965-71
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-94
- Perez EA, Suman VJ, Davidson N, et al. NCCTG N9831, May 2005 update. Presented at the 45th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 16, 2005
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231-8
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84: 84-101
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New Engl J Med* 2007; 356: 1670-4
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy. Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69
- Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84
- Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5187-93
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel and carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res and Treat* 2006; 100 (Suppl. 1) (abstract 52)
- Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2444-7
- The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
- Venturing M, Del Mastro L, Aitini E, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724-33
- Zannetti R, Gafà L, Pannelli F, et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per le neoplasie della mammella

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Sospetto clinico di carcinoma (tumefazione, retr/ispeccute/cap, Paget ecc.)	Mammografia	Indicata	MX indagine di elezione e preliminare a qualsiasi procedura diagnostico-terapeutica. Da associare a US nel contesto della tripla diagnostica (clin, imaging, prelievo). MX appropriata nella valutazione iniziale di donne con età > 35 anni. In donne di età < 35 anni l'US è l'esame di prima scelta (sempre nel contesto della tripla diagnostica). Per quanto concerne RM e MN, il loro utilizzo è da riservare a definiti e rari casi non risolti dalla tripla diagnostica (cfr documenti SIRM e AIMN)
	Ecografia	Indicata	
	RM	Indagine specialistica	La linfoscintigrafia prevede una diagnosi accertata di neoplasia mammaria. La procedura può essere associata a ROLL nel caso in cui la lesione non sia palpabile La ROLL consente una exeresi della lesione accertata con notevole risparmio del parenchima sano. Nel caso di neoplasia certa si associa alla linfoscintigrafia mammaria
	Linfoscintigrafia	Indagini specialistiche	
Sospetto clinico di carcinoma in portatrice di protesi mammaria	Mammografia	Vedi sospetto clinico di carcinoma	Particolare validità della RM con mdc per valutazione parenchima e protesi
	Ecografia		
	RM		
	MN		
Dolore/tensione generalizzato/a ciclico/a e non	Mammografia	Non indicata in fase iniziale	Valutazione clinica/anamnestica del singolo caso; eventuale associazione a MX
	Ecografia	Non indicata di routine	In assenza di sospetto clinico nessuna evidenza di utilità
Flogosi acuta	Ecografia	Indicata	Utile per valutazione/presenza di eventuali ascessi, drenaggio e follow-up
	Mammografia	Indagine specialistica	Nel sospetto di carcinoma
Secrezione	Mammografia Galattografia	Indicata in particolari circostanze	Nessuna indagine per secrezione innocua (pluriorifisiale bilaterale, lattescente ecc.). Secrezione sospetta esame citologico, MX ed eventuale galattografia. Nessuna evidenza clinica di utilità US
	Ecografia	Non indicata	

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Stadiazione	Mammografia	Indicate	La stadiazione si esegue con MX e US; indicata la RM solo per problemi specifici Scintigrafia ossea, TC, Rx. US epatica solo per metastasi a distanza, comunque decisione multidisciplinare. MX e US in controlli annuali: RM a chiarimento di specifici problemi
	Ecografia		
	Rx del torace		
	Scintigrafia ossea		
	TC		
	RM	Indicata in particolari circostanze (multifocalità e multicentricità)	
	PET/TC	Da valutare (consenso clinico)	Metodica che consente la valutazione delle metastasi a distanza (parametro M) e dell'interessamento linfonodale di malattia (fatta eccezione per le micrometastasi)
Follow-up di carcinoma	Mammografia Ecografia RM	Indicate	
	Scintigrafia ossea	Indicata	Consente di valutare la progressione temporale delle lesioni scheletriche ed eventuale loro variazione in relazione all'impiego di farmaci e/o trattamenti radioterapici mirati
	PET/TC	Indicata	La tecnica trova largo impiego nella valutazione della paziente nel corso di trattamenti chemioterapici (valutazione precoce della risposta al trattamento), nella ricerca di malattia in presenza di rialzo dei marcatori con indagini strumentali negative o dubbie, dopo RT nella diagnosi differenziale fra recidiva e fibrosi e nella caratterizzazione di lesioni evidenziate da altre tecniche

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

4. Neoplasie della prostata

4.1. Incidenza e mortalità

Il carcinoma prostatico (CaP) è il secondo tumore più frequente in Italia, dopo quello del polmone. È inoltre la terza causa di morte per cancro, dopo il polmone e il colon-retto. Le stime elaborate per il 2005 (Fonte: stime MIAMOD, ISS, Roma) evidenziano 44.000 nuovi casi incidenti e 9200 morti, a fronte di 177.500 casi prevalenti. Anche nel nostro Paese i tassi di incidenza risultano in notevole incremento, verosimilmente in relazione all'uso opportunistico del PSA come test di screening. I tassi di incidenza e di mortalità aumentano esponenzialmente con il crescere dell'età come per nessun altro tumore maligno. L'età in effetti rappresenta il principale fattore di rischio. L'incidenza, inoltre, varia in relazione all'area di residenza: sopra la media europea (55 casi per 100.000 abitanti) si ritrovano le regioni del Nord-Est, Nord-Ovest e l'Emilia Romagna; in particolare, per il Nord-Est si registrano tassi d'incidenza ben superiori alla media (circa 70 casi per 100.000). Sotto la media si collocano, a parte qualche eccezione, le regioni del Centro e quelle meridionali, con tassi tra i più bassi al mondo (fino a 16 casi per 100.000 abitanti). A fronte di un'altissima variabilità dell'incidenza, i tassi di mortalità sono alquanto più omogenei, con una mortalità stimata nel nostro Paese di 18 casi per 100.000 abitanti.

4.2. Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- esplorazione rettale;
- dosaggio dell'antigene prostatico (*prostate-specific antigen*, PSA);
- tecniche di immagine (ecografia transrettale, TC, RM);
- agobiopsia prostatica.

La definizione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni adottate in questo documento è in accordo con quanto riportato nelle *Tabelle 4.1 e 4.2*.

Tabella 4.1 Livelli di Evidenza (prova)

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistemiche di studi randomizzati
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi
- IV Prove ottenute da studi di casistiche ("serie di casi") senza gruppo di controllo
- V 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

Tabella 4.2 Forza delle Raccomandazioni

- A L'esecuzione di quella particolare procedura terapeutica o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche 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 La procedura non è raccomandata
- E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

L'esplorazione rettale, da sola, ha una bassa accuratezza diagnostica (II); non è in grado di anticipare la diagnosi (II) né tantomeno possiede un'accuratezza sufficiente a definire l'estensione locale (IV); peraltro la combinazione con il dosaggio del PSA aumenta sensibilmente il valore predittivo positivo di questa manovra (IV). Per queste ragioni è opportuno evitare di porre l'indicazione alla biopsia prostatica solo sulla base dell'esplorazione rettale (E). Il PSA, una glicoproteina prodotta pressoché esclusivamente dalla ghiandola prostatica per evitare la gelificazione del liquido seminale, può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica. In fase diagnostica ha un ruolo importante nel porre l'indicazione alla biopsia prostatica, che rimane a oggi l'unico metodo raccomandabile per arrivare alla diagnosi di CaP (A). Non vi è ancora evidenza di efficacia (in termini di riduzione della mortalità) dello screening mediante dosaggio del PSA di soggetti asintomatici, anche se un recente studio condotto in 8 Paesi europei ha evidenziato una modesta riduzione della mortalità, motivo per cui non esiste, a oggi, l'indicazione a raccomandare su base sistematica tale test, né quale provvedimento sanitario di "popolazione" né come raccomandazione di tipo individuale-opportunistico (E), se non in gruppi

selezionati di soggetti ad alto rischio (es. gli uomini con familiarità positiva per CaP). In ogni caso, gli individui che richiedono di essere sottoposti al test devono essere correttamente informati sui rischi di sotto- e, soprattutto, sopradiagnosi e sull'attuale contraddittorietà dei risultati degli studi disponibili a oggi. Il PSA viene generalmente valutato con riferimento a un valore soglia positivo/negativo calcolato sulla base della distribuzione dei livelli sierici del marcatore nei soggetti asintomatici. Il valore soglia più utilizzato è pari a 4 ng/ml, ma tale valore deve essere considerato puramente di riferimento, poiché è caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo sia negativo, a causa di svariati fattori, tra cui l'età del paziente (il PSA tende ad aumentare nei soggetti anziani) e la sovrapposizione fra soggetti con neoplasia confinata all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/ml. Per migliorare la sensibilità del test esiste la possibilità di misurare il tasso di incremento annuale del PSA (*PSA velocity*), quando ovviamente siano disponibili due o più valori di riferimento, ovvero di impiegare livelli soglia più bassi per gli uomini più giovani (aggiustamento per fascia d'età). Per migliorare invece la specificità del test, oltre al già menzionato aggiustamento del valore soglia per fascia d'età (attraverso la definizione di valori soglia più elevati per i pazienti più anziani), viene fatto comunemente ricorso all'impiego del rapporto PSA libero, ovvero non legato alle proteine plasmatiche, su PSA totale (PSA F/T), che tende a essere più elevato nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna. Dal punto di vista pratico è opportuno attenersi ad alcune indicazioni:

- per il monitoraggio di un singolo individuo, è raccomandabile effettuare i dosaggi sempre nello stesso laboratorio ed è comunque consigliabile ripetere il dosaggio del PSA prima di porre indicazione alla biopsia (A);
- il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale

metodo viene utilizzato e quando il metodo viene eventualmente cambiato (A);

- il dosaggio dovrebbe essere effettuato solo in laboratori che partecipino a programmi di controllo di qualità interlaboratorio (A);
- gli intervalli di riferimento per il rapporto PSA libero/PSA totale dovrebbero sempre tenere conto del metodo utilizzato per il dosaggio del PSA libero (A).

L'ecografia transrettale non è consigliabile per la diagnosi e la stadiazione del CaP (D): è stimabile, infatti, che soltanto il 60% dei tumori è visibile, in relazione alla loro ecogenicità (ipoecogeni), ma tale tecnica risulta indispensabile per effettuare correttamente le biopsie prostatiche, quando indicate (A). Anche TC e RM hanno scarsa utilità ai fini diagnostici (D). La TC non è in grado di distinguere fra la ghiandola prostatica periferica (sede di neoplasia nel 70% dei casi) e la zona transizionale (dalla quale ha spesso origine l'ipertrofia prostatica benigna). Per quanto riguarda la RM, benché a oggi non si possa darne un'indicazione all'utilizzo in fase diagnostica, va sottolineato il crescente interesse derivante dalla possibilità di coniugare uno studio morfologico di RM con una valutazione metabolica (spettroscopia), al fine di ottenere una definizione del metabolismo tumorale (concentrazione relativa di citrato, colina, creatina, poliamine) e della localizzazione del tumore nel contesto della ghiandola periferica, aumentando l'accuratezza nell'identificazione dell'estensione extra-capsulare. Tali approcci, tuttavia, devono essere considerati ancora investigazionali. Come già sottolineato in precedenza, la certezza diagnostica di neoplasia prostatica viene raggiunta solo con la biopsia prostatica. L'indicazione alla biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala della ghiandola all'esplorazione rettale e/o dal rilievo di aree sospette (per lo più sotto forma di nodulo o di placca ipoecogena) all'ecografia transrettale e/o da un'elevazione

dei valori sierici del PSA. La contemporaneità di tali evenienze aumenta la probabilità di riscontrare una neoplasia. L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando la diagnosi porti a un trattamento che migliora la quantità o qualità di vita e quando sia presente una delle seguenti condizioni cliniche:

- PSA totale > 10 ng/ml (A);
- PSA totale > 4,0 ng/ml: per valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml ("zona grigia") l'applicazione del rapporto PSA F/T può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia (B);
- PSA totale tra 2,5 e 4 ng/ml: l'indicazione è debole, ma consigliata nei casi con familiarità per carcinoma prostatico (almeno 1 familiare di primo grado con CaP, età < 60 anni), reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (< 10%) [IIA];
- reperto rettale anormale (IIIA).

Dal punto di vista pratico è opportuno attenersi ad alcune indicazioni:

- per la biopsia transrettale dovrebbe sempre essere utilizzata la profilassi antibiotica (con chinolonici), che va iniziata 12 ore prima della procedura e proseguita per 2 o 3 giorni (A);
- la biopsia transrettale dovrebbe essere eseguita in anestesia locale mediante infiltrazione di anestetico (A);
- il numero di biopsie raccomandato varia da 10 a 14 (il numero di biopsie è correlato con il grado di positività di valore predittivo positivo del test) ed è sempre necessario campionare le porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola (B);
- i frustoli agobiottici dovrebbero essere di almeno 10 millimetri di lunghezza (A), in quanto esiste una correlazione tra lunghezza del frustolo agobiottico misurato sul preparato istologico e la *detection rate* (valore predittivo positivo) [IV];
- i frammenti devono essere identificati per lato

e per sede (A) e per ogni inclusione dovrebbero essere effettuate sezioni istologiche a tre diversi livelli con l'allestimento di tre vetrini, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria e conservando quello intermedio per eventuali indagini immunoistochimiche (A);

- nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere segnalata la presenza di neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (*high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, HGPIN), così come di lesioni ghiandolari atipiche, sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (*atypical small acinar proliferation*, ASAP) [A];
- nel referto con la diagnosi di adenocarcinoma devono essere riportati lo score di Gleason (A), la quantità (% rispetto all'intero frustolo) del tessuto neoplastico (A), l'infiltrazione locale come estensione extraprostatica e la presenza di infiltrazione perineurale (C): tali aspetti, infatti, si correlano significativamente con stadio e grado patologico e con la prognosi.

È infine consigliato ripetere la biopsia (con un elevato numero di prelievi, generalmente superiore rispetto alla prima, e comprendendo anche la zona di transizione) nei seguenti casi:

- se la prima biopsia è stata eseguita con un numero insufficiente di prelievi (≤ 6) [B];
- in presenza di lesioni atipiche e sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (ASAP, entro 3 mesi) o di neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPIN) alla prima biopsia (dopo 6-12 mesi) [B];
- per valori di PSA costantemente superiori a 10 ng/ml (B).

4.3. Stadiazione e "risk assessment"

Una corretta stadiazione, cioè una definizione precisa dell'estensione della malattia, rappresenta il punto

di partenza indispensabile per stabilire quale sia la migliore strategia terapeutica, ottenere informazioni riguardo alla prognosi e confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche. La stratificazione dei pazienti attraverso l'impiego di classi di rischio o algoritmi predittivi è fortemente consigliata (A). La determinazione del PSA sierico non presenta sufficiente attendibilità ai fini della stadiazione, anche se esiste una correlazione tra livelli di PSA ed estensione del tumore (III). I livelli di PSA sierico, infatti, sono correlati con il rischio di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di malattia metastatica linfonodale o a distanza. Per quanto riguarda la stadiazione locale del tumore (categoria T), l'esplorazione rettale presenta una bassa sensibilità (III). L'utilizzo della biopsia prostatica, pur avendo valore pressoché esclusivamente diagnostico, può contribuire alla stadiazione. Le biopsie consentono, infatti, di ottenere informazioni utili sull'estensione della neoplasia, seguendo la regola che quanto più elevato è il numero di biopsie positive, o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, tanto più alta è la probabilità di estensione extraprostatica della neoplasia (III).

Per quanto riguarda le tecniche di immagine si può affermare che:

- l'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (*transrectal ultrasound*, TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico è di scarsa utilità (D): non è infatti superiore all'esplorazione rettale nella definizione della malattia organo-confinata, né è raccomandata nella differenziazione tra stadio T2 e T3;
- la TC, non permettendo l'identificazione del profilo capsulare, non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia (D), ma consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale (criterio diagnostico dimensionale: 1 cm asse corto per linfonodi ovali; 0,8 cm

asse corto per linfonodi rotondeggianti), l'eventuale interessamento dei linfonodi regionali e iuxtaregionali (specificità 93-96%) [C];

- la RM, eseguita con bobina endorettale o con tecnica *phased array*, può essere utile nella definizione della categoria T nei pazienti a rischio di estensione extracapsulare o di invasione delle vescicole seminali (B). Se ne sottolinea l'utilità nello staging locale (sequenze T2 pesate e studio dinamico con mdc) dei pazienti a rischio medio-elevato per l'identificazione preoperatoria dell'estensione extracapsulare, ovvero dell'interessamento delle vescicole seminali (informazioni utili alla pianificazione della chirurgia *nerve-sparing*); peraltro, la capacità di identificare l'interessamento dei linfonodi regionali è sovrapponibile alla TC (C);
- la scintigrafia ossea con tecnezio difosfonato rappresenta la metodica diagnostica più accurata per la ricerca delle metastasi scheletriche (A). In considerazione del grado di probabilità di presenza di metastasi già alla diagnosi, andrebbe riservata ai pazienti con livelli di PSA > 10 ng/ml o *Gleason score* 8-10 (pazienti ad alto rischio). Nei pazienti con PSA < 10 ng/ml andrebbe effettuata soltanto in presenza di sintomi o di segni di alterazione del metabolismo osseo (livelli aumentati di fosfatasi alcalina, soprattutto della frazione ossea). Nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, *Gleason score* ≤ 6, neoplasia intracapsulare) può essere evitata (IIIB);
- i dati disponibili a oggi non consentono ancora di inserire la PET/TC, con Colina, nell'algoritmo diagnostico o stadiativo, se non in posizione complementare rispetto alle altre tecniche di indagine (IIIC).

Alla luce della sostanziale inaffidabilità di ciascuna tecnica di immagine quando applicata singolarmente, al fine di ottenere una stadiazione sufficientemente attendibile numerosi ricercatori

hanno analizzato vari parametri mediante analisi statistiche multivariate. Tali variabili sono fondamentalmente rappresentate da: stadio clinico (come desunto dall'ecografia transrettale e/o dalle tecniche di immagine), livello attuale del PSA, score di Gleason bioptico, numero di biopsie positive e percentuale di neoplasia presente in ogni singolo campione bioptico. Ne sono scaturiti schemi di probabilità, o normogrammi, per la predizione della diffusione extraprostatica del tumore. Le tabelle elaborate allo scopo da Partin et al. costituiscono un modello per predire lo stadio patologico, che raggiunge un valore predittivo positivo di poco superiore al 70%. Allo stato attuale delle conoscenze e alla luce delle importanti limitazioni ai fini della stadiazione, delle metodiche di immagine, i normogrammi rappresentano un utile ausilio, consentendo di identificare i pazienti con elevata probabilità di estensione extracapsulare, di invasione delle vescicole seminali e di invasione linfonodale (A) [Figura 4.1].

Classificazione TNM clinica del carcinoma prostatico (UICC2002)

L'estensione e le localizzazioni del tumore vengono indicate secondo la classificazione TNM preceduta dalla lettera c (*clinical*).

Tumore primitivo – T

- **Tx**: il tumore primitivo non può essere definito.
- **T0**: non evidenza del tumore primitivo.
- **T1**: tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini.
 - **T1a**: tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia.
 - **T1b**: tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia.

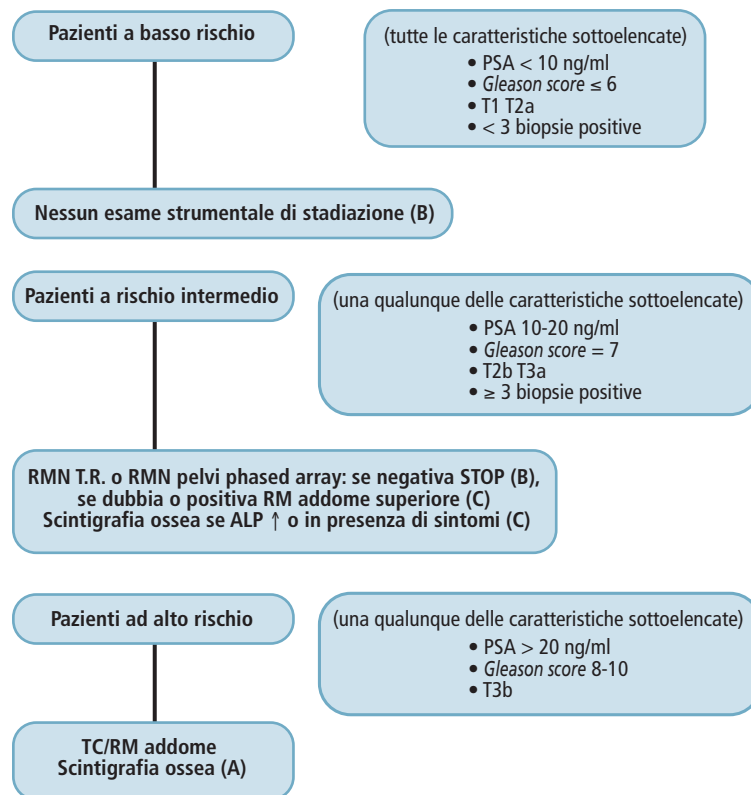


Figura 4.1 Algoritmo stadiativo per classi di rischio.

- **T1c**: tumore diagnosticato mediante agobiopsia (a causa del PSA elevato).
 - **T2**: tumore limitato alla prostata.
 - **T2a**: tumore che interessa la metà o meno di un lobo.
 - **T2b**: tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi.
 - **T2c**: tumore che interessa entrambi i lobi.
 - **T3**: tumore che si estende al di fuori della prostata*.
 - **T3a**: estensione extraprostatica.
 - **T3b**: tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i.
 - **T4**: il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.
- Linfonodi – N**
- **Nx**: i linfonodi regionali non sono stati valutati.
 - **N0**: non metastasi nei linfonodi regionali.
 - **N1**: metastasi in linfonodo/i regionale/i.

Nota: Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificabile come T1c.

* L'invasione dell'apice prostatico non è classificata come T3 ma come T2.

Metastasi a distanza – M

- **Mx**: la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata.
- **M0**: non evidenza clinica di metastasi a distanza.
- **M1**: evidenza clinica di metastasi a distanza.
 - **M1a**: metastasi in linfonodo/i extraregionale/i.
 - **M1b**: metastasi ossee.
 - **M1c**: metastasi in altre sedi, in presenza o meno di metastasi ossee.

4.4. Considerazioni terapeutiche generali

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, ma anche della speranza di vita del paziente e della presenza di situazioni di comorbidità che possono costituire un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Non bisogna tralasciare, infatti, il fatto che una percentuale non trascurabile (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire "con" e non "per" la propria neoplasia prostatica anche in presenza di malattia localmente avanzata o metastatica (III). Nei pazienti con malattia apparentemente confinata alla prostata, l'obiettivo del trattamento è la guarigione, anche se per questi pazienti vale tutt'oggi l'assioma che non tutti i pazienti con malattia localizzata in realtà necessitano di un trattamento curativo e che, per contro, la guarigione è un obiettivo realistico solo per una percentuale limitata di questi pazienti. Questo può giustificare ancora oggi la scelta di una politica di attenta sorveglianza (*watchful waiting*) nei pazienti a basso rischio e con una speranza di vita relativamente breve a causa dell'età o di comorbidità significative (B). Per quanto riguarda tutti gli altri pazienti con malattia apparentemente intraprostatica e pertanto candi-

dabili a terapie loco-regionali con fini di radicalità, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica non può basarsi sui risultati di studi prospettici controllati e che pertanto la scelta delle diverse opzioni terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachiterapia) deve basarsi fundamentalmente sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti), sullo skill professionale dell'equipe dei medici chiamata a erogare il trattamento e sulle *facilities* di tipo tecnico (valutazione indispensabile nel caso di trattamenti come la radioterapia esterna o la brachiterapia) e sulle risorse disponibili. I pazienti con malattia extracapsulare non possono aspirare, se non in proporzione limitata, alla guarigione. Ciò non toglie che in questi pazienti non si debba comunque perseguire un controllo adeguato della malattia a livello locale e che l'impiego di trattamenti multimodali, basati sulla combinazione dei trattamenti locali (di solito radioterapia a fasci esterni) con l'endocrinoterapia, possa comunque ridurre significativamente la recidività della malattia a livello locale e distante e prolungare la sopravvivenza di questi pazienti. Nei pazienti con malattia metastatica la palliazione rimane l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto nei pazienti sintomatici. In questi pazienti esistono attualmente diverse opzioni di terapia ormonale e, in quelli con malattia ormonorefrattaria, di chemioterapia che, unitamente alle varie forme di terapia antalgica, alla terapia radiometabolica e alla terapia con difosfonati, possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita e, talvolta, sulla speranza di vita.

4.5. Terapia della malattia in fase iniziale

Vigile attesa (VA). La VA non può essere proposta in maniera indiscriminata a pazienti con malattia iniziale (E), ma può essere presa in considerazione

nei pazienti con CaP in fase iniziale (neoplasia intraprostata: T1, T2), con aspettativa di vita < 10 anni e caratteristiche di malattia che si associano a un basso rischio di progressione: neoplasia con score di Gleason ≤ 6 e bassi livelli di PSA (≤ 10 ng/ml) [III].

Chirurgia. Con il termine di prostatectomia radicale (RP) s'intende l'intervento chirurgico che prevede l'asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Può essere preceduta da una linfadenectomia pelvica i cui limiti di dissezione sono dati dal margine mediale dell'arteria iliaca esterna lateralmente, dalla parete vescicale medialmente, dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune cranialmente e dalla fossa otturatoria inferiormente. Va sottolineato come a oggi non vi siano elementi sufficienti nello stabilire in quali pazienti la linfadenectomia possa essere evitata (C). In alcuni Centri viene comunque evitata la linfadenectomia nei pazienti N0, che i nomogrammi indicano a rischio molto basso di positività dei linfonodi pelvici. Sono descritte tre modalità di accesso chirurgico alla prostata: retropubica (a cielo aperto o laparoscopica), perineale, transcoccigea. La tecnica retropubica è quella più utilizzata. La prostatectomia radicale è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni (A), mentre nel cT3, e più in generale per le classi di rischio intermedio/alto, deve essere preso in considerazione un trattamento multimodale con radioterapia e terapia endocrina (A). Dal punto di vista pratico è opportuno attenersi ad alcune indicazioni:

- la chirurgia *nerve-sparing* è sconsigliabile nei pazienti con malattia a rischio intermedio/alto o con particolari caratteristiche alla diagnosi (percentuale di malattia presente > 20% per singolo frustolo o > 1/3 sul totale dei frustoli o estensione all'apice della malattia) [D];

- non esistono dati per consigliare la preservazione del collo vescicale in corso di prostatectomia radicale al fine di migliorare la continenza e ridurre il rischio di stenosi (C), mentre è consigliabile preservare la maggior lunghezza possibile del moncone uretrale al fine di conservare la continenza (A);
- può essere presa in considerazione la preservazione dell'apice e delle vescicole seminali per migliorare la continenza precoce, ma esclusivamente nei pazienti a basso rischio (B);
- rispetto alla prostatectomia radicale retropubica le tecniche laparoscopiche e robotiche offrono vantaggi sovrapponibili in termini di risultati funzionali e oncologici a breve termine (negatività dei margini chirurgici) [II].

La prostatectomia radicale è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Il tasso di mortalità perioperatoria è intorno all'1%, mentre la mortalità operatoria è inferiore allo 0,2%. Le complicanze dell'intervento di prostatectomia radicale si possono suddividere in tre gruppi: intraoperatorie, postoperatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico), postoperatorie tardive (oltre i 30 giorni). Globalmente la frequenza di tali complicanze varia dal 7,5% al 18,5%. L'emorragia intraoperatoria si verifica in meno del 10% dei casi e la quantità di sangue perso non supera in media i 500-800 ml. La perforazione della parete rettale viene riportata nello 0,1-0,2% dei casi, mentre le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1% all'1%. Tra le complicanze postoperatorie precoci vanno segnalate quelle tromboemboliche (0,7-2,6%), quelle cardiovascolari di tipo ischemico (0,4-1,4%), le infezioni della ferita (0,9-1,3%), la linforrea e/o il linfocele (0,6-2%). La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6% e il 10% dei casi. Per ciò che riguarda il problema dell'incontinenza urinaria,

l'approccio anatomico sviluppato da Walsh nell'asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza dell'incontinenza urinaria postoperatoria. Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali, l'incidenza dell'incontinenza totale varia dallo 0% al 12,5%. Infine, esiste in letteratura una notevole variabilità dei dati riguardanti il recupero della potenza dopo intervento di prostatectomia radicale. Vengono infatti riportate percentuali variabili dal 10% al 75% dopo

chirurgia *nerve-sparing*. La probabilità di recupero di una funzione erettile soddisfacente è in funzione del tipo di intervento (*nerve-sparing* mono- o bilaterale), dell'età del paziente, della presenza di comorbilità (diabete), dell'eventuale necessità di radioterapia postoperatoria.

Radioterapia a fasci esterni e brachiterapia (Tabella 4.3). Il trattamento radioterapico radicale mediante radioterapia a fasci esterni (*external beam*

Tabella 4.3 Algoritmo radioterapico

TERAPIA RADIANTE DEFINITIVA

Indicazioni	<i>T1, T2a</i> • RT esterna conformazionale (A) • Brachiterapia (per volumi prostatici > 15-20 mg e < 60 mg, no precedente TURP) [A] <i>T2b, T2c, T3, T4</i> • RT esterna conformazionale associata a ormonoterapia nei tumori con score di Gleason > 7 e/o T3/T4 (IA)
Volumi	<i>T1, T2</i> : Prostata + vescichette seminali (A seconda dell'estensione di malattia, dello score di Gleason e del PSA) Esistono diversi normogrammi per la definizione del rischio di invasione delle vescichette e sono egualmente giustificabili più scelte tecniche <i>T3, T4</i> : Prostata + vescichette seminali + pelvi nei pazienti con rischio di metastasi linfonodale > 15%
Dosi	<i>T1, T2 (favorevoli)</i> : ≥ 70 Gy <i>T2 (sfavorevoli), T3, T4</i> : ≥ 74 Gy (per dosi superiori a 76 Gy si consiglia la tecnica IMRT)
Frazionamento	2 Gy/fr

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Indicazioni	<i>pT3a alto rischio</i> (score di Gleason > 7; PSA > 10 ng/ml), <i>pT3b</i> , margini positivi: RT esterna conformazionale (IIB)
Volumi	Loggia prostatica
Dosi	Almeno 66 Gy
Frazionamento	2 Gy/fr

RADIOTERAPIA DI SALVATAGGIO

Indicazioni	<i>PSA dosabile dopo chirurgia radicale</i> <i>PSA in ascesa dopo chirurgia radicale</i> se PSA dt > 12 mesi e/o Gleason patologico ≤ 7 e/o PSA preoperatorio < 10 ng/ml RT esterna (IIIB) • Recidiva a livello della loggia (unica localizzazione alle indagini di immagine) RT esterna (IIIC)
Volumi	Loggia prostatica
Dosi	Almeno 66 Gy (+ sovradosaggio, almeno 4 Gy, su sede di malattia evidente)
Frazionamento	2 Gy/fr

RADIOTERAPIA PALLIATIVA

Indicazioni	<i>Metastasi ossee</i> : RT esterna oppure RT metabolica (eventualmente associata a RT esterna)
Dosi/Frazionamento	30 Gy/10 fr oppure 16 Gy/2 sulle sedi sintomatiche

radiotherapy, RTE) può essere utilizzato in tutti i pazienti affetti da tumore prostatico in stadio da I a III (IIIB). La radioterapia convenzionale consente di ottenere tassi di controllo locale fra l'85% e il 96% nei pazienti in stadio T1b-T2 e fra il 58% e il 65% nei tumori T3. In generale, nei pazienti con neoplasie intracapsulari (T2) i risultati a lungo termine sono sovrapponibili a quelli ottenibili con la chirurgia radicale. È stato dimostrato il vantaggio di alte dosi di radioterapia nella cura del tumore prostatico localizzato, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti. Il raggiungimento di questa *dose escalation* è ottenibile mediante tecniche conformazionali tridimensionali (3D RT) o con modulazione d'intensità (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). La radioterapia conformazionale 3D è attualmente considerata lo standard di riferimento nel trattamento radiante del cancro prostatico localizzato e localmente avanzato (T1-T3). L'IMRT fornisce un'ulteriore possibilità di incrementare la dose totale di irradiazione sul volume bersaglio, riducendo la tossicità locale. A oggi non è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza e ricaduta di malattia mediante l'utilizzo di questa tecnica, ma solo una riduzione degli effetti collaterali acuti. Peraltro l'IMRT permette l'irradiazione dei linfonodi pelvici e della prostata senza aumentare la dose agli organi confinanti. Questa tecnica è pertanto da preferirsi quando il volume di trattamento deve interessare anche le stazioni linfonodali. Al riguardo viene consigliata l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nei pazienti con rischio di compromissione dei linfonodi > 15% (secondo l'algoritmo predittivo di Roach) [C]. La radioterapia radicale del cancro prostatico può causare cistite e proctite acuta, per lo più reversibili; cistite e proctite cronica sono osservate meno frequentemente. L'impiego della radioterapia conformazionale (oggi praticata routinariamente nei

Centri italiani) riduce significativamente il tasso di complicanze, anche nei pazienti trattati con dosi > 70 Gy. Le complicanze tardive compaiono 6 mesi o oltre il termine della radioterapia. La stenosi uretrale si manifesta nell'1,5% dei pazienti trattati con radioterapia 3D conformazionale, ma può raggiungere il 4% nei pazienti precedentemente sottoposti a TURP (*transurethral resection of the prostate*) [III]. La funzione erettile decresce gradualmente negli anni successivi al trattamento radiante: il tasso di impotenza varia dal 15% a 20 mesi al 47% a 60 mesi. La brachiterapia (BT) con impianto permanente offre risultati clinici confrontabili con altri tipi di trattamento loco-regionale per le forme a basso rischio (IVA). I pazienti con sintomi ostruttivi [*international prostate symptom score* (IPSS) > 15, flusso massimo < 15 ml/s], con prostata voluminosa (> 55 cc) o con esiti di TURP non sono candidati ideali per la BT (IVD). Gli isotopi attualmente impiegati per l'impianto permanente sono I125 e Pd103 e la dose raccomandata è rispettivamente di 145 e 125 Gy. Non vi sono attualmente indicazioni per l'impiego preferenziale di uno dei due isotopi e del loro assemblaggio (strand o semi liberi) [II].

Trattamenti multimodali. Sono riservati di solito ai pazienti con neoplasie T3/T4 candidati a radioterapia esterna e ai pazienti pN1 dopo chirurgia radicale.

Dai risultati degli studi controllati possono essere tratte le seguenti indicazioni:

- è ragionevole considerare un trattamento adiuvante con analoghi del LHRH (vedi oltre), della durata superiore ai 2 anni, nei pazienti con neoplasie T3-T4 e comunque a prognosi più sfavorevole candidati a RT definitiva (IIA);
- il trattamento adiuvante con antiandrogeni puri (in particolare con bicalutamide 150, vedi oltre) può essere una valida opzione terapeutica

nelle neoplasie extracapsulari (T3-T4) dopo radioterapia definitiva, nei pazienti che desiderino evitare gli effetti collaterali associati alla castrazione farmacologica (IIB);

- è legittimo considerare il trattamento adiuvante con castrazione farmacologica (vedi sotto) in tutti i pazienti con linfonodi positivi dopo prostatectomia radicale (IIA);
- l'impiego di una terapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale è sconsigliabile (IE);
- prima della radioterapia definitiva può essere proposto, specie nei pazienti cT2-T3 con grosso volume, un trattamento ormonale neoadiuvante (IIB);
- l'irradiazione della loggia prostatica a scopo adiuvante è raccomandata nei pazienti con stadio patologico pT3N0M0 o con margini positivi dopo chirurgia (IIB).

4.6. Trattamento della recidiva dopo terapia primaria

La scelta dell'ulteriore trattamento a progressione di malattia dipende da svariati fattori: il tipo di trattamento precedentemente adottato, la sede della recidiva, la presenza di patologie concomitanti e, non ultimo, il personale punto di vista del paziente condizionano, infatti, la successiva strategia terapeutica.

Recidiva locale di malattia. I pazienti che mostrano esclusivamente una ricaduta a livello locale dopo chirurgia radicale (RP) possono beneficiare di un trattamento radioterapico sulla loggia prostatica (IIB). In questi casi è peraltro consigliabile offrire la radioterapia "di salvataggio" (SRT) per valori di PSA ≤ 1 ng/ml (B). I pazienti con ricaduta locale dopo radioterapia, invece, sono in genere avviati a un trattamento ormonoterapico sistemico, considerando che solo nel 10% di tali

pazienti è ipotizzabile una progressione solamente a livello locale: peraltro non è provato un vantaggio di tale approccio in termini di sopravvivenza. Anche se i risultati sono ancora limitati, è possibile avviare pazienti selezionati a prostatectomia radicale o brachiterapia di salvataggio ovvero ad altre metodiche come il trattamento con HI-FU (IIIC). Va infine sottolineata la crescente importanza della PET/TC con Colina nella ristadiatione dei pazienti con sospetta recidiva locale di malattia dopo terapia primaria, purché i valori di PSA siano ≥ 1 ng/ml (IIIC). Valori inferiori possono infatti essere causa di falsi negativi.

Recidiva solo biochimica. Un problema sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che presentano esclusivamente una progressione biochimica dopo terapia loco-regionale. Per definire la recidiva biochimica dopo chirurgia è consigliabile utilizzare un valore di PSA $> 0,4$ ng/ml, in incremento (A). Dopo radioterapia definitiva, si raccomanda di seguire nel tempo i pazienti per valutare adeguatamente la cinetica del PSA, che può essere considerato come unico parametro per definire il fallimento del trattamento radioterapico stesso (A). È infatti necessario escludere che l'innalzamento del PSA sia temporaneo e causato da quelle fluttuazioni (PSA bunching) che si riscontrano in almeno il 30% dei pazienti. Per definire una progressione di malattia dopo radioterapia definitiva si raccomanda di utilizzare i nuovi criteri ASTRO, secondo i quali la recidiva viene definita da valori di PSA > 2 ng/ml sopra il nadir (A). Dopo la diagnosi di recidiva biochimica, alcuni parametri sono orientativi circa la possibile sede di ricaduta (locale *vs* sistemica): i più importanti sono il tempo intercorso tra la risalita del PSA e il trattamento loco-regionale, la PSA velocity e/o il PSA doubling time, lo stadio istopatologico e il *Gleason score* alla diagnosi. Questi pazienti non necessitano obbligatoriamente di un tratta-

mento immediato, anche perché non esistono ancora studi prospettici randomizzati che dimostrino con sicurezza che il trattamento immediato sia in grado di migliorare la speranza di vita. Tuttavia, alcuni studi retrospettivi dimostrano che il trattamento ormonale è in grado di prolungare il tempo di comparsa delle metastasi e forse la sopravvivenza. Pertanto, è accettabile avviare i pazienti con sola recidiva biochimica a ormonoterapia sistemica, considerando che comunque la maggior parte di essi rifiuta un atteggiamento di tipo attendistico (IIIC). Fanno eccezione i pazienti con recidiva/persistenza biochimica esclusiva dopo chirurgia con neoplasie primitive ben differenziate (*Gleason score* ≤ 7), livelli iniziali di PSA ≤ 10 ng/ml e soprattutto con un aumento molto lento dei livelli di PSA dopo chirurgia (tempo di raddoppiamento del PSA > 12 mesi), che dovrebbero essere avviati a radioterapia della loggia prostatica (SRT) [IIB].

4.7. Terapia della malattia metastatica

Carcinoma prostatico in fase di ormonosensibilità. In virtù dell'elevata ormonodipendenza delle neoplasie prostatiche, la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), ottenibile mediante differenti manipolazioni ormonali, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica e trova spazio anche nella terapia di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo [l'ormonoterapia esclusiva viene infatti talora proposta come trattamento alternativo rispetto alla radioterapia ai pazienti con malattia locale (T2-4), ma con speranza di vita < 10 anni o affetti da comorbilità importanti, che non consentono loro di essere sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalità (IIIB)]. L'orchietomia bilaterale, che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno

di 50 ng/dl, rappresenta tutt'oggi il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo. Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrolo, DES), gli analoghi agonisti del LHRH (buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina) e gli antagonisti del LHRH (a oggi non disponibili in Italia) si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo (I). La castrazione ottenibile con tali farmaci è, almeno in parte, reversibile, consente di evitare un trauma chirurgico ed è psicologicamente meglio accettata dal paziente; alla luce di tali aspetti, che fortemente hanno ridotto il numero delle orchietomie, e del fatto che l'impiego degli estrogeni, specie se a dosi elevate (5 mg/dl), è gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico, che ne sconsigliano l'utilizzo, si può affermare che il trattamento di deprivazione androgenica con analogo del LHRH è il trattamento di prima scelta del CaP metastatico (A). La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento in genere ben tollerato, tuttavia non scevro da effetti iatrogeni legati alla deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia) che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente, ma anche sulla sua qualità di vita. Va peraltro sottolineato come sia stata recentemente dimostrata l'associazione fra trattamento con analoghi del LHRH e aumentato rischio di malattia coronarica (16%), infarto del miocardio (11%), morte cardiaca improvvisa (16%) e diabete mellito (44%) [V]. Tali comorbilità possono frequentemente complicare il decorso della cosiddetta "sindrome metabolica" (incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, iper-

tensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica), la cui incidenza è inoltre risultata aumentata nei pazienti sottoposti a trattamenti androgeno-soppressivi. La castrazione medica con analoghi del LHRH può anche indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi a causa di un iniziale transitorio incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono precipitare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del flare-up). Il flare-up può essere evitato mediante l'impiego concomitante di antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale periferico (IA). Gli antiandrogeni sono stati impiegati anche come singola terapia in pazienti con CaP avanzato. La monoterapia consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione, e di determinare una migliore qualità di vita, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e di mastalgia nel 10-40%. L'impiego della monoterapia con antiandrogeni non steroidei (quali bicalutamide e flutamide) può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali quelli con malattia limitata o poco aggressiva, o i pazienti non candidabili a trattamento loco-regionale definitivo per l'età o la presenza di comorbilità che desiderino evitare gli effetti legati alla deprivazione androgenica (IB). L'impiego degli antiandrogeni steroidei come il ciproterone acetato è gravato dagli stessi effetti collaterali generati dagli estrogeni e causa comunque abolizione della libido e impotenza sessuale. Non trova pertanto alcun razionale. Gli antiandrogeni sono in grado di antagonizzare, a livello tumorale, l'azione degli androgeni, non solo di origine testicolare ma anche di origine surrenalica, i cui livelli non vengono soppressi in corso di ca-

strazione medica o chirurgica. Ciò ha costituito il razionale per l'impiego combinato degli antiandrogeni con la castrazione medica o chirurgica, così da ottenere un blocco androgenico totale (BAT), in grado di ottenere virtualmente effetti superiori rispetto all'impiego della sola soppressione androgenica. Nel confronto con la sola terapia androgeno-soppressiva (castrazione farmacologica o chirurgica), tale beneficio (stimabile in un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni tra il 2% e il 3%) è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei (IA). L'impiego del BAT può inoltre essere preferibile in alcune situazioni cliniche, quali il trattamento di pazienti fortemente sintomatici o nei quali si possano prevedere effetti detrimental derivanti dal fenomeno del flare-up, per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi (A). Nell'ambito delle terapie ormonali va infine sottolineato il crescente interesse verso la possibilità di somministrare tali trattamenti in modo intermittente. Tale approccio offre il potenziale vantaggio di ridurre l'incidenza degli effetti associati alla deprivazione androgenica e di ritardare lo sviluppo della fase di androgeno-resistenza. Tuttavia, non esistono a oggi dati in grado di dimostrare che questo approccio sia più efficace dell'approccio tradizionale, basato sulla soppressione continuativa della funzione gonadica e i risultati di non inferiorità ottenuti in alcuni studi non sono sufficienti per supportare l'utilizzo routinario della terapia intermittente (IIC). I risultati a oggi disponibili non consentono tra l'altro di stabilire il valore soglia di PSA più appropriato per la riassunzione del trattamento, essendo evidente che più basso è il valore prefissato, più breve è intuitivamente l'intervallo libero dal trattamento soppressivo e minore, pertanto, la possibilità di risoluzione parziale o completa dei sintomi provocati dalla soppressione androgenica.

Carcinoma prostatico in fase di ormonorefrattarietà – trattamenti chemioterapici (Figura 4.2). È bene precisare che carcinoma della prostata “androgeno-indipendente” non significa necessariamente anche “ormono-indipendente”. Infatti, alcuni pazienti che progrediscono all’ablazione androgenica possono trarre un certo beneficio da una seconda linea di terapia ormonale, con una

risposta del PSA nel 14-75%, che non si accompagna tuttavia, se non eccezionalmente, a una risposta obiettiva. La terapia ormonale di seconda linea comprende la possibilità di introdurre nel regime di trattamento un antiandrogeno, se il paziente era in trattamento con soli analoghi del LHRH, oppure la sospensione dell’antiandrogeno, se il paziente era in blocco androgenico totale (*wi-*

Osservazione

Nei pazienti asintomatici in sola progressione biochimica (C)

Ormonoterapia di seconda linea

Nei pazienti responsivi alla terapia ormonale di prima linea (B)

- 1^a linea con LHRH → aggiungi antiandrogeno
- 1^a linea con antiandrogeno → +/- passa ad analogo del LHRH
- 1^a linea con BAT → sospendi antiandrogeno (*withdrawal response*)

↓
se P (progressione) dopo iniziale risposta →

- corticosteroidi
- progestinici
- ketoconazolo (non in autorizzazione in Italia)
- altro antiandrogeno puro (es. flutamide)

Chemioterapia

Nei pazienti non responsivi alla terapia ormonale di prima e seconda linea (A)

- taxotere + prednisone
- mitoxantrone + prednisone
- estramustine fosfato (altri chemioterapici)

soprattutto nei pazienti sintomatici (A) come seconda linea
nei pazienti asintomatici/oligosintomatici, con malattia limitata, “unfit” per trattamenti chemioterapici più aggressivi (C)

Terapia di supporto: trattamento del dolore osseo/prevenzione degli eventi scheletrici

- Bifosfonati
- Terapia radiometabolica
- Radioterapia a fasci esterni

Nei pazienti con metastasi ossee

Figura 4.2 Algoritmo terapeutico nel carcinoma ormonorefrattario.

withdrawal response) [B]. Basse dosi di corticosteroidi possono essere considerate quale opzione di trattamento a scopo palliativo (B). La somministrazione di ketoconazolo potrebbe essere un'opzione terapeutica per differire l'inizio della chemioterapia nella malattia ormonorefrattaria (C). Gli estrogeni non sono invece proponibili per gli effetti collaterali e l'attività non superiore agli antiandrogeni non steroidei (E). I criteri di scelta per l'impiego delle differenti manipolazioni ormonali di seconda linea a oggi disponibili sono il diverso profilo farmacologico e la diversa incidenza di effetti collaterali, nonché le condizioni cliniche del paziente e lo stato di avanzamento della malattia (A). La chemiosensibilità del carcinoma prostatico è ritenuta in genere piuttosto scarsa. Diversi fattori prognostici possono condizionare differenzialmente la risposta alla chemioterapia e, quindi, la sopravvivenza di questi pazienti. Tra questi sono importanti l'età, la durata della malattia, la precedente risposta alla terapia ormonale, la presenza o meno di dolore osseo, il *performance status*, la presenza di localizzazioni viscerali, i livelli circolanti di LDH, le transaminasi e la fosfatasi alcalina, lo stato nutrizionale, la presenza di infiltrazione massiva del midollo osseo (IVB). Nell'ambito dei farmaci attivi si annoverano: estramustina fosfato, antracicline e mitoxantrone, ciclofosfamida, carboplatino, etoposide, alcaloidi della vinca e taxani. È stata dimostrata, nei pazienti sintomatici, la netta superiorità della combinazione di mitoxantrone e corticosteroidi (prednisone o idrocortisone) rispetto allo steroide da solo nel controllare il dolore, migliorare la qualità di vita e ridurre i livelli di PSA, pur essendo la sopravvivenza dei gruppi a confronto comparabile (IIA). Per molti anni, pertanto, tale combinazione è stata ritenuta il trattamento standard dei pazienti ormonorefrattari sintomatici. Dal 2005, tuttavia, sono disponibili i risultati degli studi randomizzati che hanno confrontato tale

combinazione rispettivamente con la combinazione estramustine + docetaxel oppure con quella docetaxel (scheda settimanale o trisettimanale) + prednisone, dimostrando la superiorità dei regimi contenenti docetaxel e la loro capacità di modificare favorevolmente la speranza di vita (I). Alla luce di questi risultati (e nello specifico di quelli ottenuti con la scheda trisettimanale) e della maggiore tossicità dei regimi contenenti estramustine fosfato, il trattamento con docetaxel e prednisone è diventato l'opzione di scelta nei pazienti ormonorefrattari metastatici e sintomatici (IIA). Studi prospettici sono tutt'ora in corso per chiarire quale possa essere la migliore sequenza di utilizzo di docetaxel rispetto agli altri farmaci disponibili, soprattutto nei pazienti con malattia limitata o asintomatici, e la possibilità di utilizzare vantaggiosamente schedule a intermittenza. I risultati di analisi per lo più retrospettive dimostrano, comunque, la parziale non-cross resistenza dei trattamenti attualmente disponibili e, in particolare, tra docetaxel e mitoxantrone e, pertanto, giustificano la possibilità di impiegare questi farmaci in sequenza a seconda dell'evoluitività della malattia, della presenza o meno di sintomi disturbanti e della prevedibile resistenza del paziente ai trattamenti più aggressivi (IVB). Differenti classi di agenti citotossici sono state sperimentate negli ultimi anni, inclusi nuovi platino-derivati (saratraplatino), farmaci ad azione inibente i microtubuli quali gli epotiloni (ixabepilone e patupilone) e nuovi taxanidi (XRP-6258). Tuttavia, i risultati a oggi disponibili sono insoddisfacenti o non ancora maturi, pertanto l'utilizzo di tali molecole è sconsigliabile al di fuori di studi clinici controllati (E). Come per molti altri tumori solidi, anche per il CaP sono attualmente in fase di sperimentazione numerosi/e altri farmaci o sostanze ancora investigazionali (antiangiogenetici, talidomide, inibitori delle tirosinchinasi, anticorpi monoclonali,

vaccini, antagonisti dei recettori dell'endotelina, inibitori delle metalloproteasi), che per lo più vengono testati in combinazione con docetaxel. I risultati clinici sono tuttavia ancora inconclusivi e anche in questo caso l'utilizzo di tali molecole è sconsigliato al di fuori di studi clinici rigorosamente controllati (E).

Terapia con bifosfonati. Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da CaP. Poiché la maggior parte dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza. I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi. Nell'ambito dei bisfosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. È stato dimostrato che la sua aggiunta al trattamento antineoplastico convenzionale si associa a una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche, a una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche e a un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico (II). La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti ogni 28 giorni. In Italia e in Europa l'acido zoledronico è in indicazione nella terapia del CaP come prevenzione di complicanze scheletriche nei pazienti con lesioni ossee secondarie. La somministrazione di acido zoledronico non risulta comunque scevra da effetti collaterali; in particolare sono stati documentati e pubblicati i dati sulla tossicità renale e sull'aumentato rischio di osteonecrosi mandibolare. Onde minimizzare l'inci-

denza di necrosi mandibolare o dell'osso mascelolare, è raccomandabile un'attenta valutazione del rischio (associato inoltre a comorbilità come diabete, terapie corticosteroidi protratte, danno osteopenico da chemioterapia e androgeno-soppressione) e dei benefici attesi alla luce, inoltre, di un'attenta valutazione odontostomatologica volta all'identificazione precoce e alla bonifica di situazioni (granulomi, carie, lesioni da protesi) il cui trattamento in corso di terapia con questi farmaci può risultare determinante per l'insorgenza di questa temibile complicanza (A).

Radioterapia palliativa e terapia radiometabolica. La radioterapia (con fasci esterni o radiometabolica) è uno strumento importante nella gestione del paziente con CaP metastatico all'osso, nel controllo dei sintomi delle metastasi ossee stesse e nella prevenzione di complicanze a esse correlate. Per quanto riguarda la radioterapia a fasci esterni, possono essere utilizzati con sicurezza schemi di trattamento ipofrazionati (che cioè suddividono la dose totale in un numero limitato di frazioni), che hanno il vantaggio di ridurre gli accessi in ospedale o la durata del ricovero (A). L'indicazione a tale trattamento è essenzialmente la prevenzione di complicanze scheletriche legate alla presenza di metastasi ossee e la palliazione del dolore (A). I radioisotopi si sono dimostrati efficaci nel ridurre il dolore da metastasi ossee di tipo osteoblastico. Il tasso di risposta varia dal 40% al 95% secondo le casistiche e il miglioramento incomincia da 1 a 4 settimane dall'inizio del trattamento con una durata, in media, di alcuni mesi. Il miglioramento così indotto si associa abitualmente alla riduzione significativa del consumo di analgesici. Secondo le linee guida della *European Association of Nuclear Medicine* del 2002, il trattamento con radiofarmaci è indicato nel dolore osseo dovuto a metastasi scheletriche plurime,

ipercaptanti a livello scintigrafico (A). La terapia radiometabolica può indurre mielotossicità senza significative differenze tra i diversi radionuclidi (III). Le controindicazioni sono rappresentate da valori di emoglobina (Hb) < 9,0 g/dl, globuli bianchi (WBC) < 4000/dl, piastrine (PLT) < 100.000/dl, clearance della creatinina < 30 ml/min. Inoltre, i radionuclidi non devono essere somministrati in caso di compressione midollare o in presenza di fratture patologiche (E).

4.8. Follow-up

Anche se non c'è consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con CaP, non vi è dubbio che sia opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia. Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. L'identificazione precoce di un'eventuale recidiva biochimica dopo prostatectomia e l'avvio a radioterapia di salvataggio dei pazienti con minore carico tumorale (PSA < 1 ng/ml) e caratteristiche di crescita lenta (PSAdt > 12 mesi) può infatti consentire a questi pazienti di guarire (IVB). Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alla terapia e il decorso della malattia. In tutti i casi, inoltre, il follow-up del paziente ha lo scopo di valutare l'incidenza e di controllare, se possibile, l'evoluzione degli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento. A prescindere dall'esame clinico, che rimane l'esame di base in tutti i pazienti, sia in quelli sottoposti a prostatectomia o a radioterapia con fini di radicalità, sia in quelli con malattia avanzata, è oggi proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA.

PSA dopo chirurgia radicale. Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori < 0,2 ng/ml e il PSA misurato con metodi ultrasensibili deve scendere a livelli "indossabili". L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità dell'atto chirurgico sia già possibile a 30 giorni dall'intervento. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento, è ipotizzabile la presenza di malattia residua.

PSA dopo radioterapia. Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Tuttavia, dai risultati riportati in letteratura si possono trarre le seguenti indicazioni:

- il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1,0 ng/ml riflette la "radicalità" del trattamento ed è associato a una prognosi migliore (IV);
- la riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo: infatti, il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è di solito caratteristico delle neoplasie più differenziate ed è un indice prognostico favorevole (III);
- il criterio più valido per "identificare" la reci-

diva biochimica è la progressione del PSA di 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapico (A).

PSA in corso di terapia ormonale. Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno peraltro un'influenza non critica sull'utilizzo clinico del marcatore. Infatti, il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d'interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- se il PSA rientra nell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml), la durata della risposta è maggiore (III);
- la rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole (III);
- la progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia (III);
- nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (compresa la PET/TC con Colina) sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA) [B];
- devono essere considerate ancora di tipo sperimentale tecniche quali l'immunoscintigrafia con ¹¹¹-indio capromab pendetite [anticorpo monoclonale marcato per antigene di membrana prostatico (*prostate specific membrane antigen*, PSMA), per quanto abbiano mostrato promettenti risultati nel restaging dei pazienti affetti da CaP, per la capacità di identificare la presenza di metastasi a distanza indipendentemente dai valori di PSA.

4.9. Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

Per poter conseguire una dimensione di eccellenza una struttura dovrebbe soddisfare i seguenti parametri.

- Coesistenza di una Struttura Complessa di Urologia, Oncologia Medica e Radioterapia (anche se interaziendali).
- Disponibilità di una Diagnostica Radiologica, oltre che tradizionale, anche dotata di RM con bobina endorettale o *phased array*. **NB** La disponibilità della PET/TC con Colina è auspicabile, ma al momento non costituisce requisito indispensabile, visto il ruolo ancora limitato di questa tecnica di imaging qualora si possa disporre delle tecniche più tradizionali di medicina nucleare.
- Disponibilità di un Centro di Anatomia Patologica particolarmente dedicato alla diagnostica del CaP, che segua i criteri delle linee guida internazionali.
- Disponibilità di una Terapia di Rianimazione Intensiva.
- Disponibilità per l'Unità Urologica delle seguenti dotazioni: un'apparecchiatura di urodinamica; un ecografo con sonda convex addominale, lineare per parti molli e transrettale multiplanare; un servizio o modulo di riabilitazione andrologica; un servizio o modulo di riabilitazione per l'incontinenza urinaria.
- Disponibilità per l'Unità di Radioterapia di apparecchiature rispondenti alla necessità di effettuare una terapia conformazionale secondo le diverse modalità, garantendo che il sistema impiegato mantenga nel tempo le sue caratteristiche di qualità e sicurezza. In accordo con la definizione di terapia conformazionale, al fine di fornire un elenco di quanto deve essere disponibile e che possa essere inteso come do-

tazione essenziale per l'effettuazione appropriata di trattamenti di terapia conformazionale, si rimanda al rapporto ISTISAN 04-34 sull'“Indicazione per l'assicurazione di qualità nella radioterapia conformazionale”, che recepisce tutti gli standard necessari. Pertanto, la dotazione tecnologica di minima che identifica un Centro che effettua terapia conformazionale può essere desunta dal rapporto sopra citato.

- Disponibilità per l'Unità Oncologica di ambulatori di visita attrezzati per l'assistenza e la cura del malato oncologico; un day hospital dedicato alla somministrazione di trattamenti chemioterapici infusionali, terapia con bifosfonati anche per via endovenosa, terapie di supporto; una degenza di oncologia medica con posti letto riservati alla gestione del malato oncologico, con la possibilità di ricovero immediato in caso di emergenza oncologica; un servizio o modulo di terapia antalgica; un servizio o modulo di riabilitazione oncologica. Si sottolinea, peraltro, la necessità di un personale non solo medico ma anche infermieristico qualificato e preparato alla somministrazione dei suddetti trattamenti e alla gestione del rischio clinico da essi stessi derivante (cfr. rischio di stravasamento di farmaci chemioterapici, reazioni allergiche agli stessi ecc.).
- Presenza di documenti formali per regolamentare la stretta collaborazione fra tutte le strutture coinvolte nella diagnosi, nel trattamento e nella riabilitazione del paziente affetto da neoplasia prostatica, prevedendo la possibilità di creare un team multidisciplinare (“Disease Management Team” per il carcinoma prostatico) dedicato alla gestione e alla programmazione terapeutica dei pazienti afferenti al Centro stesso e meritevoli di una valutazione multispecialistica.
- Documentata afferenza di almeno 200 nuovi pazienti l'anno.
- Documentata effettuazione da parte dell'UO di Urologia di almeno 60 prostatectomie radicali l'anno.
- Documentata effettuazione da parte dell'UO di Radioterapia Oncologica di almeno 100 trattamenti dedicati alla patologia prostatica (trattamenti esclusivi e complementari) l'anno.
- Documentata accoglienza da parte dell'UO di Oncologia Medica di almeno 100 nuovi affetti da neoplasia prostatica (tutti gli stadi) per anno, erogare almeno 500 prestazioni diagnostiche e di follow-up in regime ambulatoriale, 500 prestazioni (accessi) in regime di day hospital ed effettuare almeno 50 ricoveri a ciclo continuo per pazienti affetti da questa neoplasia. Infine, dovrebbe dimostrare di essere coinvolta in almeno 3 sperimentazioni cliniche controllate.
- Per le UUOO di Urologia documentato raggiungimento dei seguenti parametri: eseguire almeno 300 biopsie della prostata l'anno con un *detection rate* bioptico superiore al 30%; avere una percentuale di margini positivi postchirurgici inferiore al 30%; prelevare almeno 10 linfonodi in corso di linfoadenectomia; la percentuale di interventi dichiarati *nerve-sparing* deve essere superiore al 30%; la percentuale di incontinenza urinaria definita come sociale (1 pad/die) deve essere inferiore al 10%.
- Per le UUOO di Radioterapia Oncologica documentato raggiungimento dei seguenti parametri verificati su base annua: l'incidenza complessiva delle complicanze acute clinicamente più rilevanti (cistite e proctite acuta di grado 3 e 4) non deve superare il 5%; la tossicità rettale tardiva di grado 2 o più non deve superare il 10% per dosi fra i 64,8 Gy e i 75,6 Gy; per le stesse dosi la tossicità urinaria tardiva di grado 2 o più non deve superare il 10%; l'incidenza di stenosi uretrale non deve

superare il 3%. Per la verifica degli altri parametri di qualità del trattamento radioterapico si rimanda al già citato rapporto ISTISAN 04-34 sull'“Indicazione per l'assicurazione di qualità nella radioterapia conformazionale”. La qualità del trattamento oncologico può essere valutata tramite differenti parametri, essendo il trattamento stesso per sua natura vario e complesso, e difficilmente inquadrabile in un'unica tipologia di prestazione come avviene per quello chirurgico e radiante. Poiché ancora oggi i due terzi dei pazienti affetti da neoplasia prostatica hanno un'età superiore ai 65 anni, è indice di qualità l'adozione sistematica di protocolli di Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) per i pazienti di età superiore ai 70 anni. Al di là della qualità percepita dal paziente, solo parzialmente desumibile attraverso appositi questionari di valutazione, che comunque devono costituire un aiuto prezioso nella certificazione della qualità del Centro, e tralasciando la già citata necessità di preparazione e qualifica del personale anche di tipo infermieristico deputato alla gestione di questi pazienti, giova qui ricordare soltanto uno dei differenti indicatori di qualità, quale quello delle liste di attesa nella tempistica delle prestazioni erogate: queste dovrebbero essere tali da non superare i 10 giorni lavorativi per una prima visita ambulatoriale, i 15 giorni per l'attivazione di un trattamento in regime di day hospital, i 15 giorni per l'accesso in reparto, in caso di ricovero ordinario.

La struttura deve poter dimostrare un'attività scientifica di pubblicazioni sul cancro della prostata certificata su riviste *peer reviewed*. In questo caso l'accreditamento deve essere previsto su un arco di tempo tri- o quinquennale utilizzando i criteri di normalizzazione dell'IF (*impact factor*) adottati dal Ministero della Salute per l'Accreditamento degli IRCCS.

Bibliografia

- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at the diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-80
- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 455-61
- Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU (European Association of Urology) Guidelines on Prostate Cancer, 2006
- Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically non metastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001; 91: 2302-14
- Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanaugh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57: 273-8
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6
- Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572-8
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1998: 165-70
- Calais Da Silva FM, Calais Da Silva F, Bono A, et al. South European Urological Group Phase III intermittent MAB vs continuous MAB. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006; 24 (18S): 4513
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al.; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long term adjuvant androgen deprivation after neoad-

- juvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-8
- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243: 28-53
- Linee Guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) sul Carcinoma della Prostata, 2007
- Linee Guida AURO (Associazione Urologi Italiani) su: Carcinoma prostatico: diagnosi stadiazione e terapia, 2008
- Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906-10
- McLeod DG, Iversen P, See WA, et al.; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247-54
- Messing EM, Manola J, Yao J, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 76: 472-9
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) practice guidelines in Oncology, Prostate Cancer, 2009
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch Multicenter randomized Phase III Trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 13: 1990-9
- Petrylak D, Tangen M, Hussain MH, et al. SWOG 99-16: Docetaxel and extramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-90
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-8
- Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C et al.; Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-11
- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-74
- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-60
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-72
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-46
- Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329-35
- Zelevsky M, D'Amico A. External beam radiotherapy for locally, advanced and recurrent prostate cancer. Course 402, 44th Annual Meeting ASTRO, 2002

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per le neoplasie della prostata

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
CaP neoplasia solida più comune nel sesso maschile in Europa (incidenza 55 casi/100.000); seconda causa di morte dopo il tumore del polmone		Pazienti di età > 45 anni con aspettativa di vita di almeno 10 anni (<i>EAU guidelines update</i> marzo 2009)	Attualmente nessuna evidenza scientifica dell'efficacia del CaP screening: due ampi studi [PLCO (<i>Prostate, Lung, Colorectal, Ovary</i>) negli USA ed ERSPC (<i>European Randomized Screening for Prostate Cancer</i>) in Europa] con endpoint l'impatto dello screening sulla mortalità hanno fornito dati contraddittori
Esplorazione rettale positiva (VPP 5-30% - Livello di Evidenza 2a – operatore-dipendente – identifica lesioni del mantello periferico $\geq 0,2$ ml con una specificità del 18%) PSA (serin proteasi della classe delle Kalliecreine prodotta quasi esclusivamente dalle cellule epiteliali prostatiche – marker organo-specifico non tumore-specifico aumenta in caso di IPB) > 4 ng/ml (treshold per identificare tumori non palpabili clinicamente significativi T1c) con alterazione del rapporto PSA libero/totale	Ecografia transrettale Il 60% dei tumori è visibile in relazione alla loro ecogenicità (ipoecogeni)	Indicata per biopsia diagnostica Rapporto PSA libero/totale • < 0,10 biopsia positiva nel 56% dei pazienti; • > 0,25 biopsia positiva nell'8% dei pazienti <i>Gleason score</i> (grado da 1 a 5) e <i>Gleason Sum</i> (somma dei pattern di crescita neoplastica più comuni in termini di volume nel campione bioptico $\geq 5\%$) con valori compresi tra 2 (forma meno aggressiva) e 10 (forma più aggressiva)	L'ecografia con sonda endorettale ha indicazione esclusiva nella guida della biopsia randomizzata (10 prelievi raccomandati dal <i>British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study</i>) ed eventuale integrazione della stessa in aree ritenute ecograficamente sospette) estesa alle ghiandole seminali (stadio > T2a con PSA > 10 ng/ml)

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Rischio di CaP rapportato ai valori di PSA (ng/ml) <ul style="list-style-type: none"> • 0-0,5 6,6% • 0,6-1 10,1% • 1,1-2 17,0% • 2,1-3 23,9% • 3,1-4 26,9% 	TC	Non indicata	Non distingue ghiandola prostatica periferica (sede neoplasia 70% dei casi) da transizionale e adenomioma centrale Non distingue prostata normale da infiammazione e/o tumore
	RM con bobina endorettale associata a bobina di superficie (1,5T)	Indicata nella pianificazione della biopsia in casi selezionati	Elevata caratterizzazione tessutale MDC (gadolinio-DTPA): precoce e intenso potenziamento del tumore rispetto al tessuto sano Spettroscopia: valutazione metabolica dei pattern organo-tropici
	PET/TC con Colina	Non indicata	Non distingue prostata normale da infiammazione e/o tumore
Stadiazione Sistema di stadiazione TNM della UICC (<i>International Union Against Cancer</i>); distingue malattia locale da malattia avanzata N staging Localizzazione malattia linfonodale	Ecografia transrettale	Non indicata	
	TC	Indicata	TC maggiore accuratezza nell'identificazione di linfonodi metastatici (specificità 93-96%)
	RM	Indicata	Criterio diagnostico dimensionale: 1 cm asse corto per linfonodi ovali; 0,8 cm asse corto per linfonodi rotondeggianti
Follow-up Linee guida ASTRO (<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>) Rischio di recidiva neoplastica dopo terapia: 27-53% a 10 anni dopo terapia iniziale; 16-35% a 5 anni dopo terapia di seconda linea	Ecografia transrettale	Non indicata	Guida alla biopsia diagnostica a livello della loggia prostatica e dell'anastomosi vescico-uretrale (biopsia random VPP 54%; biopsia ecoguidata VPP 80%)

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
<p>Recidiva biochimica precede la malattia clinicamente manifesta di 6-48 mesi</p> <p>Esami di prima linea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosaggio PSA (non aumenta per tumori indifferenziati → prognosi sfavorevole) • esplorazione rettale (scarsa affidabilità dopo trattamenti curativi, es. radioterapia VPP 5,5%) 	RM con bobina endorettale	Indicata	Altamente sensibile e specifica nell'identificazione della recidiva neoplastica (VPP 81% per PSA alla diagnosi di recidiva biochimica ≥ 2 ng/ml)
<p>Fallimento del trattamento: progressione PSA (fallimento biochimico)</p> <p>Tempo di raddoppiamento PSA (<i>Doubling Time</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 mesi per recidiva locale • 3 mesi per metastasi a distanza (valore di mediana) • post-prostatectomia (PSA non rilevabile per 3 settimane dopo prostatectomia radicale efficace): due dosaggi consecutivi del PSA $\geq 0,4$ ng/ml 	<p>Scintigrafia ossea</p> <p>TC total body</p>	<p>Indicata in pazienti con sintomatologia ossea anche per PSA non dosabile (metastasi da CaP non differenziato)</p> <p>VPP $\leq 5\%$ con PSA < 40 ng/ml</p> <p>Indicata per pazienti sintomatici</p>	<p>Scintigrafia ossea + TC total body → valore diagnostico aggiunto per PSA > 20 ng/ml con PSA velocità > 20 ng/ml/anno</p> <p>Non indicate per PSA < 20 ng/ml; PSA velocità < 20 ng/ml/anno</p>

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
<ul style="list-style-type: none"> • post-radioterapia: aumento di 2 ng/ml in tre dosaggi successivi del PSA nadir (valore minimo) = PSA < 0,5 ng/ml (prognosi favorevole) ~ 3 anni • post-HIFU/crioterapia: aumento di 1 ng/ml con biopsia loggia prostatica+++ 	PET/TC con Colina	Indicata	Nel paziente prostatectomizzato con incremento del PSA, tale tecnica è in grado di identificare, mediante l'esecuzione di un singolo esame, sia una recidiva locale, sia un coinvolgimento metastatico linfonodale e/o scheletrico. Utile associare studio morfologico pelvico per evitare false negatività in sede di recidiva locale
<p>Stadiazione Sistema di stadiazione TNM della UICC (<i>International Union Against Cancer</i>) → distingue malattia locale da malattia avanzata</p> <p>M staging Localizzazione metastasi a distanza</p> <p>Scheletro assile interessato nell'85% dei pazienti con exitus per CaP</p> <p>PSA pretrattamento > 100 ng/ml PPV 100% Fosfatasi alcalina (FA) aumentata → accuratezza metastasi ossee del 70%</p>	<p>Scintigrafia ossea con tecnezio difosfonato</p> <p>TC total body con mdc</p>	<p>Indicata (non indicata per PSA < 20 ng/ml; malattia localizzata; Gleason Score ≤ 6)</p> <p>Indicata</p>	<p>Metodica più sensibile nell'identificazione delle metastasi ossee</p> <p>Identificazione di metastasi a distanza (linfonodi, polmone, fegato, cervello, cute)</p>

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Associazione PSA + FA → accuratezza del 98%			
Stadiazione Sistema di stadiazione TNM della UICC (<i>International Union Against Cancer</i>) → distingue malattia locale da malattia avanzata	Ecografia transrettale	Non indicata Il 60 % dei tumori è visibile in relazione alla loro ecogenicità (ipoecogeni)	Non è superiore all'plorazione rettale nella diagnosi della malattia organo-confinata: non raccomandata nella differenziazione tra stadio T2 e T3
T staging Stadio tumorale locale intracapsulare (T1, T2), extracapsulare (T3, T4)	TC	Non indicata	Non permette l'identificazione del profilo capsulare
Esplorazione rettale sottostima l'estensione neoplastica (VPP < 50%)			
Estensione extraprostatica strettamente correlata al rischio di recidiva: presenza di tumore oltre i confini della capsula prostatica (carcinoma esteso al tessuto adiposo peri-prostatico, al plesso neurovascolare, alla prostata anteriore) = FOCALE o NON FOCALE (ESTENSIVO) se rispettivamente minore o maggiore di 1 <i>high power</i>	RM morfologica con valutazione metabolica (spettroscopia)	Indicata <i>Spettroscopia:</i> definizione del metabolismo tumorale (concentrazione relativa di citrato, colina, creatina, poliamine), localizzazione del tumore nel contesto della ghiandola periferica aumentando l'accuratezza nell'identificazione dell'estensione extracapsulare	Caratterizzazione spaziale dell'anatomia prostatica e modificazioni molecolari del tessuto prostatico se interpretata da radiologi dedicati Staging locale (sequenze T2 pesate e studio dinamico con mdc) nei gruppi con rischio medio-elevato per l'identificazione preoperatoria dell'estensione extracapsulare ovvero interessamento delle vescicole seminali → fondamentale nella chirurgia nerve-sparing Aggressività del tumore: correlazione tra pattern metabolico e Gleason Score patologico

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
<i>field</i> oppure 1 mm nella valutazione istopatologica della prostatectomia radicale PSA aumenta con l'avanzare dello stadio: nessuna relazione diretta tra il valore di PSA sierico e lo stadio clinico e patologico; la combinazione di PSA – Gleason Score – biopsia – stadio T clinico aiuta a prevedere lo stadio patologico			

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

5. Neoplasie del colon-retto

5.1. Incidenza e mortalità

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è per frequenza la seconda causa di morte per cancro nel mondo (1 milione di nuovi casi), dopo il tumore del polmone nell'uomo e della mammella nella donna.

In Italia si registrano 20.457 nuovi casi tra i maschi e 17.276 tra le femmine, in media 77-78 individui ogni 100.000 abitanti. In 9 casi su 10 colpisce dopo i 50 anni d'età. Il tasso d'incidenza per i maschi è 64,2 (il 4° in Europa) e per le donne 52,5 (il 9° – tra i più bassi – in Europa) su 100.000 abitanti. I tassi di incidenza e mortalità più elevati si registrano nell'Italia centro-settentrionale, quelli più bassi nel meridione e nelle isole. Negli ultimi 15 anni, in Italia, come in gran parte dell'Europa, si è assistito a una diminuzione dell'incidenza di oltre il 20%.

Le cause alla base della genesi del carcinoma del colon-retto non sono note, anche se sono chiari alcuni meccanismi eziopatogenetici. Esistono alcune sindromi genetiche familiari che sono alla base di un certo numero di carcinomi del colon-retto nell'adulto. Le principali sono la sindrome di Lynch o cancro coloretale ereditario non associato a poliposi (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) e la poliposi adenomatosa fa-

miliare (*familial adenomatous polyposis*, FAP), che si trasmettono in maniera autosomica dominante. La FAP è responsabile dell'1% di tutti i tumori del colon, con una frequenza nella popolazione di 1/10.000. I fattori ambientali sembrano essere tuttavia preponderanti. L'evidenza dell'elevata incidenza nelle società industrializzate occidentali depone per fattori legati principalmente allo stile di vita e alla dieta ricca di grassi animali (es. carne rossa).

La maggior parte dei carcinomi coloretali si sviluppa a partire da lesioni inizialmente benigne, i polipi adenomatosi. La storia familiare di tumori intestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn e diabete aumenta il rischio di tumore del colon-retto. Programmi organizzati di screening per il CCR sono raccomandati nella popolazione generale a partire dai 50 anni di età. L'età di inizio della sorveglianza attiva può essere minore per soggetti con poliposi a elevato rischio familiare.

5.2. Diagnosi

La tempestività della diagnosi clinica definitiva di CCR, come capacità sia di "anticipazione" (diagnosi precoce) sia di "riduzione dei tempi di accesso", minimizzando il ritardo dell'intervento terapeutico efficace, fa parte degli aspetti tecnico-

organizzativi evidenziati dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 e dal D.L. 229/99 per la patologia neoplastica. La prognosi del CCR migliora in modo drammatico se la neoplasia viene riconosciuta e trattata in uno stadio precoce, mentre se la neoplasia è avanzata qualunque trattamento è statisticamente inefficace in termini di sopravvivenza. Gran parte del ritardo diagnostico corrisponde al tempo intercorso fra prima visita e diagnosi. Il *National Health System* inglese pone come obiettivo “che tutti i pazienti che presentano sintomatologia di sospetta natura neoplastica possano poter accedere alla visita specialistica entro e non oltre le due settimane dal primo contatto con i servizi e avere una diagnosi definitiva entro e non oltre un mese”.

Appare necessario:

- migliorare il rapporto fra il medico di famiglia e gli specialisti mediante contatti personalizzati e riunioni di gruppo, per puntualizzare i sintomi di allarme. Un’attenta e motivata anamnesi e la valutazione di esami di laboratorio di base, di per sé, sono in grado di indirizzare significativamente il medico di famiglia verso il sospetto di CCR. I sintomi di allarme [“red flags” del *National Health Service* (NHS)] per l’identificazione dei casi “sospetti”, che dovrebbero pilotare l’accesso alla visita specialistica, sono i seguenti:
 - emorragia rettale persistente senza sintomi anali in pazienti di età > 65 anni e nessuna evidenza di patologia anale benigna,
 - emorragia rettale e/o cambiamento delle abitudini intestinali per almeno 6 settimane,
 - modifiche recenti nelle abitudini intestinali con feci poco formate e/o aumento della frequenza della defecazione, persistente per più di 6 settimane,
 - anemia sideropenica con Hb < 10 g/dl senza causa evidente,

- massa rettale evidenziabile all’esplorazione rettale o massa addominale palpabile;

- migliorare le procedure di accesso alla visita specialistica e alle indagini di primo livello (colonscopia, colografia ecc.) per la diagnosi di CCR.

5.2.1. Esami diagnostici

Endoscopia. L’endoscopia ha lo scopo di:

- ridurre l’incidenza di CCR, attraverso la rimozione di lesioni preinvasive (polipi adenomatosi);
- diagnosticare e tipizzare, attraverso l’istologia, il cancro.

La sensibilità degli esami endoscopici per le neoplasie presenti nei segmenti colici esaminati è considerata molto elevata, più del 90% per le lesioni ≥ 10 mm. Gli indicatori più condivisi sono:

- la completezza del referto,
- l’utilizzo della sedazione,
- la registrazione delle complicanze,
- la soddisfazione del paziente,
- la percentuale di esami impossibili per inefficace preparazione intestinale,
- la percentuale di raggiungimento del fondo cecale.

Al fine di ridurre il “disagio” legato alla procedura in sé, è generalmente adottata una sedazione cosciente per via endovenosa, in modo tale che i pazienti possano interagire con l’operatore, in caso di fastidio o di dolore, e cooperare alla procedura senza poi conservarne il ricordo. Sebbene alcuni Centri continuino a eseguire un dosaggio preliminare dei marcatori virali (HBV, HCV e HIV), le attuali tecniche di disinfezione degli strumenti, se correttamente eseguite, consentono un’assoluta tranquillità.

Sigmoidoscopia. Viene utilizzato un fibroscopio flessibile della lunghezza di 60 cm, che permette

la visualizzazione del retto e del sigma; può essere anche utilizzato un colonscopio di 130 cm, limitando l'esame al raggiungimento del giunto sigma-discendente. Performance: in relazione all'area esplorata; è uguale a quella della colonscopia. Vengono identificati quasi tutti i cancri e i polipi > 10 mm e il 70-85% dei piccoli polipi. Reperti falsamente positivi sono rari, ma molti polipi sono iperplastici oppure flogistici e quindi senza rischio di degenerazione. Quando nel retto-sigma vengono identificati adenomi o carcinomi, il paziente viene sottoposto a colonscopia e ha circa una possibilità su tre di avere ulteriori adenomi nel colon prossimale.

Colonscopia. È l'unica metodica che permette un'esplorazione completa e affidabile di tutto il colon, essendo allo stesso tempo diagnostica e terapeutica, poiché consente di rimuovere agevolmente i polipi adenomatosi. Performance: elevata specificità e sensibilità, che sono nettamente superiori a tutte le altre metodiche attualmente disponibili. Il cieco viene raggiunto nell'80-95% degli esami e la profondità di inserzione dipende principalmente dall'esperienza dell'endoscopista e dall'accuratezza della preparazione. Gli endoscopisti che hanno eseguito meno di 300 esami raggiungono il cieco nel 76% dei casi, quelli con più 500 esami nell'82,5%. Se una colonscopia non viene completata, potrebbe essere necessario ripetere l'esame o far eseguire, dove disponibile, una colografia-TC.

La colonscopia può essere complicata da perforazione, emorragia, depressione respiratoria dovuta alla sedazione, aritmie, dolore addominale transitorio e infezioni nosocomiali. I dati di 6 studi prospettici indicano che circa 1 soggetto su 1000 avrà una perforazione, 3/1000 avranno un sanguinamento maggiore e 1-3/1000 potranno morire come esito della procedura. La frequenza di

complicanze è più elevata quando viene eseguita una polipectomia. La colonscopia diagnostica deve essere eseguita entro 7 giorni in caso di diagnosi nota di neoplasia del retto-sigma ottenuta con esplorazione rettale o rettoscopia da confermare con istologia, mentre in caso di alterazioni all'ECO/TC/RM (es. ispessimento di parete o lesioni secondarie epatiche di natura da determinare) o del riscontro di sangue occulto positivo, in particolare se associato a dimagrimento e alterazioni dell'alvo, può essere eseguita entro 60 giorni.

Colonscopia virtuale (colografia). Questo tipo di indagine prevede una preparazione intestinale simile a quella che si effettua per la colonscopia convenzionale (CC), mentre non è necessaria la sedazione, pertanto tutti i pazienti possono essere sottoposti all'indagine. Uno studio recentemente pubblicato ha confermato che nella diagnosi di CCR in adulti asintomatici la colografia è riuscita a identificare il 90% di lesioni > 10 mm in diametro. Le caratteristiche peculiari della "colonscopia virtuale" (CV) sono:

- rapidità di esecuzione: l'indagine viene effettuata in 5 minuti; la ricostruzione in "post-processing" viene effettuata dall'operatore per mezzo di un sistema di "navigazione" endoluminale e l'intera documentazione viene completata in un lasso di tempo di 15-20 minuti;
- assenza di invasività: è soltanto necessaria l'insufflazione di gas per distendere il colon.

5.3. Stadiazione e "risk assessment"

Stadiazione TNM

Le classificazioni più utilizzate per la stadiazione del carcinoma del colon-retto sono quella di Dukes e quella TNM [*International Union Against*

Cancer (UICC) e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)]. L'ultima revisione TNM (2010) ha introdotto alcuni cambiamenti. Il sistema TNM stadia i carcinomi in base alla profondità di invasione del tumore primario, l'assenza o la presenza di metastasi linfonodali regionali e l'assenza o la presenza di metastasi a distanza. Le varie categorie risultanti dalle combinazioni di T e N sono raggruppate in stadi da I a IV. La classificazione cTNM è basata sulle informazioni acquisite prima del trattamento chirurgico e quella pTNM clinica si basa sulle informazioni ottenute durante l'intervento chirurgico e l'esame istopatologico del campione. Molte ulteriori informazioni fanno parte della stadiazione TNM, come la lettera R che definisce la presenza di carcinoma residuo dopo il trattamento, la G il grading istologico, la L l'invasione linfatica e la V l'invasione venosa. È importante ricordare che minimo dodici linfonodi devono essere esaminati per la corretta valutazione della categoria N. Un nodulo che misura 3 o più cm di diametro nel tessuto adiposo perirettale o pericolico, anche senza evidenza istologica di residuo linfonodale nel nodulo, è classificato come metastasi linfonodale regionale.

Tumore primitivo – T

- **Tx**: tumore primitivo non definito.
- **T0**: assenza di segni di tumore.
- **Tis**: carcinoma *in situ*: intraepiteliale o invasione della lamina propria*.

- **T1**: invasione della sottomucosa.
- **T2**: invasione della muscolare propria.
- **T3**: invasione attraverso la muscolare fino ai tessuti pericolici o perirettali.
- **T4a**: invasione fino alla superficie del peritoneo viscerale**.
- **T4b**: invasione diretta o adesione ad altri organi o strutture***.

I linfonodi regionali sono quelli pericolici e perirettali e quelli situati lungo le arterie ileo-colica, colica destra, colica media, colica sinistra mesenterica inferiore e rettale (emorroidaria) superiore.

Linfonodi regionali – N

- **Nx**: i linfonodi regionali non possono essere definiti.
- **N0**: assenza di metastasi linfonodali regionali.
- **N1**: metastasi in 1-3 linfonodi regionali.
 - **N1a**: metastasi in 1 dei linfonodi regionali.
 - **N1b**: metastasi in 2-3 linfonodi regionali.
 - **N1c**: depositi tumorali nella sottosierosa, nel mesentere o nei tessuti pericolici o perirettali non peritonealizzati senza metastasi nei linfonodi regionali.
- **N2**: metastasi in 4 o più linfonodi regionali.
 - **N2a**: Metastasi in 4-6 linfonodi regionali.
 - **N2b**: Metastasi in 7 o più linfonodi regionali.

I linfonodi regionali sono quelli pericolici e perirettali e quelli situati lungo le arterie ileo-colica, colica destra, colica media, colica sinistra mesenterica inferiore e rettale (emorroidaria) superiore.

* Tis include neoplasie confinate entro la membrana basale (intraepiteliale) o la lamina propria (intramucosale) senza estensione attraverso la muscolaris mucosae fino alla sottomucosa.

** T4 include i casi di invasione di altri organi o altri segmenti del colon-retto come risultato di un'estensione diretta attraverso la sierosa confermati all'esame microscopico o, per i tumori a localizzazione retroperitoneale o extraperitoneale, dell'invasione di altri organi o strutture diretta attraverso la muscolare propria.

*** Un tumore aderente grossolanamente ad altri organi o strutture è classificato cT4b. Tuttavia, se non c'è evidenza microscopica di cellularità maligna nella sede di adesione, la classificazione dovrebbe essere pT1-4a in base alla profondità di invasione di parete. Le classificazioni Ve L sono utilizzate per identificare la presenza o l'assenza di invasione vascolare o linfatica, mentre il fattore PN sito-specifico dovrebbe essere usato per invasione perineurale.

Tabella 5.1 Stadiazione TNM del carcinoma del colon-retto con percentuali di sopravvivenza a 5 anni per stadio (Fonte: SEER Program, da Gunderson LL et al. J Clin Oncol, 2010)

Stadio	T	N	M	Sopravvivenza a 5 anni (SEER)	Dukes	Aster-Coller
0	Tis	N0	M0	-	-	-
I	T1	N0	M0	78,7%	A	A
	T2	N0	M0	74,3%	A	B1
IIA	T3	N0	M0	66,7%	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	60,6%	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	45,7%	B	B3
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0	67,2%	C	C1
	T1	N2a	M0	64,7%	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	58,2%	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	42,8%	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	51,8%	C	C1
	T4a	N2a	M0	32,5%	C	C2
IIIC	T3-T4a	N2b	M0	17,5%	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	12,9%	C	C3
IVA	Ogni T	Ogni N	M1a	-	D	D
IVB	Ogni T	Ogni N	M1b	-	D	D

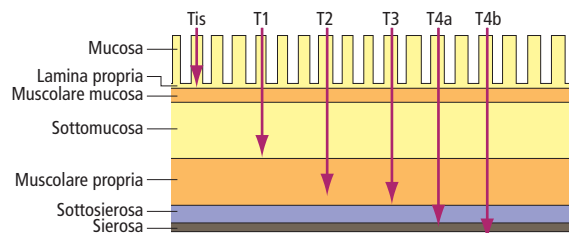
Metastasi a distanza – M

- **M0**: metastasi a distanza assenti.
- **M1**: metastasi a distanza presenti.
 - **M1a**: metastasi confinate a un organo o sito (es. fegato, polmone, ovaio, linfonodi non regionali).
 - **M1b**: metastasi in più di un organo/sito o peritoneali.

La stadiazione viene dunque compiuta seguendo quanto riportato nella *Tabella 5.1* e nella *Figura 5.1*.

Classificazione di Astler-Coller

La prima classificazione in stadi del carcinoma del colon-retto è quella di Dukes. L'originale classificazione di Dukes è stata descritta per il carcinoma del retto, ma può essere applicata anche al carcinoma del colon. Si suddivide in: stadio A: tumori che non si estendono al di là della muscolare propria; stadio B: tumori che si estendono attraverso la parete nella subsierosa e/o sierose, o nei tessuti extraretali; stadio C: qualsiasi infiltrazione, ma con linfonodi metastatici. Lo stadio C

**Figura 5.1** Classificazione T per i tumori del colon-retto (elaborata da Cancer Staging Manual AJCC, 7ª edizione).

è stato successivamente suddiviso in C1, quando solo i nodi perirettali sono positivi e C2 quando i nodi al punto di legatura dei vasi mesenterici (chiamati nodi apicali) sono coinvolti. Lo stadio D è stato aggiunto ancora più tardi e definisce la malattia metastatica. La classificazione di Astler-Coller (*Figura 5.2*) è stata proposta nel 1954 e ha portato un po' di confusione, perché è spesso male interpretata in relazione a quella precedente di Dukes (1932). L'originale classificazione di Astler-Coller aveva cinque fasi: A neoplasia limitata alla mucosa; B1 coinvolgimento della mu-

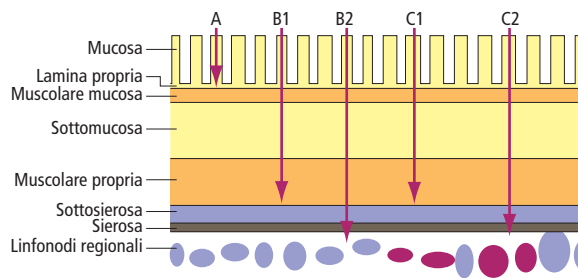


Figura 5.2 Classificazione di Astler-Coller (B3 e C3, infiltrazione di organi adiacenti e D, stadio metastatico, non evidenziabili nello schema).

sculare propria, senza oltrepassarla; B2 penetra la muscolare propria fino alla sierosa, C1 e C2 sono contropartite di B1 e B2 con metastasi linfonodali. Da allora, dopo le modifiche sono stati aggiunti altri tre stadi: B3 rappresenta coinvolgimento delle strutture adiacenti, C3 è B3 con metastasi linfonodali e D significa presenza di metastasi a distanza. Attualmente, la classificazione di Astler-Coller è poco utilizzata.

“Risk assessment”

Il tumore del colon-retto è una patologia a genesi multifattoriale ed eziologia complessa. I fattori di rischio sono di tipo alimentare, ambientale e genetico. Numerosi studi dimostrano che una dieta ad alto contenuto di calorie, ricca di grassi animali e povera di fibre, è associata a un aumento dei tumori intestinali; viceversa, diete ricche di fibre sembrano svolgere un ruolo protettivo. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'età (l'incidenza è 10 volte superiore tra le persone di età compresa tra i 60 e i 64 anni rispetto a coloro che hanno 40-44 anni), dalle malattie infiammatorie croniche intestinali come la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn, da una precedente storia clinica di polipi del colon o di un tumore del colon-retto. Polipi e carcinomi che non rientrano tra le sindromi ereditarie vengono definiti “sporadici”, sebbene anche in questo caso sembra vi sia una certa predisposizione familiare.

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del colon aumenti di 2-3 volte nei parenti di primo grado di una persona affetta da cancro o da polipi del grosso intestino. Anche il fumo di sigaretta e l'utilizzo di alcolici sembrano correlare con un aumentato rischio di sviluppare questo tipo di neoplasia, mentre effetto protettivo sembra essere svolto da una corretta attività fisica. I fattori di tipo genetico sono responsabili del 15-30% dei casi di tumore del colon-retto, mentre il 5% si verifica in soggetti affetti da patologie quali la sindrome di Lynch [carcinosi ereditaria del colon-retto su base non poliposica (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC)], l'adenomatosi poliposa familiare (*familial adenomatous polyposis*, FAP) e la sua variante attenuata (*attenuated familial adenomatous polyposis*, AFAP), la sindrome di Gardner e quella di Turcot e la poliposi MUTYH-associata. La sindrome di Lynch è responsabile di circa il 3% di tutti i casi di carcinoma del colon-retto; è causata da una mutazione a carico di geni implicati nel mismatch repair (MMR). I soggetti portatori di una mutazione a carico dei geni MMR hanno un rischio di sviluppare un tumore del colon-retto che può arrivare all'80%, oltre ad altri tipi di neoplasie, come il tumore dell'endometrio. La FAP è invece responsabile di circa l'1% dei casi di carcinoma coloretale. Numerosi studi stanno analizzando diversi parametri biologici potenzialmente utili per valutare il rischio di malattia e pianificare il trattamento dei tumori del colon-retto. A oggi nessuno è in grado di svolgere un ruolo nella valutazione del rischio, mentre alcuni sono impiegati per decidere la strategia terapeutica. Il più importante è l'oncogene K-ras, la cui mutazione, presente in circa il 40% dei tumori coloretali, preclude la risposta alla terapia con anticorpi anti-EGFR. Un altro è il complesso DNA mismatch repair (MMR), difettivo nel 12% dei pazienti con neoplasie del colon-retto, che preclude la risposta al trattamento con 5-FU.

Diverse nuove tecnologie, incluse la PET/TC con nuovi traccianti e l'ecografia con mezzi di contrasto, sono allo studio per valutare l'efficacia di trattamenti con farmaci antiangiogenetici. Infine, studi su DNA circolante e con microarray sono in corso per definire parametri biologici e "gene signature" specifiche per diversi stadi del tumore del colon-retto al fine di stratificare meglio i pazienti e programmare il trattamento.

5.4. Trattamento degli stadi iniziali

La prognosi del CCR è correlata allo stadio di malattia; la profondità dell'invasione è un'importante componente del sistema di stadiazione. Tumori entro la parete intestinale (T1 e T2) sono usualmente considerati "early cancers" e comunque, dal momento che il tumore invade la muscularis mucosae e giunge alla sottomucosa oppure ai piani più profondi, le metastasi ai linfonodi o agli organi distanti sono più frequenti.

Neoplasie coliche. A oggi è d'obbligo assicurarsi che tutte le disseminazioni nodali siano determinate in modo che ogni paziente non abbia un trattamento subottimale. Tale principio è decisivo in quei casi con *early* CCR, visto che approssimativamente il 10% dei tumori T1 ha metastasi linfonodali. Le caratteristiche fenotipiche identificate negli esami istopatologici devono continuare ad avere un ruolo chiave nella definizione del tumore primario nel CCR; approcci recenti che non sono ancora pratica clinica standard, ma che potrebbero migliorare la prognosi del CCR, includono studi genotipici sul carcinoma primario, analisi di fattori istopatologici addizionali (recettori per fattore di crescita epidermico, stato mutazionale di K-ras) e stadiazione linfonodale avanzata (ultrastadiazione dei linfonodi mesenterici per micrometastasi utilizzando immuno-

stochimica o PCR-trascrittasi inversa o tecnologia con fluorescenza ottica). Procedure innovative come la dissezione endoscopica submucosa (*endoscopic submucosal dissection*, ESD) e la polipectomia laparoscopica assistita conferiscono la possibilità di garantire una resezione con margini liberi di una piccola lesione primaria senza operazione convenzionale.

- **Cancro del colon: T1** (invasione della sola submucosa)
 - Escissione locale (ESD o polipectomia laparoscopica assistita).
 - Resezione colica localizzata.
- **Cancro del colon: T2** (invasione della muscolare propria)
 - Resezione radicale, spesso resezione colica segmentaria ed escissione mesenterica "en bloc" dei linfonodi.

Colectomia

Linfoadenectomia

- Linfonodi all'ascella dei vasi nutritizi dovrebbero essere identificati per l'esame istopatologico.
- Linfonodi al di fuori dell'ambito resettivo considerati sospetti dovrebbero essere escissi.
- Linfonodi positivi non escissi indicano una resezione incompleta (R2).
- Sono considerati necessari minimo 12 linfonodi per un corretto esame istopatologico, così da stabilire chiaramente un eventuale stadio II del cancro del colon.

Laparoscopia

- Chirurghi con esperienza.
- No malattia che sconfini nel retto, o localmente avanzata, o metastatica, o ostruzione intestinale, o perforazione per cancro.
- Considerare la marcatura endoscopica preoperatoria del cancro.

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) e malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI)

- Considerare colectomie più estese per i pazienti con storia familiare di CCR o di giovane età (< 50 anni).

Neoplasie rettali. La gestione delle neoplasie rettali è divenuta progressivamente articolata ed è stata migliorata dalle informazioni disponibili con l'ecografia endorettale preoperatoria (*preoperative endorectal ultrasonography*, ERUS). L'accuratezza dell'ecografia nel determinare la profondità dell'invasione tumorale attraverso la stratificazione parietale del retto varia dal 60% al 93%. Attualmente, si possono annoverare tre opzioni curative maggiori: escissione locale, chirurgia addominale con preservazione sfinteriale (*sphincter-saving*) e resezione abdomino-perineale (*abdominoperineal resection*, APR). I candidati ideali per la terapia locale che preservi l'anatomia e la funzionalità dello sfintere anale includono quei pazienti affetti da piccole lesioni T1 (invasione soltanto della submucosa) e lesioni T2 (invasione della muscolare propria). Probabilmente i pazienti con lesioni T2 non dovrebbero essere sottoposti alla sola procedura chirurgica: la recidiva locale è infatti elevata. Vi sono tre approcci differenti per l'escissione locale del cancro rettale: transanale, transcoccigeale e trans-sfinterica. Quest'ultima è risultata associata a incontinenza fecale secondaria a disfunzione sfinteriale, e ciò ha fatto ridurre di molto il numero di esecuzioni di tali procedure. Recentemente, una nuova tecnica, la microchirurgia endoscopica transanale (*transanal endoscopic microsurgery*, TEM), rappresenta un'opzione mini-invasiva per l'escissione locale capace di aggredire lesioni rettali prossimali non accessibili per via transanale, trans-sfinterica, o transcoccigeale. In contrasto ai risultati favorevoli, questa tecnica re-

lativamente nuova non ha ottenuto molta popolarità a causa del costoso equipaggiamento, della scarsa familiarità con il setup e per la complessità del sistema operativo della TEM stessa. Il sistema radiante endocavitario per contatto (*endocavitary contact radiation therapy*, ECR) è un trattamento mini-invasivo i cui risultati sono comparabili con i rilievi di radicalità oncologica di altre terapie locali per le neoplasie rettali T1 e T2 stadiate con ERUS. In ogni modo, in analogia ad altre terapie locali, i risultati oncologici dopo ECR sono peggiori di quelli della terapia chirurgica radicale. A causa della possibilità di non ricorrere all'anestesia generale, l'ECR è un'attraente opzione per i pazienti fragili. I dati clinici che comparano la chirurgia radicale agli approcci locali per *early* CCR sono eterogenei a causa della selezione dei pazienti, dei disegni degli studi e riguardo l'uso di terapia adiuvante e/o neoadiuvante. I tassi di recidiva sono elevati nei pazienti sottoposti a escissione locale, che dovrebbe essere riservata a neoplasie a basso rischio e in quei pazienti che accettino una probabilità aumentata di recidiva neoplastica e di sottoporsi a un periodo prolungato postoperatorio di sorveglianza oncologica; in questi casi un ruolo importante è giocato dalla chirurgia di "salvataggio". Per i pazienti con tumore rettale T1, la selezione per l'escissione locale è consigliata per lesioni piccole, di basso grado, distali e senza evidenza di invasione linfovaskolare. Dunque, la decisione riguardo l'escissione locale *versus* la resezione standard in questa popolazione di pazienti richiede un'analisi individualizzata dei rischi e dei benefici. Per i pazienti con neoplasie T2, la selezione per l'escissione locale è estremamente ristretta dai fattori e dagli indicatori di rischio correlati ai pazienti e al tumore.

- **Cancro distale del retto: T1**
 - Escissione locale.
 - Resezione radicale, spesso una APR.

- La radio(chemio)terapia postoperatoria non è generalmente indicata.
- **Cancro distale del retto: T2**
 - Escissione locale con terapia adiuvante preoperatoria o postoperatoria.
 - Resezione radicale senza terapia adiuvante, spesso una APR.
- **Cancro medio del retto: T1**
 - Escissione locale (es. TEM).
 - Resezione radicale, usualmente una resezione anteriore bassa con anastomosi ultra-bassa. Eventualmente confezionamento di una diversione enterostomale temporanea prossimale.
 - La radio(chemio)terapia postoperatoria non è generalmente indicata.
- **Cancro medio del retto: T2**
 - Escissione locale (es. TEM) con terapia adiuvante sia preoperatoria sia postoperatoria.
 - Resezione radicale simile a quella per un cancro T1.
- **Cancro prossimale del retto: T1 e T2**
 - Resezione radicale, usualmente una resezione anteriore bassa.

Principi di tecnica chirurgica

- **Escissione transanale.** Criteri: < 30% della circonferenza enterica, diametro massimo < 3 cm, margini liberi (> 0,3 cm), mobile (non fisso ai piani profondi), entro gli 8 cm dalla rima anale, T1, T2, assenza di invasione linfovaskolare o perineurale, ben differenziato, adeguata identificazione rettale.
- **Resezione transaddominale.** Resezione addomino-perineale o resezione anteriore bassa o anastomosi coloanale utilizzando l'escissione mesorettale totale, affinché si riduca il tasso di margini radiali positivi e si esegua una completa mobilizzazione rettale.

Dal punto di vista diagnostico e terapeutico, il carcinoma del retto medio e basso, cioè extrape-

ritoneale (normalmente fino a 11-12 cm dal margine anale), presenta delle peculiarità che lo distinguono nettamente dal carcinoma del colon, mentre l'approccio al carcinoma del retto alto non si differenzia sostanzialmente da quello del sigma. La chirurgia del carcinoma del retto medio-basso presenta delle difficoltà tecniche, al punto che in alcuni Paesi europei e nord-americani essa viene demandata a Centri specialistici. I cardini di questa chirurgia, al momento attuale, riguardano: l'escissione totale del mesoretto, nota come *total mesorectal excision* (TME), nei limiti del possibile la conservazione dell'innervazione simpatica e parasimpatica, detta anche *nerve-sparing technique*, il margine di sezione distale alla neoplasia libero da neoplasia. I principali interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono: la resezione anteriore bassa del retto, la resezione del retto con anastomosi coloanale, l'amputazione addomino-perineale (intervento di Miles) e l'escissione locale. La valutazione istologica del pezzo operatorio deve fornire dei criteri diagnostici minimi (da riportare sempre nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete ed eventuale infiltrazione della sierosa e del grasso periviscerale, distanza dei margini di resezione prossimale, distale, numero di linfonodi esaminati e numero di linfonodi metastatici, presenza/assenza di invasione vascolare e/o linfatica. In particolare, nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesorettale e la distanza del margine di resezione radiale dalla neoplasia espressa in mm. Nei pazienti trattati con terapia neoadiuvante dovrebbe essere riportato il grado di regressione tumorale (*tumour regression grade*, TRG). Nel caso dei tumori del retto deve essere sempre eseguita una stadiazione integrata prima di qualsiasi procedura terapeutica, escluse ovviamente le situazioni di emergenza per occlusioni e sanguinamenti.

5.5. Trattamento delle lesioni localmente avanzate

Comprendono neoplasie che alla stadiazione clinica vanno al di fuori della parete rettale o che coinvolgono i linfonodi regionali, senza infiltrare organi pelvici a tal punto da impedire una resezione chirurgica radicale [T3-4 (resecabile), T1-2N1-2, M0].

La radioterapia preoperatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato. Due modalità di trattamento preoperatorio sono utilizzate:

- una prevede la sola radioterapia per 5 giorni precedenti la chirurgia con dosi singole elevate (5 Gy);
- l'altra la combinazione di radioterapia per circa 5-6 settimane con dosi convenzionali (1,8-2 Gy) con 5-FU in infusione continua.

Nei casi con coinvolgimento della fascia mesoretale (CRM+) o cT4, un sovradosaggio sul T ha evidenziato percentuali elevate (> 80%) di resecabilità R0 in studi di fase II di radiochemioterapia preoperatoria. Un ruolo può avere l'impiego di capecitabina in sostituzione dell'infusione di 5-FU in pazienti con controindicazioni al posizionamento di cateteri venosi centrali (CVC). I trattamenti polichemioterapici associati alla radioterapia devono, allo stato attuale, essere limitati a protocolli di ricerca, in assenza di studi randomizzati che ne dimostrino la superiorità rispetto all'impiego del solo 5-FU/folato. Non vi è evidenza di differenze nella riduzione dell'incidenza di recidive locali tra un regime ipofrazionato seguito da chirurgia immediata e un regime radiochemioterapico seguito da chirurgia posticipata. La radiochemioterapia preoperatoria è in grado di determinare down-staging della neoplasia rettale, con la completa negativizzazione del pezzo operatorio in percentuali variabili dal 10% al 25%, e conse-

guente riduzione degli interventi di resezione adomino-perineale, soprattutto nei pazienti con lesioni del retto basso non candidabili a escissione locale. Si consiglia la valutazione della risposta della neoplasia dopo il trattamento preoperatorio radiochemioterapico, al fine di pianificare in maniera appropriata il successivo intervento chirurgico. Gli esami di imaging dovranno essere gli stessi condotti per la stadiazione iniziale di T e N. Nei casi di risposta clinica completa è possibile avviare i pazienti a studi di conservazione dell'organo, che prevedono l'escissione locale della cicatrice residua o la sola osservazione. Fra il termine del trattamento chemioradiante e la chirurgia devono intercorrere non meno di 4 settimane e non più di 8-10 settimane. Nei pazienti sottoposti a trattamento radiochemioterapico preoperatorio può essere valutato l'impiego di un trattamento adiuvante dopo l'intervento di resezione, anche se non ci sono sicure evidenze di un beneficio della chemioterapia basata su 5-FU. Si raccomanda l'introduzione dei pazienti in studi clinici. I pazienti in stadio II e III che per sottostadiazione iniziale non avessero effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a radiochemioterapia adiuvante (irradiazione con 45-50 Gy associata a schemi di chemioterapia basati sul 5-FU).

Stadio II-III [T3-4 (resecabile), T1-2N1-2, M0]

- **Cancro del retto distale e medio cT3, CRM-, N0**
 - Radioterapia preoperatoria (5 Gy x 5 giorni) seguita da chirurgia immediata.
 - Radiochemioterapia (45-50 Gy + 5-FU in infusione o capecitabina) seguita dopo 8-10 settimane da chirurgia.
 - In caso di risposte maggiori dopo trattamento radiochemioterapico, la conservazione d'organo (escissione locale, *wait and see*) può essere praticata all'interno di studi clinici.

- **Cancro del retto distale e medio cT3, N+**
 - Radiochemioterapia (45-50 Gy + 5-FU in infusione o capecitabina) seguita dopo 8-10 settimane da chirurgia.
 - In caso di risposte maggiori dopo trattamento radiochemioterapico, la conservazione d'organo (escissione locale, *wait and see*) può essere praticata all'interno di studi clinici.
 - La chemioterapia adiuvante può essere valutata. Si raccomanda l'introduzione dei pazienti in studi clinici.
- **Cancro del retto distale e medio cT3 CRM+ o cT4 resecabile**
 - Radiochemioterapia (45-50 Gy sulla pelvi, con possibile sovradosaggio fino a 55 Gy di dose totale sul T, + 5-FU in infusione o capecitabina) seguita dopo 8-10 settimane da chirurgia.
 - In caso di risposte maggiori dopo trattamento radiochemioterapico, la conservazione d'organo (escissione locale, *wait and see*) può essere praticata all'interno di studi clinici.
 - La chemioterapia adiuvante può essere valutata. Si raccomanda l'introduzione dei pazienti in studi clinici.
- **Cancro del retto distale e medio pT3-4 o pN+**
 - Questa situazione è giustificata solo per sottostadiazione diagnostica, perché altrimenti il trattamento radio(chemio)terapico deve precedere la chirurgia.
 - Radiochemioterapia secondo la successione: chemioterapia 2 mesi (5-FU/folato), radiochemioterapia (45-50 Gy + 5-FU in infusione o capecitabina), 2 mesi (5-FU/folato).
 - Particolare attenzione va posta alla valutazione della presenza di anse intestinali nello scavo pelvico postoperatorio, condizione che controindicherebbe il trattamento radioterapico.

- **Cancro del retto prossimale**

- Il trattamento preoperatorio radio(chemio)terapico va eseguito nelle modalità precedentemente indicate quando il polo inferiore della lesione arriva al terzo medio o la lesione sia CRM+ posteriormente o cT4 (per infiltrazione di organi pelvici, ma non per infiltrazione del tenue, nel qual caso occorre intervenire immediatamente chirurgicamente).

Lesioni non resecabili

Comprendono neoplasie che alla stadiazione clinica infiltrano organi pelvici non consentendo una resezione chirurgica radicale [T4 (non resecabile), M0]. Il trattamento radiochemioterapico è raccomandato, seguito da chirurgia allargata all'organo pelvico infiltrato alla diagnosi, da eseguire preferibilmente anche quando si è di fronte a una riduzione della neoplasia rispetto alla sua estensione precedente il trattamento radiochemioterapico.

Stadio III [T4 (non resecabile), M0]

- Radiochemioterapia (45-50 Gy sulla pelvi, con sovradosaggio fino a 55 Gy di dose totale sul T, + 5-FU in infusione o capecitabina) seguita dopo 8-10 settimane da chirurgia.
- In caso di risposte maggiori dopo trattamento radiochemioterapico, l'organo infiltrato prima del trattamento neoadiuvante va comunque rimosso.
- La chemioterapia adiuvante deve essere somministrata.

5.6. Trattamento medico della malattia del colon operato

La prescrizione della chemioterapia adiuvante è condizionata dalla stadiazione della malattia e dalla presenza di fattori prognostici anatomopatologici

e molecolari. La stadiazione patologica TNM dell' *American Joint Committee on Cancer* rappresenta il fattore più importante per determinare la prognosi a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale. Altri fattori patologici e clinici sono stati proposti per individuare i pazienti a diverso rischio: grading, invasione linfovaskolare, invasione perineurale, ostruzione e perforazione del colon, elevati livelli preoperatori del CEA. Tra i fattori prognostici biomolecolari, la p53, la DCC e la delezione 18q e l'instabilità dei microsatelliti (MSI) sono state valutate senza una chiara evidenza predittiva. La timidilato sintetasi (TS) e la diidropirimidin-deidrogenasi (DPD) sono risultate importanti come fattori predittivi di risposta al trattamento e tossicità alle fluoropirimidine. Esistono poi altri fattori molecolari, come l'espressione di EGFR (*epidermal growth factor receptor*) e l'assetto mutazionale di K-ras che possono predire il beneficio del trattamento con anticorpi anti-EGFR nella malattia avanzata, ma che non trovano riscontro nella scelta della terapia adiuvante. Attualmente 12 o più linfonodi esaminati sono ritenuti il cut-off per considerare un paziente correttamente stadionato. In caso di un numero più basso, il paziente deve essere considerato come soggetto linfonodipositivo e di conseguenza trattato con terapia adiuvante. L'impiego della chemioterapia sistemica nello stadio I non trova evidenza in letteratura. Nello stadio III la chemioterapia adiuvante costituisce uno standard. Recentemente, i risultati provenienti dallo studio MOSAIC e dallo studio NSABP C07 hanno definito la combinazione di 5-FU in combinazione con acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX e FLOX) quale trattamento standard in questo gruppo di pazienti linfonodipositivi. Il ruolo della chemioterapia adiuvante nello stadio II del carcinoma del colon rimane controverso. Il beneficio assoluto in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) a 5 anni

che si ottiene con la chemioterapia adiuvante nel II stadio è stimato essere del 2-4%. I decessi correlati al trattamento sono approssimativamente l'1%. Nello studio MOSAIC i pazienti con stadio II non hanno ottenuto alcun incremento della DFS e dell'OS. Le linee guida dell' *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) non raccomandano l'utilizzo della chemioterapia adiuvante per pazienti con carcinoma del colon in stadio II. Il gruppo di esperti enfatizza come il processo decisionale terapeutico nello stadio II del carcinoma del colon debba comprendere la scelta consapevole del paziente e la responsabilità da parte dei chirurghi e degli oncologi medici di fornire una corretta informazione in modo che il paziente possa decidere consapevolmente. Tuttavia, i pazienti con carcinoma del colon in stadio II con interessamento linfonodale incerto (numero di linfonodi analizzati < 12), forme T4, perforazione o istologia scarsamente differenziata, possono essere considerati candidati alla chemioterapia adiuvante. Le linee guida ASCO hanno analizzato l'attuale ruolo dei marker molecolari predittivi/prognostici e hanno concluso che non ci sono studi prospettici che dimostrano l'utilità clinica di queste indagini biomolecolari per selezionare i pazienti. Il 75% dei pazienti con carcinoma del colon ha un'età superiore a 65 anni. Gli studi clinici tendono ad avere una bassa percentuale di questi pazienti, pertanto i dati sono poco rappresentativi. Gli studi disegnati *ad hoc* sono molto pochi e spesso non conclusivi. Nei pazienti con età superiore a 75 anni la decisione di trattare con terapia adiuvante deve tenere conto delle comorbilità, del *performance status* (PS) e dei fattori di rischio. La decisione di trattare deve essere presa analizzando tutti questi fattori caso per caso. I pazienti in questa fascia d'età devono essere valutati utilizzando le scale geriatriche per determinare in modo preciso le comorbilità e prendere decisioni in modo ponderato.

5.7. Trattamento della malattia avanzata

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma colo-rettale presenta malattia metastatica alla diagnosi e il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata. La terapia dei malati con CCR avanzato deve essere concepita come una strategia globale e non più come semplice linea di trattamento (*continuum care*). In questa logica va collocata la chirurgia, quando possibile, e periodi di sospensione della terapia medica o di mantenimento con farmaci biologici. Questa strategia deve essere governata dai risultati scientifici, dall'esperienza e dagli obiettivi che si vogliono raggiungere nelle varie fasi della malattia. La terapia medica, mediante l'utilizzo della chemioterapia e dei farmaci biologici, risulta efficace nel prolungare OS, sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e qualità di vita (*quality of life*, QoL) dei pazienti con tumore avanzato o metastatico. Attualmente l'OS oscilla intorno a 20-25 mesi. Questo risultato si correla con il numero di farmaci somministrati nel corso della malattia, infatti pazienti che hanno ricevuto i tre farmaci attivi hanno la migliore sopravvivenza. Il trattamento chemioterapico iniziato nel paziente asintomatico risulta più efficace in termini sia di sopravvivenza sia di qualità della vita (Livello di Evidenza I), rispetto al paziente già sintomatico al momento della diagnosi. Per molti decenni il 5-FU ha rappresentato il farmaco di scelta da solo o in combinazione con acido folinico (AF). Una metanalisi ha dimostrato un aumento della percentuale di risposte obiettive e della sopravvivenza con la combinazione 5-FU e AF rispetto al 5-FU in bolo. La schedula di somministrazione [bolo *vs* infusione continua (IC)] determina la diversa tossicità (Livello di Evidenza I). Recentemente sono stati introdotti due farmaci molto attivi in combinazione con 5-FU o fluoropirimidine orali nel

cancro del colon-retto: irinotecan e oxaliplatino. Le combinazioni FOLFOX e FOLFIRI o con capecitabina in sostituzione del 5-FU sono risultate equivalenti in prima linea in termini di PFS e OS, con un differente spettro di tossicità. FOLFOX e FOLFIRI sono superiori in termini di *outcome* rispetto a 5-FU e AF (Livello di Evidenza I).

In seconda linea la somministrazione del FOLFOX dopo FOLFIRI sembra invece la sequenza migliore. La fluoropirimidina orale capecitabina può essere utilizzata in sostituzione del 5-FU con risultati sovrapponibili, ma con aspetti diversi di tossicità (sindrome mano-piede, diarrea, mucosite). Nel trattamento del cancro del colon-retto sono stati recentemente introdotti tre anticorpi monoclonali: bevacizumab, diretto contro il VEGF (*vascular endothelial growth factor*), cetuximab e panitumab contro l'EGFR. Bevacizumab in combinazione con irinotecan e 5-FU (IFL) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in prima linea in termini di PFS e OS, con una tossicità maggiore (proteinuria, eventi vascolari arteriosi, perforazione e sanguinamenti) rispetto alla sola capecitabina, anche se le percentuali di incidenza di eventi avversi sono basse. L'attività della combinazione capecitabina e bevacizumab in prima e seconda linea è stata confermata da altri studi e da studi di fase IV (studi BRITe e BEAT). Cetuximab (anti-EGFR) ha dimostrato di essere efficace in pazienti pretrattati resistenti a irinotecan e per tale motivo può attualmente essere impiegato in terapia di seconda linea, in presenza di positività del recettore EGFR sul tessuto tumorale. È oggi discutibile la reale utilità di tale determinazione, poiché non esiste una correlazione tra espressione di EGFR e risposta al trattamento. Recentemente è stato dimostrato che lo stato mutazionale dell'oncogene K-ras predice il risultato del trattamento con cetuximab e panitumumab. Infatti, solo se K-ras non è mutato (WT) i due

anticorpi anti-EGFR hanno un impatto sia sulla percentuale di risposta sia su PFS e OS. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha recentemente ampliato l'indicazione dei due farmaci all'associazione con qualunque chemioterapia e in qualunque linea di malattia, a condizione che si escluda la presenza di una mutazione di K-ras. Panitumumab ha dimostrato efficacia sulla sopravvivenza (sia PFS sia OS) nei pazienti già trattati con più linee di chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto (BSC) e attualmente si colloca in terza linea in monochemioterapia o in caso di reazioni avverse a cetuximab. Altro punto importante del trattamento del cancro del colon-retto avanzato è rappresentato dai pazienti che presentano metastasi resecabili, per i quali è necessaria un'immediata valutazione multidisciplinare. I pazienti giudicati operabili vanno avviati direttamente alla chirurgia. Uno studio ha valutato la possibilità di un trattamento pre- e postoperatorio con un incremento della PFS a 3 anni. Tuttavia, la prima scelta sembra ancora la più accreditata. Diverso è il caso di pazienti che non sono immediatamente operabili, ma che lo possono divenire con una riduzione volumetrica significativa delle metastasi dopo un trattamento farmacologico preoperatorio. I risultati in casistiche selezionate sono molto interessanti: 20-40% di pazienti precedentemente giudicati inoperabili, dopo 3-6 cicli di chemioterapia preoperatoria, hanno ricevuto una chirurgia R0. L'OS e la PFS a 3 e 5 anni sono molto simili a quelle dei pazienti immediatamente eleggibili per la chirurgia. Un regime a tre farmaci FOLFOXIRI (5-FU/acido folinico infusione, oxaliplatino, irinotecan), che è risultato significativamente superiore in termini di attività, tempo a progressione e OS rispetto al regime a due farmaci FOLFIRI, ha dimostrato, in relazione all'elevata percentuale di R0, di ottenere un'ottima resecabilità in pazienti prima non suscettibili di

chirurgia. Nei pazienti con grave compromissione del PS, anziani oltre i 75 anni d'età o affetti da altre patologie gravi concomitanti può essere considerato l'impiego di una monochemioterapia. Tuttavia, i regimi di associazione FOLFOX e FOLFIRI possono essere impiegati nel paziente anziano con buon PS, con un attento monitoraggio delle eventuali tossicità (Livello di Evidenza I). Al momento attuale è preferibile iniziare il trattamento con l'associazione 5-FU o capecitabina più oxaliplatino o irinotecan in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni, limitando la monoterapia a pazienti con malattia a scarsa aggressività che non abbiano possibilità di un successivo approccio chirurgico recettivo, oppure a pazienti in scadute condizioni generali. Capecitabina può essere impiegata (analogamente al soggetto non anziano) in sostituzione del 5-FU in presenza di controindicazioni al posizionamento di CVC. In prima linea bevacizumab in combinazione con capecitabina può essere considerato di prima scelta in pazienti che non hanno controindicazioni. Vanno esclusi da tale trattamento pazienti con ipertensione non controllata, diatesi emorragica e rischi di perforazione e/o emorragia. L'impiego di anti-VEGF nel paziente ultrasettantenne deve essere valutato con attenzione, per il potenziale maggiore rischio di tromboembolia, mentre l'impiego di cetuximab sembra sovrapponibile, per efficacia e tossicità, a quanto evidenziato nei pazienti più giovani. Allo stato attuale sono sconsigliate combinazioni di più farmaci biologici. I pazienti in progressione dopo una prima linea dovrebbero essere sottoposti a un trattamento di seconda linea tutte le volte che le condizioni lo consentono. La disponibilità di diversi farmaci efficaci e la dimostrazione che la sopravvivenza è correlata al numero di chemioterapici impiegati nel corso della storia della malattia giustificano l'impiego della chemioterapia anche in linee successive (terza, quarta),

Tabella 5.2 Raccomandazioni e Livelli di Evidenza per la terapia del carcinoma del colon-retto

Raccomandazione	Livello di Evidenza
A	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e AF con oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecan (FOLFIRI) sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia; in alternativa il farmaco di scelta è il 5-FU, preferibilmente somministrato in infusione continua e associato ad AF. Non esiste differenza tra l'impiego in prima linea di una combinazione rispetto all'altra. Le fluoropirimidine orali (capecitabina, UFT) possono sostituire la monoterapia con 5-FU + AF (Livello di Evidenza I)
B	Allo stato attuale l'impiego di capecitabina in combinazione con oxaliplatino (CAPOX) può sostituire i regimi infusionali, mentre la sua associazione con irinotecan (CAPIRI) deve essere impiegata, con attenzione agli effetti collaterali, soltanto nei pazienti in cui esistano controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5-FU (Livello di Evidenza II)
B	L'associazione di bevacizumab (anti-VEGF) alla chemioterapia con 5-FU o capecitabina e irinotecan o oxaliplatino nei pazienti non pretrattati è superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia e può essere considerata di prima scelta in pazienti senza controindicazioni. Bevacizumab in associazione alla chemioterapia può essere impiegato in seconda linea nei pazienti che non lo abbiano impiegato in prima linea (Livello di Evidenza II)
A	Nei pazienti in buone condizioni generali, che sono in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico, deve essere sempre preso in considerazione un trattamento di seconda linea (Livello di Evidenza I)
B	I regimi di associazione 5-FU-oxaliplatino (FOLFOX) e 5-FU-irinotecan (FOLFIRI) possono essere utilizzati nel paziente anziano ultrasettantenne dopo una valutazione multidimensionale che possa selezionare i soggetti con buon <i>performance status</i> e con un attento monitoraggio delle eventuali tossicità (Livello di Evidenza II)

nei pazienti in buone condizioni generali. Recenti studi fanno ipotizzare, nei pazienti con malattia a lenta evolutività, la possibilità di impiegare una strategia terapeutica che preveda delle pause nel trattamento, allo scopo di ridurre la tossicità e migliorare la QoL. Per quanto concerne la chemioterapia loco-regionale, non vi è attualmente evidenza di una sua maggiore efficacia rispetto alla terapia sistemica (Livello di Evidenza I), sia perché l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale, sia per le complicanze connesse a cateteri intrarteriosi e pompe infusionali. I risultati dell'ipertermia con chemioterapia intraoperatoria sono da considerare ancora sperimentali e devono essere ottenuti in Centri altamente qualificati e con esperienza.

5.7.1. Raccomandazioni e Livelli di Evidenza

La terapia medica effettuata in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e

QoL, rispetto a quella eseguita alla comparsa di sintomi (Livello di Evidenza I) [*Tabella 5.2*].

5.7.2. Valutazione della risposta al trattamento

Nella malattia avanzata la risposta al trattamento farmacologico viene valutata tramite i parametri codificati dai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) utilizzando l'esame clinico e la diagnostica per immagini. Le lesioni misurabili (dimensioni > 10 mm alla TC in caso di lesioni viscerali) vengono identificate come lesioni target. Tutte le altre lesioni sono identificate come lesioni non target. I criteri RECIST codificano 4 tipi di risposta al trattamento, come riportato oltre. La risposta globale al trattamento è definita come la migliore risposta dall'inizio del trattamento fino a progressione o recidiva di malattia.

Valutazione delle lesioni target

- Risposta completa (*complete response*, CR):

scomparsa di tutte le lesioni target.

- Risposta parziale (*partial response*, PR): riduzione di almeno il 30% della somma dei maggiori diametri, prendendo come riferimento la somma basale dei maggiori diametri.
- Malattia stabile (*stable disease*, SD): riduzione insufficiente per essere qualificata come PR o incremento insufficiente per essere qualificato come PD, prendendo come riferimento la somma basale dei maggiori diametri.
- Malattia in progressione (*progression disease*, PD): incremento di almeno il 20% nella somma dei maggiori diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la più piccola somma dei maggiori diametri registrata dall'inizio del trattamento, o comparsa di una o più lesioni nuove.

Valutazione delle lesioni non target

- Risposta completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni non target e normalizzazione del marker tumorale.
- Risposta incompleta/Malattia stabile (SD): persistenza di una o più lesioni non target e/o livelli anormali di marcatore tumorale.
- Malattia in progressione (PD): comparsa di una o più nuove lesioni e/o sicura progressione delle lesioni non target esistenti.

Valutazione della migliore risposta obiettiva

La migliore risposta obiettiva è la migliore risposta registrata dall'inizio del trattamento fino alla progressione/recidiva di malattia.

5.8. Follow-up

Un programma di follow-up viene correntemente applicato nei pazienti con CCR, ma non vi sono inequivocabili evidenze dell'efficacia di un regime particolarmente intensivo in termini di aumento di sopravvivenza, proporzione di pazienti ri-operati con intento curativo, QoL, anche se l'ormai consolidato trattamento combinato chemiochirurgico dei pazienti oligometastatici favorisce sopravvivenze prolungate, tali da giustificare un FUP intensivo. Le principali finalità del follow-up sono: favorire una diagnosi di recidiva/metastasi in fase precoce, sorvegliare sull'insorgenza di neoplasie metacrone, offrire supporto psicologico ai pazienti (rassicurazione), in parte contrastato, tuttavia, dall'effetto opposto di ansia dell'esame; consentire l'audit (controllo di qualità) delle terapie effettuate. Gli obiettivi di un programma di follow-up sono rappresentati da:

- identificazione precoce, in fase asintomatica, di recidive locali e/o di metastasi a distanza, nonché di tumori primitivi metacroni;
- benefici in termini di sopravvivenza libera da malattia;
- buona QoL e compliance della popolazione sottoposta a follow-up;
- accettabile rapporto costi-benefici.

Nelle *Tablelle 5.3, 5.4, 5.5 e 5.6* sono riportati gli algoritmi relativi agli esami consigliati per il follow-up dei pazienti con CCR: le indicazioni riportate sono basate sulle linee guida delle princi-

Tabella 5.3 Follow-up dopo polipectomia: follow-up con sola colonscopia

Anni	1	2	3	4	5	Anni successivi al 5°
Adenoma singolo					X	
Adenomi multipli	X		X			A 8 anni, poi ogni 5 anni se negative
Polipo maligno	X		X			A 8 anni, poi ogni 5 anni se negative

Tabella 5.4 Carcinoma del colon o del retto intraperitoneale (stadi T1-T2, N0)

Mesi	Primo anno					2°-5° anno	
	1	3	6	9	12	6	12
Anamnesi ed esame clinico	X		X		X		X
Ematochimici	X		X		X		X
Marker (CEA, Ca19.9)	X		X		X	X	X
Ecografia epatica e/o TC dell'addome			X		X	X	X
Colonscopia			X		X		Al terzo anno

N.B. La colonscopia va ripetuta dopo il terzo anno ogni 3 anni.

Tabella 5.5 Carcinoma del colon o del retto intraperitoneale (stadi T3-T4, N0/qualsiasi T, N+)

Mesi	Primi 2 anni					3° anno		4°-5° anno	
	1	3	6	9	12	6	12	6	12
Anamnesi ed esame clinico	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ematochimici	X	X	X	X	X		X	X	X
Marker (CEA, Ca19.9)		X	X	X	X	X	X	X	X
Ecografia epatica			X			X			X
TC dell'addome (+ pelvi se cancro del retto)					X		X		
TC del torace					X		X		
Colonscopia					Al primo anno		X		
Sigmoidoscopia nel cancro del retto			X		X				

N.B. La colonscopia va ripetuta dopo il terzo anno ogni 3 anni.

Tabella 5.6 Carcinoma del retto extraperitoneale

Mesi	1° anno					2° anno				3° anno	
	1	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12
Anamnesi ed esame clinico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Marker (CEA, Ca19.9)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rettoscopia			X		X	X	X	X	X		
Ecografia epatica e/o TC			X		X		X		X	X	X
Colonscopia					X						X
Rx/TC del torace					X				X		X

N.B. La colonscopia va ripetuta dopo il terzo anno ogni 3 anni.

pali società scientifiche [Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), ASCO].

In queste neoplasie, l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico di molti casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo interdisciplinare al quale far afferrire i pazienti per la diagnosi e il trattamento. È consigliata, laddove possibile, la creazione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche di ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica, dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture dove tali competenze sono disponibili. La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo interdisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi l'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento.

5.9 Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

Il gruppo multidisciplinare (Core Team) della patologia neoplastica del colon-retto è composto da un gruppo di professionisti di diverse specialità (Oncologi Medici, Radioterapisti, Gastroenterologi, Chirurghi, Anatomopatologi, Endoscopisti e Radiologi) accreditati come esperti della materia in funzione di:

- comprovata esperienza in materia di patologia coloretale;
- numero di casi trattati per anno e tempo dedicato all'assistenza per questa patologia;
- regolare partecipazione a incontri interdisciplinari dedicati alla pianificazione diagnostico-

terapeutica dei singoli casi clinici;

- regolare aggiornamento professionale specifico e partecipazione ai programmi di assicurazione di qualità.

Professionisti componenti il Core Team

- Coordinatore Clinico, cui compete la responsabilità organizzativa del Core Team.
- Chirurghi dedicati, con formazione specifica e che effettuino personalmente non meno di 50 nuovi interventi l'anno per tale patologia.
- Radiologi con comprovata esperienza nel campo dell'imaging (ecografia, TC, RM) addominale (numero minimo di TC dell'addome refertate ≥ 500 l'anno).
- Patologo responsabile, con formazione specifica nella diagnosi istologica e citologica dei tumori del colon-retto.
- Oncologo Medico con specifica esperienza nel campo dei tumori del colon-retto.
- Radioterapista Oncologo (staff composto da almeno due unità, titolare e sostituto, in considerazione delle eventuali sostituzioni) con specifica esperienza nel campo dei tumori del retto.
- Tecnici di Radiologia dedicati, con specifica formazione ed esperienza nel campo della diagnostica strumentale radiologica.
- Infermiere Professionali dedicate, con formazione professionale specifica anche nell'area della comunicazione.
- Psicologo con specifica formazione nel campo delle problematiche personali, familiari e sociali riferibili a pazienti con cancro del colon-retto, in particolare i soggetti colostomizzati.
- Data Manager responsabile della raccolta e dell'analisi di tutti i dati clinici. Tali dati dovranno essere disponibili per le sessioni periodiche di Audit Clinico.
- Amministrativo per il supporto segretariale.

Professionisti che affiancano il Core Team ma che non ne fanno parte (cosiddetti Consulenti)

- Infermiere esperto nella gestione delle colostomie.
- Terapista del dolore.
- Un Genetista/Consulente Genetico.

Il Core Team dovrà produrre percorsi diagnostico-terapeutici scritti per la gestione della malattia in tutti i suoi stadi. Periodicamente tali protocolli dovranno essere ridiscussi e, ove necessario, collegialmente modificati. Il Core Team dovrà riunirsi in incontri settimanali multidisciplinari per la discussione di tutti i casi clinici e in incontri periodici di Audit Clinico. A tal fine andranno identificati degli indicatori di processo, di risultato e di qualità del servizio.

L'attività di ricerca e l'attività didattica sono parte fondamentale della funzione dell'Unità Clinica e il loro monitoraggio sarà oggetto di analisi nell'ambito delle riunioni di Audit Clinico.

Volume critico

Il Core Team della patologia del colon-retto, per mantenere gli elevati standard che la definiscono e per giustificarne l'impegno economico, dovrà prendere in cura almeno 100 nuovi casi di tumore del colon-retto ogni anno e dovrà gestire diagnosi, terapie e follow-up.

Requisiti tecnologici di base

- Diagnostica per immagini
 - Ecografo con sonda convex addominale e transrettale multiplanare*.
 - TC spirale multistrato (minimo 4 strati).
 - RM con campo magnetico di almeno 1,5 T, gradienti di campo di almeno 20 mT/m, bobine phased array*.
 - Per la diagnostica dei tumori del colon non è necessario avere a disposizione l'ecografia transrettale né la RM per la stadiazione lo-

cale, che sono invece assolutamente necessarie per la valutazione del retto.

Requisiti tecnologici per l'eccellenza

- Diagnostica per immagini
 - Ecografo con sonda convex addominale e transrettale multiplanare.
 - Ecoendoscopio.
 - TC spirale multistrato (minimo 16 strati).
 - RM con campo magnetico di almeno 1,5 T, gradienti di campo di almeno 20 mT/m, bobine phased array.
 - PET/TC.
- Radioterapia
 - Sistemi per favorire la riproducibilità del trattamento e la protezione degli organi sani.
 - TC-simulatore.
 - Stazione di contornamento per la definizione dei volumi di interesse con possibilità di fusione di immagini multimodali (TC ± RM ± PET ecc.) e di elaborazione del piano di trattamento dosimetrico in grado di gestire come minimo tecniche 3D.
 - Rete di trasferimento immagini tra TC, sistema di pianificazione del trattamento (*treatment planning system*, TPS), unità di trattamento e postazioni di consultazione immagini.
 - Due acceleratori lineari dotati di: collimatore multilamellare, dispositivo elettronico per l'acquisizione di immagini digitali del fascio di fotoni e di sistema di verifica e controllo dell'impostazione dei trattamenti.
 - Attrezzature di planning e di trattamento in grado di consentire trattamenti ultraconformati [*intensity modulated radiation therapy* (IMRT), stereotassi] o di radioterapia intraoperatoria (*intraoperative radiation therapy*, IORT) per fronteggiare situazioni di particolare estensione di malattia primitiva o di malattia ricorrente nella pelvi, che possano

necessitare di tali tecnologie per un ottimale trattamento.

Organizzazione dell'Ambulatorio di Prime Visite e della visita di comunicazione del percorso diagnostico-terapeutico, pazienti sintomatici

- Frequenza: ≥ 1 a settimana.
- Tempi di attesa: non superiori a 10 giorni lavorativi dal momento della richiesta.
- Presenze: Chirurgo, Radiologo, Oncologo Medico, Radioterapista, Infermiere professionale.
- Obiettivo: valutazione clinica e pianificazione dell'iter diagnostico e nuovo appuntamento per diagnosi conclusiva e terapia indicata.
- Comunicazione della diagnosi: entro 15 giorni lavorativi.

I tempi di attesa prima dell'intervento chirurgico o prima dell'inizio del trattamento radiante preoperatorio non dovranno essere superiori a 3-4 settimane.

Bibliografia

Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51

André T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2896-903

Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade (result from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients). *World J Surg Oncol* 2007; 5: 73

Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504

Cahill RA, Leroy J, Marescaux J. Localized resection for colon cancer. *Surg Oncol* 2009; 18: 334-42

Chaparro M, Gisbert JP, del Campo L, et al. Accuracy of Computed Tomographic Colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; 80: 1-17

Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp. 143-64

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45

de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47

Di Costanzo F, Sobrero A, Gasperoni S, et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of colon cancer: randomised multicenter trial of the Italian Intergroup of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer (INTACC). *Ann Oncol* 2003; 14: 1365-73

Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 450-6

Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al. N9741: oxaliplatin (Oxal) or CPT11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT11 in advanced colorectal cancer (CRC)—Updated efficacy and quality of life (QOL) data from an intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252a (abstract 1009)

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil

- plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3347-53
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33
- Grothey A. Optimized treatment of metastatic colorectal cancer. *Educational Book of ASCO 2009*, pp. 209-11
- Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010; 28: 264-71
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42
- Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-42
- Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207-17
- Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6877s-84
- Rosen LS, et al. New Approaches to Assessing and Treating Early-Stage Colon and Rectal Cancer: Summary Statement from 2007 Santa Monica Conference. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (22 Suppl.): 6853-6
- Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8664-70
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-52
- Sharma R, Wang W, Rasmussen JC, et al. Imaging Lymphatic Function. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131: 13-36
- Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F, et al. Correlation of efficacy to KRAS status (wt vs. mut) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with weekly (q1w) and q2w schedules of cetuximab combined with FOLFIRI. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. Orlando, 25-27 gennaio 2008 (abstract 435)
- Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37
- Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al.; Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol Epub* 2009 Jul 10
- Van Cutsem E, Bodoky G, Kyung Roh J, et al. CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 14th European Cancer Conference. Barcellona, 23-27 settembre 2007 (abstract 3.001)
- Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.): 5s (abstract 2)
- Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet* 2005; 6: 477-84
- Weiser MR, Quah HM, Shia J, et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg* 2009; 249: 236-42

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per le neoplasie del colon

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Diagnosi	Endoscopia (sigmoidoscopia, colonscopia)	Indicata	Metodica di scelta. Consente l'identificazione e la caratterizzazione biptica
	TC multistrato	Indicata	TC multistrato intesa come colonscopia virtuale
	Clisma a doppio contrasto	Indagine specialistica	Da effettuarsi in caso di colonscopia incompleta o non effettuabile e in caso di indisponibilità della colonscopia virtuale
Stadiazione	Ecografia	Non indicata	L'ecografia è in grado di studiare il parenchima epatico con accuratezza inferiore a metodiche quali la TC multistrato e la RM. In generale la specificità è alta, ma la sensibilità è bassa. Inaccurata per la valutazione dei linfonodi addominali
	TC multistrato	Indicata	È l'indagine di prima scelta per la stadiazione locale e a distanza del cancro del colon. Consente di identificare siti metastatici a livello linfonodale ed epatico. Permette di effettuare simultaneamente uno studio del torace, qualora clinicamente indicato
	RM	Indagine specialistica	Consente la caratterizzazione di eventuali metastasi epatiche. Da utilizzarsi in caso di lesione epatica dubbia alla TC multistrato
	PET/TC	Indicata	Metodica che consente la valutazione delle metastasi a distanza (parametro M) e l'interessamento linfonodale di malattia (parametro N). La metodica trova una limitazione nelle forme istologiche di tipo mucinoso

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Procedure diagnostiche per le neoplasie del retto

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Diagnosi vedi sopra (colon)			
Stadiazione T	Ecografia	Indicata	Tecnica endocavitaria (sonda transrettale o ecoendoscopia). È l'indagine di primo livello e la metodica più accurata per la stadiazione dei tumori superficiali (T1/T2). Scarsa accuratezza per la stadiazione dei tumori invasivi (T3/T4) e per la valutazione del margine di resezione circonfenziale. Non eseguibile nel caso di tumori stenosanti il lume. Difficoltosa valutazione dei tumori del retto alto

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
	RM	Indicata	Lo studio con bobina endocavitaria ha accuratezza diagnostica, vantaggi e svantaggi analoghi alla metodica ecografica. Il gold standard a oggi è lo studio utilizzando bobine "phased-array". È la metodica più accurata nel caso di tumore con infiltrazione extraparietale per la valutazione del margine di resezione circonfenziale. Può stratificare il rischio dei pazienti a seconda della profondità di infiltrazione del tessuto adiposo mesorettale (T3a-d). Prima alternativa all'ecografia nel caso di impossibilità a eseguire tale esame
	TC multistrato	Non indicata	Può essere utilizzata per la stadiazione locale soltanto nel caso di tumori del retto alto. Risoluzione di contrasto insufficiente per i tumori del retto medio-basso
Stadiazione N/M	Ecografia	Non indicata	L'ecografia è in grado di studiare il parenchima epatico con accuratezza inferiore a metodiche quali la TC multistrato e la RM. In generale la specificità è alta, ma la sensibilità è bassa. Inaccurata per la valutazione dei linfonodi addominali
	TC multistrato	Indicata	Ai fini della valutazione del parametro N tutte le indagini radiologiche a oggi disponibili presentano limitazioni, essendo la diagnosi basata su criteri dimensionali. La TC multistrato consente una rapida e accurata valutazione di metastasi a distanza (epatiche), anche polmonari nel caso di tumori del retto basso
	RM	Indagine specialistica	Consente la valutazione di eventuali metastasi epatiche. Da utilizzarsi in caso di lesione epatica dubbia alla TC multistrato
	Scintigrafia ossea	Indicata	Tecnica che evidenzia precocemente le lesioni scheletriche
	PET/TC	Indicata	Tecnica che consente la valutazione delle metastasi a distanza (parametro M) e l'interessamento linfonodale di malattia (parametro N). La metodica trova una limitazione nelle forme istologiche di tipo mucinoso
Valutazione della risposta alla terapia (RT/RT+CHT)	Ecografia	Non indicata	Ecografia transrettale/ecoendoscopia. Valutazione del volume tumorale. Accuratezza limitata per l'impossibilità a differenziare la fibrosi dalla persistenza microscopica di malattia
	TC multistrato	Non indicata	Valutazione del volume tumorale. Accuratezza limitata per l'impossibilità a differenziare la fibrosi dalla persistenza microscopica di malattia
	RM	Non indicata	Valutazione del volume tumorale. Accuratezza limitata per l'impossibilità a differenziare la fibrosi dalla persistenza microscopica di malattia
	PET/TC	Indicata	Indagine di prima scelta in grado di discriminare con buona accuratezza tra pazienti responder e non-responder

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Esami di follow-up postoperatorio

Indagine	Raccomandazione	Commento
Ecografia	Non indicata	Ricerca di eventuali metastasi epatiche 1° anno: 6 e 12 mesi 2°-5° anno: una volta l'anno
TC multistrato	Indicata	Utile per la valutazione di recidiva anastomotica (se a estensione extraluminale) e per l'identificazione di eventuali metastasi epatiche e/o extraepatiche. 1° anno: 6 e 12 mesi 2°-5° anno: una volta l'anno
RM	Indagine specialistica	Consente la caratterizzazione di eventuali metastasi epatiche. Da utilizzarsi in caso di lesione epatica dubbia all'ecografia e/o alla TC multistrato
Scintigrafia ossea	Indicata	Consente di valutare la progressione temporale delle lesioni scheletriche e l'eventuale loro variazione in relazione all'impiego di farmaci e/o trattamenti radioterapici mirati
PET/TC	Indicata	La metodica trova vasto impiego nella valutazione dei pazienti nel corso di trattamenti chemioterapici (valutazione precoce alla Chtp), nel rialzo dei marcatori in presenza di indagini strumentali negative o dubbie, dopo radioterapia nella diagnosi differenziale fra recidiva e fibrosi e nella caratterizzazione di lesioni sospette evidenziate da altre metodiche

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

6. Neoplasie del pancreas

6.1. Incidenza e mortalità

Dal Registro Tumori Italiano (rapporto 2006), l'adenocarcinoma del pancreas occupa l'11° posto fra le neoplasie diagnosticate nei maschi (2,2% del totale) e il 10° posto fra le donne (2,8%) e rappresenta la 7^a causa di morte per tumore fra i maschi (4,6% del totale) e la 6^a fra le donne (6,6%). Dai dati risultano 17,2 casi /100.000 fra gli uomini e 16,9 fra le donne, con una stima per l'Italia di 8283 nuovi casi l'anno. Il rischio di avere un tumore del pancreas nel corso della vita è di 9,9‰ fra i maschi e di 6,3‰ fra le donne, con un rischio di morire per il tumore di 8,9‰ e 5,5‰ rispettivamente. La sopravvivenza relativa dei pazienti con tumore del pancreas è del 22% a 1 anno, del 7% a 3 anni e del 5% a 5 anni. Il tumore del pancreas mostra un'incidenza in crescita sia nei maschi sia nelle femmine. I tumori endocrini pancreatici sono neoplasie rare, con un'incidenza di 1/100.000 abitanti/anno anche se i dati autoptici variano dallo 0,8% al 10%, suggerendo che queste lesioni siano più frequenti di quanto osservato. Le neoplasie endocrine si dividono in funzionanti e non funzionanti. La più frequente tra le neoplasie funzionanti è l'insulinoma, che nel 90% dei casi è benigno; tra i non funzionanti si stima che circa il 50% sia maligno.

Non ci sono studi epidemiologici che indichino la reale incidenza delle neoplasie cistiche, le quali rappresentano un'entità di sempre maggiore riscontro grazie al diffondersi delle metodiche di imaging.

6.2. Diagnosi

La diagnosi di tumore pancreatico è, nella maggior parte dei casi, tardiva e ciò giustifica il tasso di resecabilità di circa il 20%, maggiore per le neoplasie della testa che si presentano con un sintomo precoce come l'ittero, minore per quelle del corpo-coda che si presentano con dolori addominali, calo ponderale e/o insorgenza di diabete mellito. Allo stato attuale non esistono metodiche di screening efficaci per la diagnosi precoce del tumore pancreatico. Nel sospetto clinico di tumore del pancreas si dovranno ottenere come esame diagnostico di primo livello l'ecografia addominale e il dosaggio del marcatore sierico CA 19/9, che ha una sensibilità e specificità di circa l'80%. La cromogranina A (CgA) è un marker generico per i tumori endocrini, i cui livelli sembrano correlare con le dimensioni della massa tumorale. I quesiti per il radiologo comprendono l'identificazione, la caratterizzazione (o diagnosi differenziale) e la stadiazione, quest'ultima orientata a definire la

resecabilità o meno della massa tumorale e quindi la definizione del coinvolgimento vascolare, degli organi vicini e delle metastasi locali e a distanza. Il protocollo diagnostico prevede l'utilizzo dell'ecografia e della TC. La RM può intervenire in alcuni casi, per la diagnosi differenziale in particolare nel caso di tumori cistici. Va inoltre sottolineato il ruolo dell'ago-aspirazione, nella maggior parte dei casi sotto guida ecografica, per la diagnosi cito-istologica e, in casi complessi, ai fini della diagnosi differenziale.

Colangiowirsungrafia per via endoscopica (ERCP). Questa indagine non trova più indicazione ai fini diagnostici, essendo oggi sostituita dalla colangiowirsungrafia RM. L'ERCP (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) può comunque essere indicata in casi selezionati e complessi nei quali le indagini precedenti non siano pervenute a una conclusione diagnostica, come nel caso di patologia della papilla e/o del duodeno, potendo consentire in questi casi un prelievo biotico mirato. L'indicazione all'impiego dell'ERCP nel cancro del pancreas è inoltre rappresentata dal drenaggio dell'ittero. Una recente (2009) metanalisi della *Cochrane Collaboration* ha confrontato i risultati della chirurgia e dell'ERCP nel trattamento palliativo dell'ittero. Nessuna differenza è stata osservata in termini di successo tecnico, successo terapeutico e sopravvivenza. Il drenaggio endoscopico con protesi in plastica comporta un rischio di complicanze significativamente minore (*odds ratio* 0,60), ma con un maggior rischio di recidiva dell'ittero prima della morte. L'utilizzo di protesi espansibili non migliora il successo tecnico, ma prolunga la durata di pervietà della protesi. Gli autori concludono che tutti i pazienti con ittero ostruttivo secondario a carcinoma pancreatico non resecabile dovrebbero essere sottoposti a drenaggio endo-

scopico, in caso di breve aspettanza di vita con protesi in plastica, negli altri casi con protesi espansibili. In situazioni con possibile lunga sopravvivenza (neoplasie cistiche o endocrine) va considerata la possibilità di un drenaggio chirurgico palliativo per la maggiore durata che questo può offrire.

Colangiografia percutanea (PTC). In analogia alla ERCP, la PTC (*percutaneous transhepatic cholangiography*) non trova applicazione diagnostica, bensì solo di tipo interventistico, con l'introduzione per via percutanea transepatica di cateteri e protesi biliari per il trattamento palliativo delle stenosi neoplastiche e in caso di fallimento dell'ERCP nel drenaggio biliare.

Ruolo dell'ecoendoscopia (EUS). L'EUS (*endoscopic ultrasound*) è un'indagine di 2°-3° livello, complementare alle altre metodiche di imaging, in grado di:

- integrare il processo diagnostico in caso di imaging precedente negativo/dubbio in presenza di sospetto clinico di malattia;
- evidenziare/definire lesioni pancreatiche di piccole dimensioni (< 2 cm);
- contribuire all'inquadramento diagnostico delle lesioni cistiche del pancreas;
- studiare con accuratezza la regione ampollare;
- con l'esecuzione di una biopsia/citologia eco-guidata (EUS-FNA) → tipizzazione citologica delle lesioni solide e, quando necessario, possibilità di acquisire dati biochimici nelle lesioni cistiche.

Rispetto alla biopsia percutanea, la EUS-FNA offre i seguenti vantaggi:

- possibilità di individuare (e quindi di campionare) lesioni di dimensioni < 1 cm;
- possibilità di accedere a lesioni non campionabili, per sede, con altre tecniche;

- profilo di sicurezza estremamente elevato (rischio di complicanze maggiori < 1%);
- riduzione significativa del rischio di “seeding” tumorale (2% *vs* 16% della FNA TC-guidata).

Medicina nucleare. La PET/TC con FDG trova indicazione in casi selezionati nella stadiazione e nel follow-up dell'adenocarcinoma duttale. L'espressione di recettori per la somatostatina da parte dei tumori neuroendocrini ha portato allo sviluppo di analoghi radiomarcanti utilizzati per l'imaging scintigrafico planare e SPECT. La capacità della scintigrafia con recettori della somatostatina (*somatostatine receptor scintigraphy*, SRS) di individuare le lesioni è correlata alla presenza e alla densità di recettori del tipo *hst2* nella neoplasia, oltre che ai limiti di definizione spaziale legati alle tecnologie utilizzate. Il tasso di detezione del primitivo varia quindi da meno del 50% per gli insulinomi al 60-70% per i gastrinomi e al 90% per le lesioni non funzionanti. Il tasso di falsi positivi è per lo più inferiore al 5%. La SRS rappresenta invece l'imaging di scelta per evidenziare metastasi in tutti i tipi di lesione, con una sensibilità del 61-96%. Inoltre, la dimostrazione di positività all'SSTR predice la risposta alla terapia con analoghi della somatostatina. La PET/TC mediante l'utilizzo di 68-Ga-DOTATOC per visualizzare i recettori della somatostatina è metodica promettente.

6.3. Anatomia patologica

6.3.1. Tumori del pancreas esocrino

Adenocarcinoma duttale del pancreas. L'adenocarcinoma duttale è il tipo più frequente. Probabilmente origina dalle cellule epiteliali duttali pancreatiche, alle quali è fenotipicamente simile; produce mucina ed esprime un pattern citoche-

ratino caratteristico, cioè CK 7, 8, 18 e 19. Più del 50% dei carcinomi duttali esprime inoltre la CK 4, ma è solitamente negativo per la CK 20. Mutazioni puntiformi di K-ras e inattivazione dei geni oncosoppressori *p16*, *TP53* e *DPC4* sono tra le più frequenti alterazioni genetiche riscontrate.

Neoplasie sieroso-cistiche del pancreas. Sono neoplasie epiteliali cistiche composte da cellule epiteliali tipo duttulare, ricche in glicogeno, che producono un fluido sieroso. Sono tumori benigni.

Neoplasie mucinoso-cistiche del pancreas. Sono neoplasie epiteliali cistiche che si sviluppano quasi esclusivamente nelle donne, non mostrano collegamento con il sistema duttale pancreatico e sono composte di epitelio colonnare, mucina-produttore, con stroma di sostegno tipo ovarico. I tumori possono essere classificati come adenoma, borderline (malignità *low-grade*) e carcinoma non infiltrante o infiltrante.

Neoplasie papillari-mucinose intraduttali del pancreas (IPMT). Sono neoplasie papillari intraduttali che producono mucina e si sviluppano nel dotto pancreatico principale o in una sua ramificazione maggiore. La componente epiteliale papillare, il grado di secrezione della mucina, la dilatazione cistica del dotto e l'invasività possono variare. Le IPMT che producono mucina sono divise in lesioni benigne, borderline e maligne non invasive o invasive.

6.3.2. Tumori pancreatici endocrini

Nella maggior parte dei casi, i tumori endocrini pancreatici sono ben differenziati e mostrano vari pattern istologici: solido, trabecolare, ghiandolare, tubuloacinare o pseudorosettiforme. Carcinomi

endocrini poco differenziati sono rari. Queste neoplasie altamente aggressive sono, a prima vista, difficilmente riconoscibili come tumori endocrini e richiedono l'esame immunohistochimico per rivelare il loro fenotipo endocrino. Le caratteristiche citomorfologiche dei tumori endocrini pancreatici sono le stesse per i tumori "funzionanti" e i tumori "non funzionanti".

6.3.3. Metodologia diagnostica patologica

Citopatologia preoperatoria. La biopsia con ago sottile (*fine needle aspiration biopsy*, FNAB) è un metodo utile per lo studio dei tumori pancreatici e delle loro metastasi. La FNAB può essere effettuata per via percutanea, endoscopica o intraoperatoria.

Istochimica e immunocitochimica. Alcuni marcatori sono utili nel separare gli adenocarcinomi duttali del pancreas dagli istotipi non duttali o da altri adenocarcinomi extrapancreatici del tratto gastroenterico. Gli adenocarcinomi duttali principalmente colorano per le mucine acide solfonate, ma focalmente anche per le mucine neutre. Immunohistochimicamente, la maggior parte degli adenocarcinomi duttali esprime MUC1, MUC3 e MUC5/6 (ma non MUC2), CA 19/9, Du-Pan 2, Span-1, CA 125 e TAG72. Poiché i pattern usuali cheratinici delle neoplasie pancreatiche del tipo non duttale (cioè carcinoma a cellule acinari e tumori endocrini – CK 8, 18 e 19) e dei carcinomi dell'intestino (cioè CK 8, 18, 19 e 20) differiscono da quelli degli adenocarcinomi duttali (CK 4, 7, 8, 18 e 19), è possibile distinguere questi tumori fra di loro in base al profilo citocheratinico. I tumori endocrini pancreatici possono essere chiaramente identificati utilizzando anticorpi verso marcatori comuni contro tutte o la maggior parte delle cellule neuroendocrine [sinaptofisina, il prodotto

del gene della proteina (PGP) 9.5]. La presenza di cromogranine immunoreattive indica la presenza di granuli secretori, cioè di un certo grado di differenziazione delle cellule tumorali. In casi meno granulati, la colorazione per la cromogranina è generalmente meno intensa ed estesa, malgrado la forte colorazione diffusa per la sinaptofisina. I tumori endocrini pancreatici contengono, inoltre, le citocheratine 8, 18 e 19 e spesso anche i neurofilamenti. La caratterizzazione immunocitochimica in corso di esame citologico e quella immunohistochimica su tessuto tumorale dopo intervento chirurgico sono irrinunciabili per la diagnosi patologica dei principali tumori del pancreas esocrino ed endocrino. Il pannello anticorpale minimo necessario per una diagnosi corretta di adenocarcinoma duttale comprende l'insieme delle citocheratine 4, 7, 8, 18, 19, 20. Una caratterizzazione precisa di un tumore endocrino necessita di un pannello anticorpale minimo che comprenda l'insieme dei marcatori neuroendocrini generici (sinaptofisina, PGP 9.5, CD56 e MAP18), e della matrice dei granuli secretori (cromogranine). Indispensabile, inoltre, la valutazione percentuale dell'indice replicativo (Ki 67).

6.4. Stadiazione e "risk assessment"

La stadiazione mediante le tecniche di diagnostica per immagini è volta a definire la reseccabilità del tumore pancreatico (*Table 6.1, 6.2, 6.3 e Figura 6.1*). A tal fine vanno definiti:

- la presenza di segni di invasione extrapancreatica nel tessuto adiposo peripancreatico;
- l'invasione di organi adiacenti;
- l'occlusione, la stenosi ed enhancement semi-circolare dei vasi maggiori (tripode celiaco, arteria epatica, arteria mesenterica superiore, vena porta e vena mesenterica superiore);
- le metastasi epatiche;

Tabella 6.1 Stadiazione dei tumori esocrini del pancreas (UICC)**Primary tumor (T)**

- Tx *Primary tumor cannot be assessed*
 T0 *No evidence of primary tumour*
 T1 *Tumour limited to the pancreas*
 T1a *Tumour ≤ 2 cm*
 T1b *Tumour > 2 cm*
 T2 *Tumour extends directly to the duodenum, bile ducts, or peripancreatic tissues*
 T3 *Tumour extends directly to the stomach, spleen, colon or large vessels*

Regional lymph nodes (N)

- Nx *Regional lymph nodes cannot be assessed*
 N0 *No regional lymph node metastasis*
 N1 *Regional lymph node metastasis*

Distant metastasis (M)

- Mx *Presence of distant metastasis cannot be assessed*
 M1 *Distant metastasis*
 M0 *No distant metastasis*

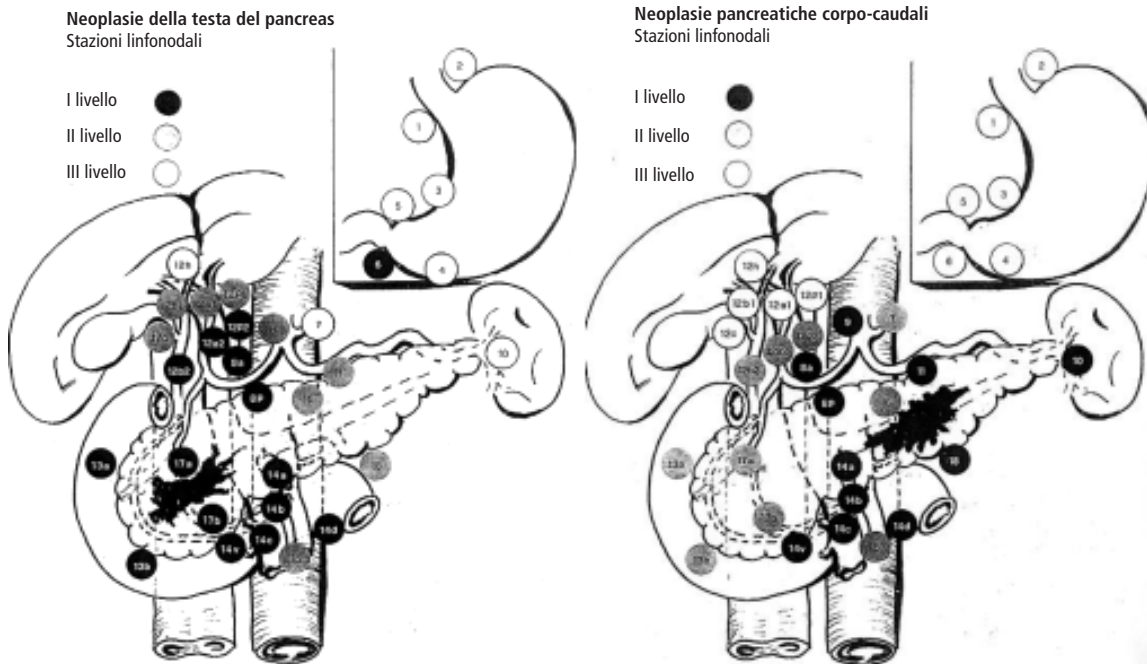
Tabella 6.2 Raggruppamento in stadi (UICC)

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
Stadio IV	Ogni T	N1	M0

Tabella 6.3 Raggruppamento TNM modificato

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
	T1-2	N1	M0
Stadio III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Stadio IV	T1-3	N3	M0
	T1-3	N0-3	M1

T (come UICC); N1, *involvement of peripancreatic lymph nodes*; N2, *involvement of secondary group of lymph nodes*; N3, *involvement of tertiary group of lymph nodes*.

**Figura 6.1** Stadiazione dei tumori esocrini del pancreas.

- i segni di carcinomatosi peritoneale;
- le metastasi a distanza.

La stadiazione si avvale sia dell'ecografia sia della TC. La RM può dare risultati simili a quelli della TC, ma la sua risoluzione spaziale è attualmente ancora inferiore a quella della TC. L'ecografia può evidenziare, anche grazie al contributo del Doppler, l'infiltrazione vascolare e le metastasi epatiche. L'EUS è complementare alla TC nella stadiazione loco-regionale dei tumori pancreatici e in particolare nel definire la resecabilità chirurgica della malattia. L'accuratezza dell'EUS per i parametri T è dell'80-95%, per il parametro N è del 65-80%. In caso di sospetta lesione pancreatica non definibile alla TC, imaging dubbio e/o con dati contrastanti, l'EUS appare indispensabile per individuare la lesione, tipizzarla morfologicamente, studiarla e allo stesso tempo, ove necessario, tipizzarla citologicamente mediante FNA; per converso, la FNA può essere utile per documentare l'assenza di malignità nei casi in cui la probabilità pre-test di malignità sia bassa.

6.5. Trattamento degli stadi iniziali

I pazienti con neoplasie solide giudicate resecabili (vedi paragrafo 6.2), dopo valutazione del rischio operatorio (criteri ASA), sono candidati a intervento demolitivo a intento radicale. Le eccezioni a questa regola sono rappresentate dai pazienti arruolati in RCT sul ruolo della chemioradioterapia neoadiuvante e dai pazienti affetti da neoplasie endocrine non funzionanti con dimensioni inferiori ai 2 cm asintomatiche (incidentalomi) con più di 75 anni d'età e/o importanti comorbidità. L'indicazione all'intervento resettivo rende inutile la tipizzazione preoperatoria se non in caso di dubbio diagnostico. I pazienti con malattia resecabile borderline e con malattia localmente avanzata, non metastatica, sono oggi candidati all'inclusione in protocolli di trattamento multidisciplinari,

inclusi nella chemioradioterapia; la malattia resecabile borderline e localmente avanzata non metastatica è definita come segue.

Tumore borderline resecabile

- Adesione unilaterale o bilaterale alla vena mesenterica superiore o alla vena porta.
- Meno di 180 gradi di adesione alla vena mesenterica superiore.
- Adesione o incarceramento dell'arteria epatica, se ricostruibile.
- Occlusione della vena mesenterica superiore per un segmento molto breve e ricostruibile.

Tumore non resecabile non metastatico

- Adesione o incarceramento superiore di 180 gradi della vena mesenterica superiore o del plesso celiaco.
- Occlusione di vena mesenterica superiore o vena porta non ricostruibile.
- Invasione aortica.
- Metastasi a linfonodi extraregionali.

L'approccio chirurgico è generalmente laparotomico, benché la tecnica laparoscopica si sia dimostrata fattibile; tuttavia si deve in ogni caso garantire la radicalità oncologica e in particolare il raggiungimento dello stato R0 con l'adeguata linfoadenectomia compartimentale a scopo di corretta stadiazione. La laparoscopia diagnostica (LD) è indicata in casi selezionati qualora lo studio preoperatorio non abbia definitivamente chiarito la stadiazione. In particolare la LD è indicata quando, nonostante l'assenza di evidenti metastasi o invasioni vascolari, vi siano valori elevati di CA 19/9 in assenza di ittero o colestasi, oppure per tumori del corpo-coda con dimensioni superiori a 4 cm. Se durante l'esplorazione chirurgica si evidenziano metastasi a distanza (fegato o peritoneo), la resezione va abbandonata in caso di adenocarcinoma duttale (anche per metastasi singole apparentemente resecabili), mentre va perseguita in caso di carcinomi endocrini ben differenziati qualora sia

possibile rimuovere radicalmente il tumore primitivo e almeno il 90% delle metastasi. Se durante l'esplorazione si evidenzia un'invasione dell'asse mesenterico-portale, in assenza di metastasi a distanza (confermata dall'ecografia intraoperatoria), si può perseguire la demolizione del tumore con la resezione vascolare qualora tale procedura raggiunga la radicalità macroscopica; viceversa, ciò è controindicato se prevede un residuo macroscopico di malattia (R2). L'invasione dell'arteria mesenterica superiore rappresenta un criterio di esclusione dall'intento demolitivo anche qualora vi siano le competenze per una resezione arteriosa e sostituzione protesica. L'infiltrazione del tripode celiaco di per sé non rappresenta una controindicazione assoluta all'intervento demolitivo, essendo possibile la demolizione in blocco del tripode celiaco e del corpo-coda del pancreas. Anche la diffusione del tumore agli organi vicini non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta all'atto demolitivo qualora sia possibile raggiungere una radicalità macroscopica. Le resezioni multiviscerali, tuttavia, espongono il paziente a un maggior rischio di complicanze postoperatorie e vanno pertanto riservate a casi selezionati. Le neoplasie cistiche del pancreas sono nella maggior parte dei casi tumori benigni, benché le forme mucinose e i tumori intraduttali papillari mucosecarnenti (*intraductal papillary-mucinous tumor*, IPMT) possano essere maligni o precursori di forme maligne. È pertanto indicata la resezione in base ai criteri di rischio stabiliti su: coinvolgimento del dotto pancreatico principale, diametro maggiore di 3 cm, presenza di gettoni solidi all'interno delle cisti, aumento del CA 19/9 sierico e nei casi sintomatici. Altre neoplasie pancreatiche più rare come i carcinomi acinari, le metastasi e i pancreatoblastomi rappresentano un'indicazione alla resezione dopo adeguata stadiazione, ma per la loro peculiarità e rarità andrebbero riferite a Centri di Eccellenza. Nel

corso di resezioni pancreatiche per neoplasia è sempre indispensabile la collaborazione dell'Anatomopatologo per la valutazione intraoperatoria delle tranches di resezione e di eventuali localizzazioni extrapancreatiche sospette.

Chemioterapia adiuvante. L'approccio ottimale alla terapia adiuvante dell'adenocarcinoma pancreatico radicalmente operato (R0) rimane oggetto di accesa discussione. Studi clinici controllati supportano l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante con 5-FU o gemcitabina e metanalisi recenti indicano che tale approccio riduce complessivamente il rischio di morte di circa il 25%, rispetto alla sola chirurgia. Più controversi, nonché gravati da maggiori incertezze metodologiche derivanti dalla rapida evoluzione delle tecniche radioterapiche nel corso degli ultimi 20 anni, i dati riguardanti il beneficio della radiochemioterapia adiuvante (prevalentemente effettuata con schemi chemioterapici contenenti 5-FU). Allo stato attuale andrebbe privilegiata l'inclusione dei pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma pancreatico in studi clinici controllati. Al di fuori degli studi clinici, l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante con 5-FU o gemcitabina in monoterapia da istituire entro 6-8 settimane dall'intervento per una durata di circa 6 mesi appare appropriato e supportato dalle evidenze disponibili, mentre approcci radiochemioterapici concomitanti andrebbero riservati a pazienti sottoposti a resezione non radicale (R1) nel contesto di studi clinici condotti in Centri a elevata specializzazione. Per i pazienti sottoposti a resezione palliativa (R2) si rinvia al trattamento della malattia localmente avanzata. Il trattamento radiante dovrà essere programmato con TC simulatore e pianificato in 3D. Qualora le immagini TC non siano adeguate per la definizione del GTV (*gross tumour volume*) e PTV (*planning target volume*) è proposta l'integrazione diagnostica con PET. Il volume d'irradiazione dovrà essere pia-

nificato sulla TC preoperatoria e sulle clip metalliche (qualora posizionate) e dovrà includere il letto tumorale e i linfonodi regionali. La dose erogata dovrà essere compresa tra i 45 e i 54 Gy alla frazione giornaliera di 1,8-2 Gy calcolata sul GTV. Sul PTV la dose erogata non dovrà essere inferiore a 45 Gy in accordo con l'*International Council for Radiation Units* (ICRU). Per il trattamento dovrà essere utilizzato un acceleratore lineare con energia non inferiore a 6 MV. È consigliato, qualora disponibile, l'utilizzo di apparecchiature che permettano la radioterapia secondo la tecnica IMRT o l'utilizzo di tomoterapia. La chemioterapia adiuvante non è un'opzione terapeutica nei pazienti con tumore endocrino o cistico del pancreas.

6.6. Trattamento della malattia localmente avanzata

Qualora la stadiazione preoperatoria dimostri la presenza di invasione vascolare dell'asse mesenterico-portale e/o dell'arteria mesenterica superiore e/o del tripode celiaco e/o dell'arteria epatica si raccomanda l'esecuzione di chemioradioterapia con intento di down-staging. In questi pazienti, benché l'intervento resettivo possa talvolta essere tecnicamente possibile, il rischio di una ripresa di malattia precoce induce a un atteggiamento più prudente con esclusione dei casi arruolati in RCT di comparazione tra chemioradioterapia neoadiuvante e intervento resettivo con resezione vascolare quale primo atto terapeutico. Compito del clinico è risolvere gli eventuali sintomi ostruttivi presenti alla diagnosi. L'ittero va affrontato in prima battuta per via endoscopica con il posizionamento di uno stent biliare durante ERCP e, solo in caso di fallimento di questa metodica, mediante approccio trans-parieto-epatico (*percutaneous transhepatic biliary drainage*, PTBD). L'eventuale occlusione digestiva alta richiede, al contrario, l'ese-

cuzione di un duplice bypass chirurgico. Durante tale procedura è indispensabile ottenere la tipizzazione della neoplasia mediante FNA o biopsia del tumore o di eventuali metastasi. Dopo la risoluzione di eventuali sintomi ostruttivi il paziente viene inviato agli oncologi e radioterapisti per iniziare quanto prima la terapia medica specifica. Qualora dopo i cicli concordati la nuova rivalutazione radiologica e laboratoristica deponga per una risposta parziale o completa, il Chirurgo decide per l'eventuale laparotomia esplorativa.

Le protesi duodenali. Circa il 15% dei pazienti con cancro del pancreas va incontro a una sintomatologia da ostruito svuotamento gastrico. Il suo trattamento è usualmente chirurgico, ma alla luce dei dati a oggi disponibili appare ragionevole suggerire il trattamento endoscopico per pazienti con malattia avanzata e il trattamento chirurgico per pazienti con maggiore aspettanza di vita.

Chemioterapia di induzione (neoadiuvante) nelle forme resecabili o borderline. Al momento attuale non esistono evidenze cliniche che supportino l'utilizzo di approcci chemioterapici e/o chemioradioterapici preoperatori nell'adenocarcinoma pancreatico resecabile o resecabile borderline nella pratica clinica corrente e al di fuori di studi clinici controllati. Dati provenienti da studi monoistituzionali di fase I/II indicano la fattibilità di associazioni chemioradioterapiche includenti prevalentemente 5-FU o gemcitabina e suggeriscono che, in pazienti selezionati, tale approccio possa recuperare a una resecabilità radicale alcuni pazienti inizialmente ritenuti inoperabili o resecabili borderline. Tuttavia, la mancanza di studi prospettici randomizzati e la conseguente assenza di consenso sugli schemi ottimali di terapia da utilizzare spingono a considerare questo tipo di approccio ancora sperimentale e suggeriscono che tali pazienti andrebbero trattati solo

nell'ambito di studi clinici condotti in Centri di Eccellenza, caratterizzati dalla presenza di team multidisciplinari composti da Chirurgo, Radioterapista e Oncologo Medico. In mancanza di evidenze cliniche anche l'utilizzo di una radioterapia intraoperatoria (*intraoperative radiation therapy*, IORT) è da effettuarsi solo in Centri di Eccellenza ed esclusivamente nell'ambito di studi clinici controllati. La IORT sarà erogata con elettroni a energia non inferiore a 6 MeV, in seduta unica, con apparecchio dedicato posizionato nella sala operatoria o con acceleratore convenzionale e trasporto del paziente. La dose della seduta sarà decisa nell'ambito di uno studio clinico controllato, ma auspicabile entro un range variabile da 10 a 30 Gy. La seduta di IORT sarà erogata sul letto tumorale dopo la resezione della malattia e prima dell'esecuzione delle anastomosi necessarie per la ricostruzione. Qualora il team multidisciplinare e il protocollo di studio pongano tale indicazione, la IORT potrà essere erogata anche sulla malattia in sede prima della resezione. L'evidenza oggi disponibile da metanalisi degli studi randomizzati condotti nella malattia localmente avanzata dimostra che: 1) la chemioradioterapia concomitante con schemi contenenti 5-FU migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia, con una riduzione del 31% del rischio di morte; 2) la chemioradioterapia concomitante seguita da chemioterapia non migliora significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia. Pertanto, nella malattia localmente avanzata sia la chemioradioterapia concomitante (con 5-FU o gemcitabina) sia la chemioterapia esclusiva (vedi "Trattamento della malattia metastatica") sono scelte terapeutiche appropriate e, sulla carta, equivalenti. Un'ulteriore alternativa è rappresentata dalla possibilità di utilizzare una chemioterapia d'induzione (gemcitabina in monoterapia o associata a derivati del platino; vedi trattamento della malattia metastatica) per una durata di 2-4 mesi, seguita da una

ristadiatione clinico-strumentale di malattia e, nei pazienti non progressivi, da una radiochemioterapia concomitante; tale approccio, supportato da diverse esperienze di fase II, avrebbe il duplice vantaggio di escludere dal trattamento concomitante i pazienti refrattari che presentano una progressione a distanza durante la fase chemioterapica e, potenzialmente, di ridurre il volume bersaglio nei pazienti che vanno incontro a una risposta obiettiva. La rivalutazione post-chemioterapia e post-trattamento concomitante andrebbe condotta da un team multidisciplinare composto da Chirurgo, Radioterapista e Oncologo Medico e dovrebbe considerare, a ogni passaggio, la possibilità di procedere a un'eventuale chirurgia radicale. Questo approccio andrebbe ristretto a Centri di Eccellenza con specifica esperienza nel campo e, preferibilmente, nell'ambito di studi clinici controllati.

Allo stato attuale delle conoscenze per la chemioradioterapia definitiva dell'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato non resecabile, la radioterapia viene raccomandata a dosi da 50 a 60 Gy, erogate alla dose giornaliera di 1,8-2,0 Gy. Per la pianificazione del trattamento è auspicabile l'utilizzo di TC simulatore e trattamento 3D comprendente il tumore primario e i linfonodi regionali. Per quanto riguarda i carcinomi endocrini localmente avanzati l'opzione sarà la terapia radiometabolica nei casi Octreoscan positivi e la chemioterapia sistemica in quelli negativi, con intento di down-staging.

6.7. Trattamento della malattia metastatica

Il trattamento della malattia metastatica ha uno scopo essenzialmente palliativo e la pianificazione della strategia terapeutica richiede un'attenta considerazione delle condizioni generali del paziente e del rapporto rischio (di tossicità)/beneficio (palliazione dei sintomi, prolungamento della soprav-

vivenza), nonché l'integrazione di trattamenti antineoplastici specifici con appropriate terapie di supporto/palliative/complementari volte al mantenimento dello stato nutrizionale e al controllo della sintomatologia dolorosa, dell'ittero e dell'occlusione digestiva alta. Nella malattia metastatica, gli unici due fattori prognostici riproducibili e validati sono le condizioni generali del paziente (*performance status* secondo la scala ECOG o Karnofsky) e i livelli basali di CA 19/9 sierico.

Chemioterapia di prima linea. Recenti metanalisi di studi randomizzati condotti nella malattia metastatica indicano che: 1) la chemioterapia di prima linea migliora la sopravvivenza (e in alcuni studi la qualità di vita e l'incidenza/severità dei sintomi legati alla malattia) rispetto alla sola terapia di supporto; 2) nel trattamento di prima linea, la polichemioterapia non migliora la sopravvivenza rispetto all'utilizzo di agenti singoli (5-FU o gemcitabina). L'agente di scelta, come trattamento di prima linea, è la gemcitabina, somministrata su base settimanale alla dose di 1000 mg/m² in infusione ev di 30 min (o, in alternativa, alla dose di 1000-1500 mg/m², in infusione ev prolungata al dose-rate fisso di 10 mg/m²/min), sulla base di un piccolo studio randomizzato che ne ha documentato la superiorità in termini di beneficio clinico e sopravvivenza globale, rispetto al 5-FU in bolo settimanale. Tale trattamento presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole anche in pazienti in condizioni generali non ottimali (ECOG PS ≤ 3), rappresenta a tutt'oggi lo schema terapeutico di riferimento come braccio di controllo per gli studi clinici controllati ed è uno standard ampiamente e internazionalmente condiviso. L'utilizzo di schemi polichemioterapici come trattamento di prima linea andrebbe ristretto all'ambito di studi clinici controllati. Tuttavia, in considerazione della riduzione di mortalità a 6 mesi emersa da alcune

analisi di sottogruppi, del miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della maggiore incidenza di risposte obiettive, l'utilizzo di associazioni a due farmaci contenenti gemcitabina e un derivato del platino (cisplatino o oxaliplatino) può essere considerato tra le opzioni terapeutiche da riservare, comunque, a pazienti giovani e in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1). All'estremo opposto dello spettro clinico, la terapia di supporto esclusiva rappresenta altresì un'opzione terapeutica per pazienti con *performance status* secondo ECOG ≥ 3 e/o comorbidità particolarmente rilevanti. Tra le opzioni terapeutiche ritenute appropriate come trattamento di prima linea, va infine citata l'associazione di gemcitabina (scheda classica) ed erlotinib (100 mg/die per os), che ha dimostrato, in uno studio clinico controllato, un vantaggio statisticamente significativo, ancorché minimo, in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina. Per le forme cistiche degenerate in senso francamente maligno e metastatiche può essere applicato lo stesso algoritmo terapeutico utilizzato per l'adenocarcinoma duttale. In considerazione della limitata efficacia dei trattamenti oggi disponibili, la possibilità di inclusione in studi clinici andrebbe sempre considerata come un'opzione prioritaria nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico in fase metastatica.

Chemioterapia di seconda linea. Circa il 50% dei pazienti progressivi dopo un trattamento di prima linea contenente gemcitabina presenta condizioni cliniche generali tali da rendere proponibile una chemioterapia di seconda linea. Lo schema di riferimento, in questo contesto, è rappresentato dall'associazione di 5-FU infusione, acido folinico e oxaliplatino, sulla base dei risultati di uno studio di fase III randomizzato (CONKO-003) che ne ha documentato la superiorità, in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione,

rispetto al solo 5-FU infusionale/acido folinico. Tuttavia, sulla base di numerosi studi di fase II non controllati che suggeriscono un'attività paragonabile in seconda linea, la combinazione di capecitabina e oxaliplatino e la monochemioterapia con fluoropirimidine possono essere considerate opzioni terapeutiche appropriate, soprattutto in considerazione delle condizioni cliniche del paziente e della pregressa esposizione a derivati del platino nel contesto del trattamento di prima linea. Come nel caso del trattamento di prima linea, la possibilità di inclusione in studi clinici andrebbe sempre considerata come un'opzione prioritaria nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico in fase metastatica e progressivi dopo una prima linea chemioterapica. Non esistono a oggi evidenze che supportino l'utilizzo di trattamenti specifici in linee successive alla seconda al di fuori di studi clinici controllati.

6.8. Trattamento dei carcinomi endocrini pancreatici metastatici

Data la relativa rarità di questa patologia si raccomanda di indirizzare i pazienti ai Centri di Eccellenza. In assenza di malattia extraepatica la resezione sincrona del tumore primitivo e delle metastasi epatiche va presa in considerazione.

Analoghi della somatostatina. La somatostatina è un ormone con azione prevalentemente inibitoria sui tessuti target. La maggior parte dei suoi effetti benefici deriva dall'azione inibitoria sulla secrezione di ormoni e neurotrasmettitori anche se è in grado di agire come inibitore di alcuni fattori di crescita e *in vitro* risulta indurre l'apoptosi di cellule tumorali. Nei tumori non funzionanti, gli analoghi della somatostatina mirano alla stabilizzazione della malattia e andrebbero iniziati come trattamento medico di prima linea nei pazienti affetti da tu-

more endocrino pancreatico con basso indice di proliferazione quando il trattamento chirurgico non possa essere considerato. Nel caso di documentata progressione di malattia, una risposta parziale o completa si riscontra in circa il 10% dei pazienti, mentre la stabilizzazione si evidenzia nel 24-75%.

Nei tumori funzionanti, gli analoghi della somatostatina sono un trattamento efficace per il controllo dei sintomi oltre che potenzialmente utili sulla crescita tumorale, in particolare per le neoplasie endocrine funzionanti rare come VIPomi e glucagonomi.

La tollerabilità della somatostatina andrebbe testata iniziando il trattamento con analoghi a breve durata d'azione (es. octreotide 100 µg sc 2-3 volte al giorno). Successivamente possono essere introdotte formulazioni a lunga durata d'azione come lanreotide SR im, lanreotide autogel sc o sando-statina LAR im (ogni 4 settimane). L'efficacia di lanreotide e di octreotide è comparabile. L'attività antiproliferativa (SOM230) di nuovi analoghi è allo studio. Fattori predittivi negativi di risposta sono dati da comparsa di metastasi o progressione di malattia nei primi 6 mesi di osservazione.

Interferone. In ragione dei suoi importanti effetti collaterali l'interferone viene normalmente utilizzato in seconda linea per il controllo dei sintomi delle neoplasie funzionanti a basso indice proliferativo (> 2-3%) ed è di rado indicato per i tumori endocrini pancreatici non funzionanti. La dose abituale di IFN-alfa2b è di 3-5 milioni di unità 3-5 volte la settimana sottocute.

Chemioterapia. La chemioterapia è indicata come trattamento medico nei pazienti in progressione di malattia dopo che la bioterapia ha fallito, nei pazienti in cui questa non è applicabile o nei pazienti con malattia extraepatica.

6.9. Terapie ablative loco-regionali

I trattamenti loco-regionali comprendono metodiche non chirurgiche interventistiche che hanno l'obiettivo di indurre una citoreduzione della massa tumorale epatica. Le metodiche più frequentemente utilizzate sono:

- chemioembolizzazione (*transarterial chemo-embolization*, TACE): l'embolizzazione selettiva di arterie periferiche induce un'ischemia temporanea ma completa. La procedura può essere combinata a chemioterapia locale (5-FU, doxorubicina e mitomicina C) ed eseguita ripetutamente;
- radiofrequenza (*radio-frequency thermal ablation*, RFTA): il trattamento è solitamente limitato a pazienti con meno di 8-10 lesioni e di diametro inferiore a 4 cm. In base alla sede e al diametro della lesione la RFTA può essere condotta per via laparoscopica o percutanea. Tale procedura ha soppiantato la crioterapia nella maggior parte dei Centri.

6.10. Terapia radiometabolica

Analoghi della somatostatina radiomarcati con radionuclide beta-emittente (es. ^{90}Y o ^{177}Lu) possono essere utilizzati nel trattamento dei tumori endocrini non reseccabili localmente avanzati e metastatici previa conferma di un'adeguata densità recettoriale alla scintigrafia con ocreotide marcato. I risultati risentono del tipo di neoplasia sottoposta a trattamento, delle dosi e degli schemi utilizzati, dell'intensità di uptake degli analoghi in relazione alla diversa densità recettoriale.

6.11. Valutazioni delle risposte

A differenza di numerose altre condizioni neoplastiche, nell'adenocarcinoma pancreatico metastatico l'ottenimento di una risposta obiettiva (se-

condo i criteri dimensionali che caratterizzano i sistemi WHO e RECIST) non è significativamente predittivo della sopravvivenza del paziente e non rappresenta, pertanto, un obiettivo di particolare rilevanza clinica. Inoltre, soprattutto per quel che riguarda la localizzazione primitiva pancreatica, la determinazione della risposta obiettiva può essere resa particolarmente difficoltosa, se non futile, dall'intensa reazione desmoplastica del tessuto circostante. Numerosi studi supportano, in alternativa, l'utilizzo delle variazioni nei livelli di CA 19/9 sierico e, in misura minore, la determinazione del beneficio clinico, come marcatori surrogati di risposta e come fattori predittivi di sopravvivenza. Pertanto, in fasi di malattia avanzata e al di fuori di studi clinici controllati, l'utilizzo intensivo e frequente di metodiche di imaging non è ritenuto utile/consigliabile e l'andamento del trattamento può essere monitorato efficacemente attraverso un'accurata e frequente valutazione clinica e la determinazione seriata dei livelli sierici di CA 19/9.

6.12. Follow-up

Adenocarcinomi. Il follow-up dei tumori pancreatici concerne sia i casi operati (con chirurgia resettiva o palliativa) sia i pazienti trattati con chemio- o radioterapia. L'ecografia è utile per le sue caratteristiche di disponibilità, ripetibilità e perché consente una prima valutazione a livello locale e a distanza (metastasi epatiche). Essa permette, inoltre, una valutazione della dilatazione delle vie biliari. La TC consente una più precisa e una più obiettiva valutazione sia locale che a distanza. La PET/TC è in grado di aggiungere all'informazione morfologica della TC anche l'aspetto metabolico e, per queste motivazioni, può essere di maggiore utilità nei casi sottoposti a trattamento radiochemioterapico.

Tumori endocrini. Nel corso del follow-up le metodiche di imaging utili per monitorare le lesioni sono: ecografia, TC/RM e scintigrafia con ocreotide marcato quando positiva alla diagnosi. Vanno inoltre monitorati la cromogranina A, l'NSE e i marcatori positivi alla diagnosi. Nel caso delle lesioni non funzionanti, data la mancanza di dati certi a lungo termine si consiglia un follow-up ogni 12 mesi non solo per neoplasie ad atteggiamento biologico incerto, ma anche per le neoplasie classificate come benigne, limitandosi in tal caso a dosaggio CgA ed ecografia. I pazienti con carcinoma ben differenziato andrebbero invece controllati ogni 6 mesi, mentre le neoplasie scarsamente differenziate ogni 2-3 mesi. Per i tumori funzionanti rari e per i gastrinomi, data l'alta incidenza di metastasi, il follow-up proposto è a 3-6 mesi.

6.13. Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

Dotazioni tecnologiche, expertise e volumi di attività

La chirurgia pancreatica rappresenta un settore specialistico di particolare impegno tecnico sia per la peculiare anatomia sia per l'insita fisiologia della ghiandola pancreatica. La resezione di pancreas espone infatti il paziente a un rischio di mortalità e morbilità ancora molto elevato e correlato essenzialmente con complicanze quali, tipicamente, la fistola pancreatica. Per tale motivo è necessario che chi affronta queste procedure complesse abbia un'adeguata e specifica formazione, che nel nostro Paese, in assenza di fellowship specifiche, non è possibile certificare. Si dovrà ricorrere alle analisi dei volumi e ai risultati ottenuti nei diversi Centri per stabilire i criteri per l'accreditamento e il conferimento di eccellenza agli ospedali che ne faranno richiesta. Essi dovranno avere a loro disposizione un team multidisciplinare che si occupi della pa-

tologia pancreatica comprendente: Chirurghi, Radiologi, Oncologi-Radioterapisti, Anatomopatologi, Intensivisti, Gastroenterologi-Endoscopisti, Diabetologi. L'ospedale dovrà essere dotato di TC multislice, RM, Terapia Intensiva, Diagnostica intraoperatoria intesa sia come radiologica (ecografia e Rx scopia) sia come patologica (valutazione intraoperatoria delle trancie con esami al congelatore), Servizio di Endoscopia Digestiva e di Radiologia Interventistica disponibili per 24 ore e 365 giorni l'anno per la gestione delle urgenze. I Centri candidati all'eccellenza dovranno inoltre disporre di una banca di tessuto neoplastico e dei liquidi biologici dei pazienti affetti da neoplasie pancreatiche, di un team multidisciplinare per la ricerca di base, fase indispensabile per scoprire nuove linee diagnostiche e terapeutiche per il carcinoma pancreatico. Per quanto riguarda i volumi di attività, è stato chiaramente dimostrato che essi determinano l'esito favorevole o meno per i pazienti con differenze sostanziali anche di mortalità. Sulla base dei dati pubblicati in letteratura, si individua in almeno 30 duodenocefalopancreatectomie (DCP) e almeno 30 resezioni distali (DP) o enucleazioni di pancreas l'anno il livello minimo per ottenere l'accreditamento e in 100 DCP e 100 DP o enucleazioni per anno per ottenere l'eccellenza.

Una struttura di Anatomia Patologica per poter essere certificata in questa patologia deve essere dotata di:

- 1 Unità di Citologia che abbia un'esperienza sufficiente nell'applicazione di tecniche immunocitochimiche e che applichi pannelli anticorpali comprendenti gli anticorpi già citati come essenziali per la diagnosi di istotipo (CK 4, 7, 8, 18, 19, 20, MUC 1, MUC 3, MUC 5/6, marcatori neuroendocrini generici). Gli stessi pannelli saranno applicati durante l'esame istologico del tumore analizzato su pezzo operatorio;
- 1 Diagnostica intraoperatoria per la conferma

neoplastica, quando necessaria, durante l'intervento chirurgico o per la valutazione dei margini di resezione chirurgica o per rispondere in genere a eventuali quesiti le cui risposte possono modificare l'atto operatorio;

- 1 Unità di Surgical Pathology che applichi criteri di campionamento standard e di refertazione protocollata. Questa deve includere:
 - la dimensione del tumore,
 - i suoi rapporti con le strutture intrapancreatiche ed extrapancreatiche, compresi i margini di resezione,
 - l'istotipo,
 - il grading morfologico,
 - il numero di linfonodi isolati (come minimo 10),
 - il profilo immunofenotipico della cellularità neoplastica;
- un volume di attività di almeno 50 resezioni per anno.

Per riconoscere una dimensione di eccellenza in questa patologia occorre che la struttura di Anatomia Patologica disponga di:

- una funzione di immunoistochimica, possibilmente automatizzata per assicurare la riproducibilità;
- pannelli anticorpali più ampi, che comprendano per gli adenocarcinomi duttali anticorpi anti-fattori di crescita e di adesione ed enzimi e per i tumori endocrini anticorpi anti-marcatori ormonali specifici, utili nella caratterizzazione dei tipi cellulari tumorali. In particolare, si ricorda che per i tumori endocrini la classificazione morfo-funzionale definitiva di un tumore endocrino del pancreas dovrebbe prendere in considerazione: oltre alla sindrome clinica indotta da, o associata con, un tumore e alla determinazione della concentrazione ematica degli ormoni, per identificare gli ormoni secreti dal tumore,

(a) la taglia (la massa) del tumore (tumori con un diametro maggiore di 2 cm hanno un rischio aumentato di comportamento maligno, mentre quelli maggiori di 3 cm sono usualmente maligni), (b) la differenziazione istologica e il probabile comportamento biologico del tumore, (c) il/i fenotipo/i delle varie cellule tumorali e, se necessario e fattibile, (d) l'analisi genetica molecolare del tumore. A questo proposito si cita che le basi molecolari dell'adenocarcinoma duttale comprendono diverse alterazioni genetiche, alcune delle quali sono particolarmente frequenti: mutazione puntiforme di K-ras, amplificazione di HER2, perdita di eterozigosi e mutazione intragenica di TP53, metilazione di diverse molecole e overespressione di alcuni microRNA;

- dispositivi per studi di biologia molecolare (real time PCR, sequenziatori, dispositivi per ibridizzazione *in situ*) per l'analisi di tali alterazioni genetiche devono essere disponibili per il laboratorio di Anatomia Patologica, eventualmente anche come "facilities" a cui accedere.

Occorre inoltre che l'Anatomopatologo abbia un'esperienza consolidata in tecniche genético-molecolari e in quelle di immunoistochimica con orientamento ormonale.

È oggi indispensabile poter fruire di una banca di tessuti congelati idoneamente attrezzata.

Il volume di attività necessario per ottenere il riconoscimento di una dimensione di eccellenza è di circa 200 resezioni per anno.

Strumentazioni necessarie e volumi di attività raccomandati per Servizi di Endoscopia Digestiva

In un Centro che esegua attività diagnostica di ecoendoscopia, ERCP e posizionamento di protesi, la dotazione strumentale minima disponibile deve comprendere:

- 1 videoecoendoscopio diagnostico radiale;
- 1 videoecoendoscopio operativo settoriale;

- 2 duodenoscopi a visione laterale a largo canale;
- 2 videogastroscoopi a largo canale.

Devono inoltre essere ovviamente disponibili i relativi accessori endoscopici (incluso un adeguato numero di protesi) e materiali di consumo.

Va considerato con attenzione, inoltre, il problema della formazione/competenza degli operatori e del livello di esperienza del Centro nel suo complesso. Il numero di procedure necessario per acquisire la necessaria competenza non è definito da un corpo di evidenze di letteratura, ma, basandosi sul parere di esperti, sulle esperienze dei programmi di training e su alcune linee guida. Si può ritenere che la soglia minima di competenza per prevedere un'autonomia operativa possa essere di circa 150 procedure sia per l'ERCP sia per l'EUS.

Una volta raggiunta la competenza si può stimare che per ogni operatore sia preferibile mantenere un volume di attività annuo di circa 100 procedure per l'ERCP e di 200 per l'ecoendoscopia. Poiché per mantenere la continuità è necessaria la formazione di almeno 2 operatori, si può dedurre che i volumi minimi di attività di un Centro dovrebbero essere di circa 200 procedure per l'ERCP e di 400 procedure per l'EUS. Ovviamente tali numeri hanno valore indicativo, in quanto molte sono le variabili che possono influire sull'acquisizione e sul mantenimento della competenza.

Criteri per l'accreditamento/valutazione dell'eccellenza di strutture di Oncologia Medica coinvolte nel trattamento dei tumori pancreatici

La complessità e la multidisciplinarietà richiesta dai trattamenti integrati dell'adenocarcinoma pancreatico resecabile, borderline e localmente avanzato pur in assenza di standard terapeutici chiaramente definiti e condivisi in questo "setting" di malattia rendono sconsigliabile il trattamento di forme potenzialmente curabili al di fuori di Centri ad alta specializzazione ove siano disponibili teams

multidisciplinari che comprendano Gastroenterologia/Endoscopia Interventistica, Chirurgia Specialistica, Radioterapia e Oncologia Medica. Inoltre, la possibilità di valutare e trattare i pazienti nell'ambito di studi clinici controllati rappresenta, anche in contesti di alta specializzazione, un elemento discriminante per la valutazione di eccellenza.

Il trattamento della malattia avanzata, d'altro canto, si avvale essenzialmente dell'esperienza dell'Oncologo Medico direttamente coinvolto nella gestione del paziente (almeno 20 pazienti/anno), della standardizzazione delle procedure (linee guida interne, algoritmi di trattamento codificati, protocolli di trattamento aderenti agli standard internazionali) e della disponibilità di figure professionali di supporto alla gestione integrata del paziente (palliativista/terapista del dolore, gastroenterologo/nutrizionista, psicologo, personale infermieristico dedicato ecc.). La possibilità di valutare e trattare i pazienti nell'ambito di studi clinici controllati rappresenta un elemento discriminante per la valutazione di eccellenza.

Criteri per l'accreditamento/valutazione dell'eccellenza di strutture di Radioterapia coinvolte nel trattamento dei tumori pancreatici

I Centri impegnati nel trattamento radiante dell'adenocarcinoma pancreatico dovranno essere dotati di TC-Simulatore per la pianificazione di Radioterapia Conformazionale 3D. I controlli di qualità dovranno permettere l'esame dei piani di cura e i dati dosimetrici di ogni trattamento radiante eseguito. I piani di cura dovranno essere definiti sul tumore (*gross tumor volume*, GTV), sul tumore clinicamente definibile (*clinic target volume*, CTV) e sul volume pianificato come bersaglio (*planning target volume*, PTV). La dose dovrà essere stabilita entro il range considerato standard (da 50 a 60 Gy, in frazioni giornaliere di

1,8-2,0 Gy). La dimensione del PTV dovrà essere sempre in relazione alla dose erogata agli organi sani adiacenti. Ogni trattamento sarà accettabile quando l'irradiazione al PTV sarà in accordo con le direttive dell' *International Council for Radiation Units (ICRU) 50*. La dose ai tessuti sani adiacenti non dovrà superare: per i reni 50 Gy al 33%, 30 Gy al 67% e 23 Gy al 100% del volume; per il fegato 50 Gy al 33%, 35 Gy al 67% e 30 Gy al

100% del volume; per il midollo spinale la dose da non superare dovrà essere di 45 Gy. Il trattamento dovrà essere erogato con Acceleratore Lineare con energia non inferiore a 6 MV. È auspicabile lo sviluppo di tecnologie avanzate quali Acceleratore Lineare con tecnologia IMRT, Tomoterapia e Stereotassi.

6.14. Flow-charts (Figure 6.2 e 6.3)

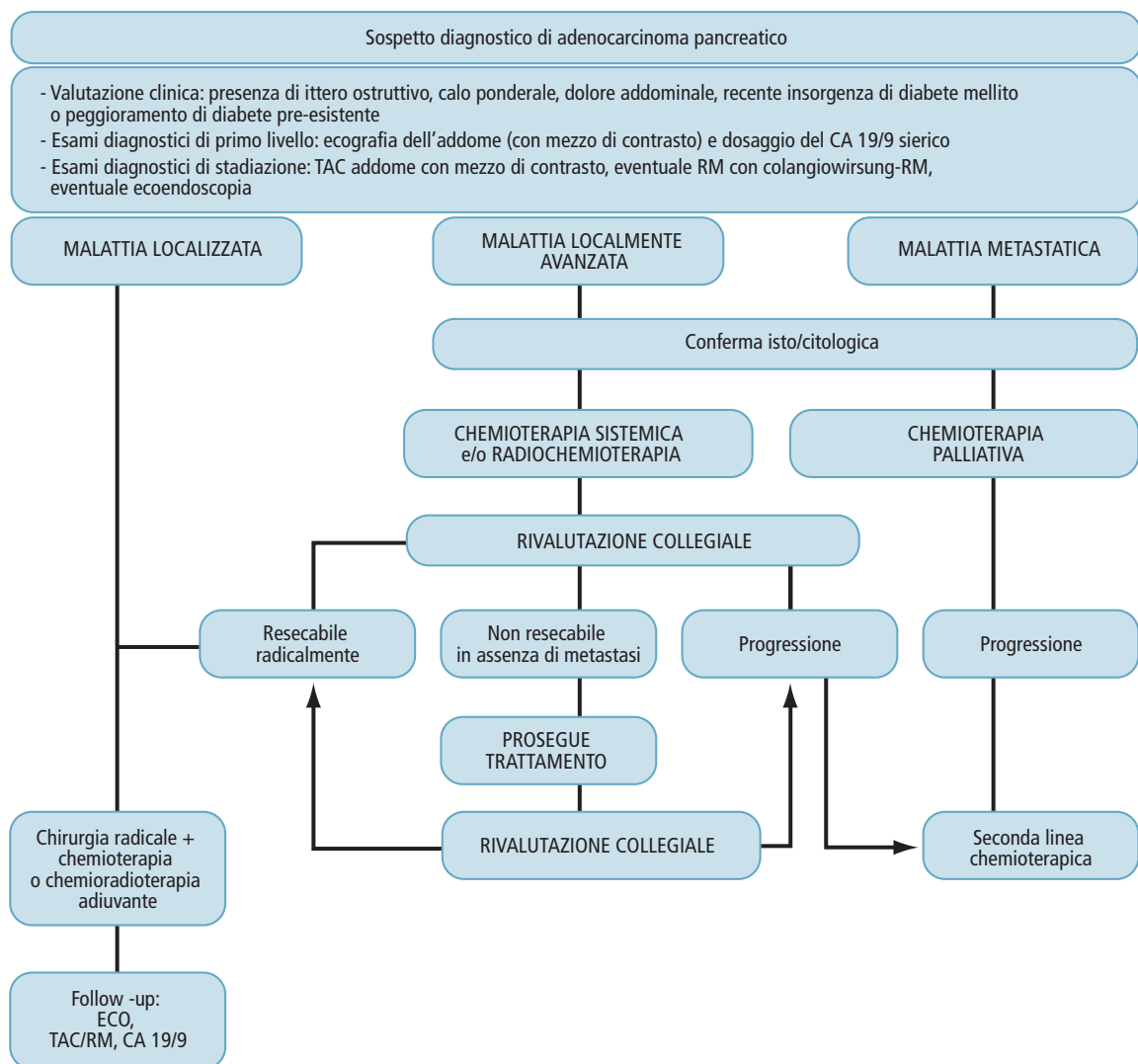


Figura 6.2 Sospetto diagnostico di adenocarcinoma pancreatico.

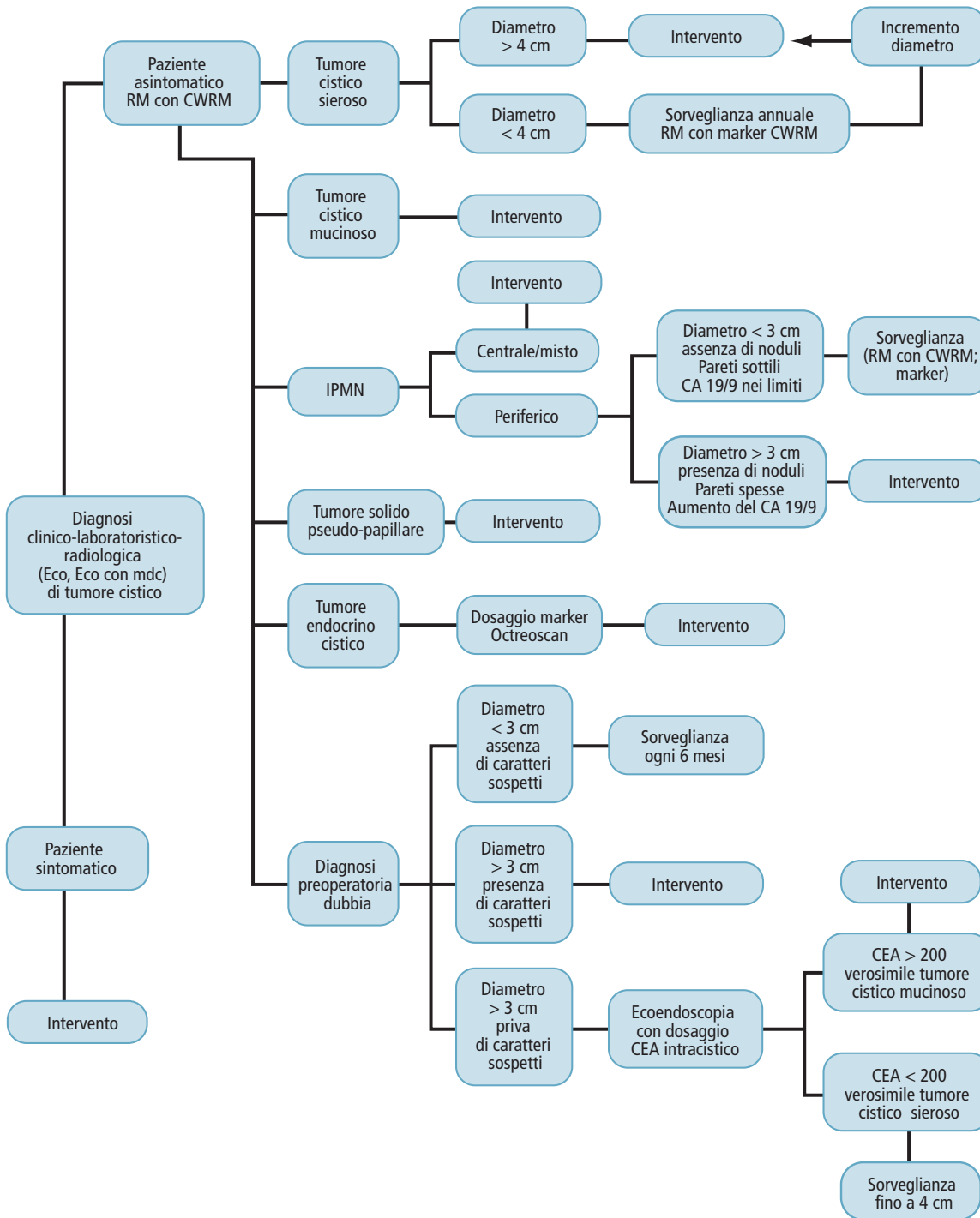


Figura 6.3 Neoplasie cistiche del pancreas: algoritmo diagnostico/terapeutico

Bibliografia

- Artifon EL, Couto D Jr, Sakai O, da Silveira EB. Prospective evaluation of EUS versus CT scan for staging of ampullary cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 290-6
- Balzano G, Zerbi A, Capretti G, et al. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg* 2008; 95: 357-62
- Banu E, Banu A, Fodor A, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 2007; 24: 865-79
- Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, et al. Primary tumour resection in metastatic non-functioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 49-55
- Boz G, De Paoli A, Innocente R, et al. Radiotherapy and chemotherapy in pancreatic cancer. Topical issues and future perspectives. *JOP* 2006; 7: 122-30
- Boz G, De Paoli A, Innocente R, et al. Radiotherapy and continuous infusion 5-fluorouracil in patients with nonresectable pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 736-40
- Bria E, Milella M, Gelibter A, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007; 110: 525-33
- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer. A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13
- Butturini G, Crippa S, Bassi C, et al. The role of laparoscopy in advanced pancreatic cancer diagnosis. *Dig Surg* 2007; 24: 33-7
- Cantore M, Serio G, Pederzoli P, et al. Adjuvant intra-arterial 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin with or without systemic gemcitabine after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 504-8
- Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2855-62
- DeLellis RA, Loyd RV, Heitz PU, Eng C (eds.). *World Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics of the Digestive System*. Lyon: IARC press, 2000
- Felici A, Di Segni S, Micella M, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine at fixed-dose rate infusion in patients with normal and impaired hepatic function. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 131-41
- Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). *World Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC press, 2004
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82
- Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1652-9
- Hruban RH, Adsay NV. Molecular classification of neoplasm of the pancreas. *Human Pathology* 2009; 40: 612-23
- Krishna NB, Labundy JL, Saripalli S, et al. Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. *Pancreas* 2009; 38: 625-30
- Melotti G, Butturini G, Piccoli M, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 77-82

- NCCN Clinical Practice Guidelines on Pancreatic Adenocarcinoma V.1.2009. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf. Ultima consultazione: maggio 2010
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85
- Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 88-95
- Pino MS, Micella M, Gelibter A, et al. Capecitabina and celecoxib as second-line treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancers. *Oncology* 2009; 76: 254-61
- Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2175-81
- Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678-85
- Special Issue-Insight and controversies in pancreatic pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2009; 133 (3)
- Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607-15
- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer* 2008; 99: 6-13
- Zamboni GA, D'Onofrio M, Principe F, Pozzi Mucelli R. Focal pancreatic lesions: accuracy and complications of US-guided fine-needle aspiration cytology. *Abdom Imaging* 2009 [Epub ahead of print]
- Xie DR, Liang HL, Wang Y, et al. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6973-81
- Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002093

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per le neoplasie del pancreas

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Diagnosi	Ecografia	Indicata	Prima indagine nel caso di sospetto clinico (es. ittero, dolore addominale). È in grado di visualizzare la massa pancreatico, anche se di piccole dimensioni (< 2 cm) con buona sensibilità. Evidenzia la dilatazione delle vie biliari e/o del dotto pancreatico principale. Può fornire elementi utili ai fini della diagnosi differenziale con le formazioni espansive relativamente più rare, quali i tumori cistici, i tumori neuroendocrini e le "mass forming pancreatitis"
	TC	Indicata	È dotata di elevata sensibilità, anche per masse di piccole dimensioni. Evidenzia la dilatazione delle vie biliari e/o del dotto pancreatico principale. Fornisce utili elementi per la diagnosi differenziale con le formazioni espansive rare, quali i tumori cistici, i tumori neuroendocrini e le "mass forming pancreatitis"
	RM e CWRM	Indagine specialistica	Presenta sensibilità simile a quella della TC. Ottimale visualizzazione delle vie biliari e del dotto pancreatico principale con CWRM. Utile nella diagnosi differenziale, soprattutto nel caso di tumori cistici
	ERCP	Indagine specialistica	Indicata in casi selezionati e complessi nei quali le indagini precedenti non siano pervenute a una conclusione diagnostica (patologia della papilla e/o del duodeno, potendo consentire in questi casi un prelievo biotico mirato). La ERCP trova la sua indicazione fondamentale nelle procedure interventistiche e in particolare nell'applicazione di protesi biliari in caso di ittero ostruttivo
	PTC	Indagine specialistica	Non trova applicazione diagnostica, ma solo di tipo interventistico con l'introduzione per via percutanea transepatica di cateteri e protesi biliari per il trattamento palliativo delle stenosi neoplastiche
	Ecoendoscopia	Indagine specialistica	Utile soprattutto per la diagnosi differenziale (tumori della papilla)
Stadiazione	Ecografia	Indicata	Può evidenziare metastasi epatiche e segni di infiltrazione vascolare (Color Doppler)
	TC	Indicata	È l'indagine più accurata. Valuta la presenza di segni di invasione extrapancreatica nel tessuto adiposo peripancreatico, l'invasione di organi adiacenti, l'occlusione, la stenosi, l'incarceramento dei vasi maggiori (tripode celiaco, arteria epatica, arteria mesenterica superiore, vena porta e vena mesenterica superiore), le metastasi epatiche e a distanza, i segni di carcinomatosi peritoneale

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
	RM	Indagine specialistica	Normalmente non necessaria. Può essere effettuata solo se il quadro TC non è conclusivo
	Ecoendoscopia	Indagine specialistica	Normalmente non necessaria. Può essere effettuata in casi dubbi
	PET/TC	Indagine specialistica	Normalmente non necessaria. Può essere effettuata in caso di imaging morfologico dubbio e non risolutivo
Follow-up	Ecografia	Indicata	Utile per una prima valutazione "locale" e "a distanza" (fegato). Precisa lo stato delle vie biliari
	TC	Indicata	Consente una valutazione più obiettiva della situazione locale dopo intervento chirurgico e/o chemioradioterapico. Consente la valutazione di eventuali metastasi epatiche e a distanza
	RM	Indagine specialistica	Normalmente non necessaria. Può essere effettuata solo se il quadro TC non è conclusivo
	PET/TC	Indagine specialistica	Consente una valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico. Consente la ricerca di localizzazioni di malattia in caso di aumento dei marcatori tumorali (CA 19/9, CEA) con imaging negativo o dubbio e non risolutivo. Consente la definizione del volume di tessuto metabolicamente attivo in previsione di trattamenti radioterapici conformazionali

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

7. Linfomi

7.1. Incidenza e mortalità

Il linfoma non-Hodgkin (LNH) è più frequente nei soggetti maschi, con un rapporto di 1,4:1 tra i due sessi. L'età mediana di insorgenza è compresa tra i 50 e i 60 anni, ma l'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età. L'incidenza globale è stimata in circa 30-35 casi/anno/100.000 abitanti e recenti studi epidemiologici hanno mostrato un incremento del 50% negli ultimi 15 anni. Il tasso di mortalità è di circa l'11% per i maschi e del 7% per le femmine. Al contrario, il linfoma di Hodgkin (LH) ha la stessa distribuzione nei due sessi; la fascia d'età più interessata è quella fra i 15 e 30 anni, con un secondo picco nella sesta decade di vita. L'incidenza del LH è di circa 2,7 casi/anno/100.000 abitanti. Nello stesso periodo il tasso di mortalità è stato dello 0,4‰ per i maschi e del 3‰ per le femmine, con un trend in progressiva discesa rispetto ai due lustri precedenti.

7.2. Diagnosi

Nei linfomi maligni la diagnosi deve essere sempre istologicamente documentata sulla base di una biopsia linfoghiandolare. Indicazioni per eseguire la biopsia linfoghiandolare sono:

- presenza di sintomi sistemici [febbre/febbre serotina (in assenza di infezioni in atto); sudo-

razioni profuse notturne; calo ponderale superiore al 10% in un tempo inferiore ai 6 mesi; prurito sine materia];

- linfadenopatia persistente (oltre 4 settimane) di dimensioni superiori a 1,5 cm in assenza di cause locali che ne giustificano lo sviluppo;
- incremento volumetrico di una o più linfadenopatie nello spazio di poche settimane;
- comparsa di nuove linfadenopatie;
- alterazioni dei parametri di laboratorio (anemia, linfocitosi, aumento del valore della latticodeidrogenasi (LDH) sierica e/o della velocità di eritrosedimentazione (VES));
- impegno delle strutture adenopatiche profonde toraciche e/o addominali alla TC.

In alcuni casi, in funzione di un esordio linfonodale particolare o in presenza di sospetta localizzazione extralinfonodale, la diagnosi viene posta attraverso l'ausilio di:

- biopsia ecoguidata o laparoscopia se presenti esclusivamente linfonodi addominali profondi;
- biopsia in corso di broncoscopia per un sospetto linfoma primitivo polmonare;
- biopsia in corso di esofagoduodenoscopia (EGDS) per un sospetto di linfoma gastrico;
- biopsia mediastinica transparietale o mediastinostomia per un sospetto di linfoma mediastinico.

7.3. Anatomia patologica e biologia molecolare

La diagnostica dei tumori del tessuto linfatico, distinti per ragioni storiche e di presentazione clinica nei LH e nei LNH, trova alla propria base tre elementi fondamentali: l'appropriato trattamento del materiale biptico, l'applicazione di adeguati e attuali principi classificativi e l'istituzione di una rete, con punti di riferimento in analogia con quanto avviene in altri Paesi europei.

Trattamento dei campioni biptici. Costituisce un passo di importanza essenziale, anche in funzione di assicurare al paziente la più alta probabilità di guarigione e governare la spesa farmaceutica. Infatti, mentre la certezza diagnostica condiziona da un lato sia la scelta terapeutica che il giudizio prognostico, dall'altro l'utilizzazione – destinata a divenire sempre più frequente – di farmaci “intelligenti” richiede la preventiva identificazione del bersaglio contro il quale questi sono diretti. Esiste, inoltre, una chiara tendenza allo sviluppo di tecniche farmaco-genomiche capaci di consentire una vera “tailored therapy”, cioè la somministrazione dei farmaci sulla base delle caratteristiche patobio-logiche del processo del quale il singolo malato è portatore, con le conseguenti ricadute in termini di efficacia terapeutica e di appropriatezza della spesa. L'approccio che soddisfi le esigenze di cui sopra impone l'ottimale gestione della biopsia ematopatologica al fine di assicurare l'adeguata conservazione, sia dei dettagli citologici che delle caratteristiche molecolari [per indagini immunoistochimiche, di ibridazione *in situ* (*in situ hybridization*, ISH), di biologia molecolare convenzionale, proteomiche, genomiche ecc.]. Linee guida molto precise per il trattamento dei vari tessuti interessati da un linfoma sono state fornite dal Gruppo Italiano di Ematopatologia (GIE) e sono reperibili sul sito della Società Italiana di Anatomia Patologica e Ci-

todiagnostica/Divisione Italiana dell'*International Academy of Pathology* (SIAPEC/IAP) all'indirizzo www.siapec.it. In tale documento, scaturito dal consenso fra i Gruppi che in Italia si occupano tradizionalmente di Ematopatologia, vengono definite le modalità ottimali di campionamento, fissazione, processazione, taglio e colorazione del materiale biologico in base al tipo di biopsia praticata. Un elemento sul quale esiste pieno consenso a livello nazionale e internazionale è l'assoluta inadeguatezza dell'agoaspirato a supportare un adeguato approccio diagnostico.

Principi diagnostico-classificativi. La *REAL Classification* ha introdotto il concetto secondo il quale i linfomi corrispondono a distinte entità patologiche, la cui diagnosi richiede l'interpolazione dei seguenti fattori: morfologia, profilo fenotipico, caratteristiche molecolari, citogenetica e informazioni cliniche. Tale assunto è stato fatto proprio dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che lo ha codificato nella *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. In particolare, nell'attuale versione della classificazione sono compresi tutti i più recenti criteri (morfologici, immunofenotipici e molecolari) necessari per la diagnosi dei linfomi, la definizione dei fattori di rischio, l'identificazione di bersagli terapeutici e il monitoraggio della malattia.

Organizzazione retiforme e Centri di riferimento. Considerazioni che sono di ordine economico e di esperienza professionale hanno portato molti Paesi europei (quali la Germania e la Francia) all'istituzione di Centri di riferimento per lo studio dei linfomi. Il primo di questi fu il *Lymphome Programm* in Germania, seguito a breve dai network in Francia dello GELA e del GOELAMS. La missione di ciascuna Struttura di Anatomia Patologica presente sul territorio nazionale deve consistere, in-

anzitutto, nella gestione ottimale del materiale biptico. È tuttavia impensabile che ciascuna di queste sia provvista delle risorse e dell'esperienza per far fronte alla completa diagnostica dei linfomi maligni. Infatti, il Servizio che diagnostica dai 20 ai 50 casi di Emolinfopatia l'anno non può essere confrontabile in questi ambiti con Unità Operative Specialistiche che raccolgono fino a 10.000 casi nell'arco di 12 mesi. Le indagini di più elevato livello (immunoistochimiche con marcatori altamente selettivi, di ISH, di FISH, di biologia molecolare, di proteomica e di genomica), in considerazione dei costi degli strumenti e dei reagenti, nonché del livello di formazione del personale a esse destinate, richiedono necessariamente la concentrazione in Strutture di riferimento che garantiscano l'assoluto standard qualitativo e il ritorno degli investimenti in termini di economia di scala.

7.4. Stadiazione e "risk assessment"

Stadiazione. Nel momento in cui si ha una diagnosi istopatologica di LNH o di LH si avviano le procedure di stadiazione del linfoma (vedi Appendice). Questa fase di mappatura è molto importante per due motivi:

- è fondamentale conoscere l'esatta diffusione del linfoma e quindi la taglia tumorale per definire un approccio terapeutico ben definito e ritagliato per ogni singolo paziente;
- avere un dato basale per confrontarlo con la valutazione intermedia e finale per determinare in maniera precisa il tipo di risposta ottenuta.

Procedure obbligatorie:

- esame obiettivo;
- esami di laboratorio: emogramma con formula, VES, LDH, protidemia con elettroforesi, immunodiffusione (in caso di componente monoclonale, immunofissazione sierica), funzione epatica e renale, uricemia, glicemia, HBV, HCV, HIV;

- biopsia osteo-midollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore;
- Rx standard del torace;
- ecografia addominale;
- TC collo-torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. RM in caso di intolleranza al mezzo di contrasto;
- PET/TC total body;
- esame completo dell'anello di Waldeyer comprensivo di indagine fibroscopica.

Procedure su indicazione clinica:

- TC/RM cerebrale, scintigrafia scheletrica, ecografia testicolare, studio radiologico e/o endoscopico del tratto gastroenterico, esame citologico chimico-fisico del liquido cefalo-rachidiano (da eseguire sempre nei pazienti con documentata localizzazione del linfoma a livello del sistema nervoso centrale, del testicolo, delle regioni paravertebrali/vertebrali, con localizzazione dei seni paranasali e, inoltre, nelle seguenti istologie: linfoma a cellule T, linfoma di Burkitt, linfoma linfoblastico, linfoma mantellare, linfoma primitivo del mediastino). Tutte queste indagini sono specifiche per la presenza di determinate localizzazioni extranodali.

Le indagini suddette permettono l'identificazione dello stadio di malattia come definito dalla classificazione di Ann Arbor/Cotswold (*Tabella 7.1*). In termini di suddivisione in stadi e fattori di rischio ("risk assessment") al momento gli score internazionalmente riconosciuti sono:

- classificazione di Ann Arbor/Cotswold, messa a punto per il LH ma utilizzata anche per i LNH;
- *International Prognostic Score* (IPS) per il LH (*Tabella 7.2*);
- fasce convenzionali di rischio del LH (*Tabella 7.3*);
- *International Prognostic Index* (IPI) per i linfomi aggressivi (*Tabella 7.4*);
- *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) per i linfomi follicolari (*Tabella 7.5*).

Tabella 7.1 Classificazione in stadi secondo Ann Arbor/Cotswold

STADIO I: Interessamento di una singola regione linfonodale oppure interessamento limitato di un singolo organo o sede extranodale (IE)

STADIO II: Interessamento di due o più sedi regioni linfonodali dalla stessa parte del diaframma, oppure interessamento limitato di un organo o sede extralinfonodale e di una o più sedi linfonodali dalla stessa parte del diaframma (IIE). Il numero di regioni linfonodali coinvolte può essere indicato con un suffisso (es: II₃).

STADIO III: Interessamento di più regioni linfonodali da entrambe le parti del diaframma eventualmente associate a interessamento di una sede o organo extralinfonodale (IIIE), della milza (IIIS), o di entrambi (IIISE)

III₁: con coinvolgimento della milza, dei linfonodi celiaci o dell'ilo splenico o periportal

III₂: con coinvolgimento dei linfonodi para-aortici, iliaci o mesenterici

STADIO IV: Interessamento diffuso o disseminato di uno o più organi extralinfonodali la cui compromissione supera quella designata come "E" (v. sotto), con o senza interessamento di una o più regioni linfonodali

Necessario definire le sedi di coinvolgimento addominale con almeno due metodiche di imaging

Suffissi aggiuntivi

"B" Presenza di segni sistemici di accompagnamento (febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale > 10% del peso abituale negli ultimi sei mesi non altrimenti spiegabile)

"A" Assenza dei segni sistemici sopra elencati

"E" Singola struttura extralinfonodale contigua a una sede linfonodale nota

"X" Malattia bulky: massa mediastinica con diametro massimo > 1/3 del diametro toracico valutato a livello di T5-T6, e/o singola adenopatia/conglomerato linfonodale con diametro superiore a 10 cm

Tabella 7.2 Indice prognostico internazionale per LH in stadio avanzato (IPS)

N. fattori	% FFP a 5 anni	% OS 5 anni
0	84 ± 4	89 ± 2
1	77 ± 3	90 ± 2
2	67 ± 2	81 ± 2
3	60 ± 3	78 ± 3
4	51 ± 4	61 ± 4
≥ 5	42 ± 5	56 ± 5

oppure per gruppi

N. fattori	% FFP a 5 anni	% OS 5 anni
0-3	70 ± 2	83 ± 1
≥ 4	47 ± 2	59 ± 2

FFP, *freedom from progression*; OS, *overall survival*.

Fattori di rischio:

1) albumina sierica < 4 g/dl, 2) emoglobina < 10,5 g/dl, 3) sesso maschile, 4) stadio IV, 5) età ≥ 45 anni, 6) leucociti ≥ 15.000/mm³, 7) linfociti < 600/mm³.

Tabella 7.3 Fasce convenzionali di rischio nel LH (criteri EORTC/GELA)

Stadi precoci (IA e IIA)	Favorevoli	Assenza di tutte le seguenti variabili: ≥ 4 aree linfonodali coinvolte; ≥ 50 anni; VES ≥ 50; localizzazioni bulky
	Sfavorevoli	Presenza di una o più delle variabili sopra indicate
Stadi avanzati (IB, IIB, III, IV)	Score IPS ≤ 2 verso Score ≥ 3	Vedi Tabella 7.2

Tabella 7.4 Indice prognostico internazionale per LNH aggressivi (IPI)**IPI**

Gruppo di rischio	N. fattori	% RFS 5 anni	% OS 5 anni
Basso	0-1	70	73
Basso-Intermedio	2	50	51
Intermedio-Alto	3	49	43
Alto	4-5	40	26

Fattori di rischio: 1) età > 60 anni, 2) incremento LDH, 3) *performance status* > 2, 4) Stadio Ann Arbor III-IV, 5) coinvolgimento > 1 sede extranodale.

IPI aggiustato per età (aalPI), per pazienti di età < 60 anni

Gruppo di rischio	N. fattori	% RFS 5 anni	% OS 5 anni
Basso	0-1	73	77
Intermedio	2	66	51
Alto	3	22	30

Fattori di rischio: 1) incremento LDH, 2) *performance status* > 2, 3) Stadio Ann Arbor III-IV.

IPI applicato a pazienti trattati con chemioterapia e immunoterapia ("revised IPI", R-IPI)

Gruppo di rischio	N. fattori	% RFS 5 anni	% OS 5 anni
Basso	0	94	94
Intermedio	1-2	80	79
Alto	≥ 3	53	55

Fattori di rischio: 1) età > 60 anni, 2) incremento LDH, 3) *performance status* > 2, 4) Stadio Ann Arbor III-IV, 5) coinvolgimento > 1 sede extranodale. RFS, *relapse free survival*; OS, *overall survival*.

Tabella 7.5 Indice prognostico internazionale per i linfomi follicolari (FLIPI)

Gruppo di rischio	N. fattori	% OS 5 anni	% OS 10 anni	Rischio relativo
Basso	0-1	91	71	1
Intermedio	2	78	51	2,3
Alto	≥ 3	53	36	4,3

Fattori di rischio: 1) età > 60 anni, 2) Stadio Ann Arbor III-IV, 3) Emoglobina < 12 g/dl, 4) coinvolgimento > 4 sedi linfonodali, 5) incremento LDH. OS, *overall survival*.

7.5. Terapia del linfoma di Hodgkin (Tabella 7.6)

L'uso combinato di chemioterapia e radioterapia permette oggi di raggiungere percentuali di guarigione superiori all'80%, con variazioni sulla base dello stadio iniziale. L'alto tasso di guarigioni impone grande attenzione nell'evitare effetti collaterali a distanza. Per quanto riguarda la chemioterapia sono da valutare, oltre al rischio di leucemie secondarie e sterilità indotte dagli alchilanti, anche altre tossicità d'organo come quella polmonare della bleomicina o quella cardiaca delle antracicline. D'altro canto, il ruolo della radioterapia, che è stata per decenni il cardine del trattamento, è ora in fase di ridimensionamento per le seguenti evidenze: a) maggior numero di recidive negli stadi precoci dopo trattamento con radioterapia da sola, con teorica necessità di stadiazione patologica (laparosplenectomia); b) presunto incremento a distanza di neoplasie secondarie in territorio irradiato. La miglior strategia terapeutica è perciò quella che per ogni situazione combina entità e dosi di chemioterapia e radioterapia nella forma più efficace, ma meno tossica possibile.

Stadi localizzati (IA e IIA). L'associazione di chemioterapia e radioterapia è superiore alla sola ra-

dioterapia a campi estesi. Ciò vale anche per gli stadi precoci favorevoli. Una strategia combinata di chemioterapia e radioterapia è quindi considerata lo standard delle forme sia favorevoli che sfavorevoli. In associazione a 4 cicli di chemioterapia ABVD o ABVD-like, una radioterapia extended field non è necessaria ed è sufficiente una radioterapia involved field a 30 Gy. I risultati non ancora consolidati del trial HD11 del gruppo cooperativo tedesco orientano a pensare che, in associazione a 2 o 4 ABVD, dosi di radioterapia anche di soli 20 Gy siano sufficienti. Un'ulteriore riduzione dei campi di radioterapia dall'*involved field* all'*involved nodal irradiation* è attualmente in fase di indagine da parte di studi internazionali. Nelle forme favorevoli non è al momento dimostrata l'equivalente efficacia di schemi chemioterapici meno aggressivi dell'ABVD, pur essendo in corso un importante studio del gruppo cooperativo tedesco sull'argomento. Nelle forme sfavorevoli non è dimostrato che strategie chemioterapiche più aggressive di 4 ABVD, quali per esempio 4 BEACOPP oppure 2 BEACOPP + 2 ABVD, siano superiori, come emerge da dati preliminari del gruppo cooperativo tedesco (*trials* HD11 e HD14). Il tentativo di abolire la radioterapia, incrementando il numero di cicli chemioterapici ad almeno 6, ha prodotto risultati contra-

Tabella 7.6 Terapia del linfoma di Hodgkin

Gruppi di pazienti	Terapia
Stadi precoci (IA e IIA) favorevoli	3-4 cicli ABVD + RT involved field 30 Gy
Stadi precoci (IA e IIA) sfavorevoli	4-6 cicli ABVD + RT involved field 30 Gy
Stadi avanzati (IB, IIB, III, IV)	6-8 cicli ABVD ± RT sulle aree bulky
Anziani (> 70 anni)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitare l'associazione di RT involved field sistematica post-chemioterapia • Non fragili in stadio precoce: 2-4 ABVD + RT involved field 30 Gy • Non fragili in stadio avanzato: 6 ABVD • Fragili: schemi a intensità ridotta e/o radioterapia palliativa
Terapia di seconda linea (salvataggio)	<ul style="list-style-type: none"> • Debulking con chemioterapie che consentano reclutamento e congelamento di cellule staminali periferiche (DHAP, IGEV, ICE, HDS ecc.) seguito da successivo autotrapianto • I pazienti non responsivi alla chemioterapia di debulking possono beneficiare di un doppio autotrapianto o di un trapianto allogenico

stanti in differenti studi, la maggior parte dei quali tende però a confermare un vantaggio in termini di *relapse free survival* della terapia combinata rispetto alla chemioterapia da sola. Sulla base di quanto espresso, le strategie consigliate dalle principali linee guida internazionali sono:

- stadi precoci favorevoli: 2 o 4 cicli ABVD seguiti da radioterapia involved field a 30 Gy;
- stadi precoci sfavorevoli: 4 o 6 cicli ABVD seguiti da radioterapia involved field a 30 Gy.

Stadi avanzati (IIB, III, IV). La prognosi degli stadi avanzati è meno favorevole e più del 20% di casi non risponde o recidiva dopo la terapia di prima linea con ABVD, che costituisce da anni l'approccio chemioterapico standard, in numero di 6-8 cicli seguiti da radioterapia sulle aree a risposta incompleta e/o inizialmente bulky. Il BEA-COPP intensificato si dimostra superiore in termini di remissioni e *freedom from progression* rispetto al COPP-ABVD e all'ABVD, ma è gravato da maggiore tossicità e la sua capacità di ottenere miglioramenti complessivi di sopravvivenza è dubbia. Due studi randomizzati del GELA e dell'EORTC dimostrano che l'utilizzo sistematico della radioterapia involved field dopo 6 o 8 cicli di chemioterapia non migliora i risultati ed è perciò da evitare nei pazienti in risposta completa al termine della chemioterapia. Più controversa è la necessità di irradiare le aree bulky iniziali, anche se i risultati, per il momento preliminari, dello studio tedesco HD12 sembrano suggerire la possibilità di risparmiare questo tipo di irradiazione. La recente valorizzazione del ruolo prognostico della negatività PET dopo 2 soli cicli di chemioterapia suggerisce l'utilità di una modulazione della terapia sulla base della PET precoce, ma questa strategia dovrebbe per il momento essere limitata a studi clinici controllati e non far già parte della strategia convenzionale.

Pazienti anziani. I soggetti con più di 70 anni hanno una prognosi peggiore per la difficoltà a essere trattati in modo adeguato e ottenere una remissione completa. I pazienti che entrano in remissione hanno tuttavia un *relapse free survival* simile a quello dei giovani e la guarigione non è impossibile. Chemioterapie più intense dell'ABVD sono inaccettabili. Gli schemi di chemioterapia a intensità ridotta rispetto all'ABVD sono ben tollerati, ma producono risultati inferiori in termini di efficacia. I pazienti giudicati "fit" si possono avvalere della stessa chemioterapia ABVD utilizzata per i giovani, mentre per quelli considerati fragili possono essere utili cicli a ridotta intensità e/o radioterapia palliativa.

Terapia di seconda linea. La resistenza alla terapia di prima linea e la recidiva entro i primi 12 mesi costituiscono un pessimo fattore prognostico. La chemioterapia di salvataggio convenzionale offre in questi casi risultati deludenti e un approccio con chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe è da preferire. La chemioterapia convenzionale senza autotrapianto dovrebbe perciò essere riservata a pochi casi selezionati, recidivati dopo sola radioterapia o molto tardi. L'approccio suggerito è una chemioterapia di debulking con schemi che contengano farmaci non cross-resistenti (citarabina o ifosfamide in particolare) e che consentano il reclutamento e il congelamento di cellule staminali periferiche (es. DHAP, IGEV, ICE, alte dosi sequenziali ecc.). A questa fase iniziale si fa quindi seguire una terapia ad alte dosi seguita da reinfusione delle cellule staminali autologhe precedentemente raccolte e congelate (lo schema di condizionamento più in uso è il BEAM). I pazienti che non raggiungono la negatività PET dopo la chemioterapia iniziale di debulking e prima dell'autotrapianto hanno la prognosi peggiore e potrebbero beneficiare di un doppio autotrapianto o

di un primo autotrapianto seguito, se esiste un donatore HLA compatibile, da un trapianto allogenico a condizionamento ridotto. La radioterapia può avere un ruolo solo a scopo palliativo o in caso di malattia residua linfonodale isolata dopo l'autotrapianto. Il trattamento di salvataggio è quindi da gestire all'interno o in collaborazione con strutture accreditate per attività trapiantologica.

7.6. Terapia dei linfomi non-Hodgkin aggressivi

Come premessa è importante ricordare come nell'ambito dei linfomi aggressivi, in termini di polichemioterapia antiblastica, il regime più comunemente utilizzato sia lo schema CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina e prednisone); per particolari istotipi – il linfoma primitivo del mediastino con sclerosi, il linfoma di Burkitt e il linfoma linfoblastico – sono stati codificati dei regimi di polichemioterapia specifici. Dalla fine degli anni Novanta la terapia dei linfomi non-Hodgkin a cellule B esprimenti l'antigene CD20 è stata significativamente migliorata grazie all'introduzione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab). Rituximab agisce principalmente attraverso la lisi cellulare mediata dal complemento e l'induzione dell'apoptosi dei linfociti B. Negli studi clinici condotti sull'utilizzo di rituximab è stata dimostrata un'elevata efficacia dell'anticorpo utilizzato in monoterapia e un effetto sinergico se associato alla chemioterapia. Attualmente, quindi, nella maggior parte dei linfomi a cellule B la prima linea terapeutica si avvale di quella che è stata definita chemioimmunoterapia, ovvero chemioterapia e anticorpo monoclonale anti-CD20 in associazione. Verranno presentati i diversi trattamenti chemio-immunoterapeutici per il linfoma diffuso a grandi cellule, che rappresenta l'istotipo più frequente, e, inoltre, le procedure terapeutiche del linfoma primitivo del mediastino

con sclerosi, del linfoma mantellare, del linfoma di Burkitt, del linfoma linfoblastico e del linfoma a cellule T periferiche non altrimenti specificato. Il ruolo della radioterapia e quello del trapianto delle cellule staminali saranno trattati nell'ambito di capitoli specifici. Per quanto riguarda la suddivisione terapeutica del linfoma diffuso a grandi cellule ("risk assesment"), attualmente viene stratificata in funzione di due importanti parametri: l'età (< o ≥ 60 anni) e l'indice prognostico internazionale (IPI). Vengono pertanto identificati 3 grandi gruppi terapeutici:

- pazienti con età < 60 anni e IPI 0-1;
- pazienti con età < 60 anni e IPI ≥ 2;
- pazienti con età ≥ 60 anni.

Terapia degli stadi localizzati e avanzati a basso rischio (età < 60 anni e IPI 0-1). *Stadi iniziali I-II senza malattia bulky:* lo standard di riferimento consiste nella chemioimmunoterapia R-CHOP per 3-4 cicli somministrati ogni 21 o ogni 14 giorni. In pazienti cardiopatici con frazione di eiezione ridotta all'ecocardiogramma (< 50%), l'adriamicina può essere sostituita con derivati antraciclinici meno cardiotossici (mitoxantrone, doxorubicina liposomiale), oppure omessa in base all'entità della cardiopatia. Il numero di cicli è di 3 o 4, seguiti da radioterapia sulle sedi di malattia (si veda il paragrafo 7.8). L'eventuale omissione della radioterapia in base alla risposta PET non è attualmente da considerarsi convenzionale al di fuori di uno studio clinico controllato.

Stadi I-II con malattia bulky e stadi III-IV senza altri fattori di rischio secondo IPI: lo standard di riferimento consiste nella chemioimmunoterapia R-CHOP per 6 cicli somministrati ogni 21 o ogni 14 giorni, seguiti da radioterapia sulle sedi originariamente bulky. L'eventuale omissione della radioterapia in base alla risposta PET non è attualmente da considerarsi con-

venzionale al di fuori di uno studio clinico controllato (si veda il paragrafo 7.8).

Linfomi primitivi del mediastino. Si tratta di un sottogruppo di linfomi diffusi a grandi cellule ben caratterizzato dal punto di vista clinico-terapeutico e biologico-molecolare. Nella maggior parte dei casi fanno parte, dal punto di vista dello “scoring system”, del secondo gruppo appena trattato, presentando frequentemente malattia bulky mediastinica e/o incremento di LDH (IPI 1). Il trattamento prevede l'utilizzo di una chemioterapia “dose-dense” associata a rituximab, seguita da radioterapia mediastinica (si veda il paragrafo 7.8). Il regime chemioterapico di riferimento è storicamente rappresentato da MACOP-B per 12 settimane, che in passato ha fornito risultati migliori rispetto a CHOP o analoghi verosimilmente per la maggiore intensità di dose di adriamicina e ciclofosfamide (riciclate ogni 2 settimane). Con l'avvento del regime CHOP “dose-dense” somministrato ogni 14 giorni, è verosimile che R-CHOP-14 fornisca risultati paragonabili a R-MACOP-B.

Terapia degli stadi avanzati a rischio intermedio-alto (età < 60 anni e IPI ≥ 2). La prima linea terapeutica per questo sottogruppo di pazienti è lo schema R-CHOP per 6-8 cicli. In termini di intervallo di riciclo (tra un ciclo e il successivo) l'intervallo di 14 giorni sembra poter dare i migliori risultati in termini di “dose intensity” rispetto ai canonici 21 giorni; quindi lo schema da utilizzare è R-CHOP-14 (cioè riciclo ogni 14 giorni). Le problematiche per quanto riguarda il miglior approccio sono comunque almeno due:

- utilizzo di un ciclo standard R-CHOP-14 o quello di un ciclo CHOP con dosi superiori dei singoli chemioterapici (adriamicina e ciclofosfamide) e quindi potenziato (Mega-CHOP-14);

- ruolo dell'utilizzo delle alte dosi con rescue di cellule staminali come terapia di consolidamento. Sulla base di queste considerazioni è attualmente in corso, sotto l'egida dell'Intergruppo Italiano Linfomi, uno studio randomizzato di fase III (protocollo “DLCL 04”) di confronto tra consolidamento con terapia ad alte dosi e rescue autologo dopo terapia “dose dense” verso la sola terapia “dose dense” (RCHOP-14) somministrata a due diversi livelli di dose (R-CHOP standard o R-MegaCHOP).

Terapia di seconda linea. Lo standard di riferimento consiste in una fase di induzione con regime chemioterapico contenente farmaci non cross-resistenti (es. DHAP, DHAOX, ICE) con quelli utilizzati in prima linea, per 3-4 cicli. Nel corso della fase di induzione vengono effettuate la mobilitazione, la raccolta e la criopreservazione delle cellule staminali e, successivamente nei pazienti responsivi, si esegue il consolidamento ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe, preferibilmente periferiche. Si veda il paragrafo 7.9 per le modalità di mobilitazione e raccolta delle cellule staminali. I pazienti non avviabili alle alte dosi per comorbilità, età o mancata mobilitazione/inadeguata dose di cellule staminali ricevono la sola chemioterapia a dosi standard con un rischio significativamente più elevato di recidiva. In considerazione della ridotta mortalità da procedura autotrapiantologica e dell'assenza di valide alternative terapeutiche a potenziale curativo, il trattamento ad alte dosi può essere oggi proposto ai pazienti fino ad almeno 65 anni d'età.

Approccio al paziente anziano. L'aaIPI è applicabile ai pazienti di età superiore ai 60 anni. In realtà, oggi il paziente è considerato anziano quando ha un'età > 65 o anche > 70 anni. L'età di per sé non è da considerarsi un fattore progno-

stico negativo, purché siano soddisfatti i criteri clinici di idoneità al trattamento, volti a definire la fragilità del paziente anziano. Per pianificare il trattamento non è sufficiente tenere solamente conto dell'età anagrafica del paziente, ma anche delle comorbilità e di sistemi più complessi di valutazione della fragilità dell'anziano: questi fattori nell'insieme danno luogo alla cosiddetta CGA (*Comprehensive Geriatric Assessment*), che assegna i pazienti alle categorie "fit" o "frail". Lo standard terapeutico di riferimento è CHOP + rituximab. Alcuni studi hanno dimostrato come R-CHOP-14 possa dare risultati ancora più soddisfacenti anche se, chiaramente, quest'ultimo protocollo può aumentare la tossicità nel paziente anziano. Il paziente tra i 61 e i 70 anni con il massimo del punteggio secondo CGA può essere avviato al medesimo trattamento del giovane, compreso il consolidamento ad alte dosi per casi ad alto rischio. Tra i 70 e gli 80 anni d'età, a parte le alte dosi, può essere applicato il medesimo criterio, mentre al di sopra degli 80 anni è mandatoria una riduzione delle dosi dei farmaci indipendentemente dalla "fitness" del paziente.

Terapia dei linfomi mantellari. Costituiscono non più del 6-7% di tutti i linfomi e fino a pochi anni fa erano considerati tra i sottogruppi a prognosi più infausta. Pertanto – nonostante l'istologia "a piccoli linfociti" – sono di fatto da considerarsi clinicamente aggressivi. Più spesso si presentano in stadio avanzato con una particolare tendenza alle localizzazioni al tratto gastroenterico, al midollo osseo, al sangue periferico e al sistema nervoso centrale per la variante cosiddetta "blastoide". Attualmente la prognosi di un linfoma mantellare nel giovane (< 65 anni) ha possibilità di guarigione significativamente migliori rispetto al passato, con sopravvivenza libera da progressione fino al 70-80% a due anni dalla diagnosi

nelle casistiche più recenti. Il trattamento deve necessariamente essere intensivo e prevedere l'utilizzo di ARA-C a dosi intermedio-alte, di rituximab e di una fase ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe, oltre al monitoraggio della malattia residua minima (bcl-1, prodotto della traslocazione 11;14) tramite PCR. Al momento dell'eventuale recidiva sono da prendere in considerazione il trapianto allogenico a condizionamento ridotto per i pazienti candidabili e i nuovi farmaci ad azione biologica, in particolare bortezomib e lenalidomide. La complessità del trattamento, la necessità della fase ad alte dosi e il monitoraggio della malattia residua minima rendono indispensabile la gestione del paziente con linfoma mantellare in Centri specialistici con adeguate strutture dedicate.

Terapia del linfoma di Burkitt e del linfoma linfoblastico. Pur rari alle nostre latitudini (non > 4% di tutti i linfomi), sono molto ben caratterizzati dal punto di vista biologico, clinico e terapeutico. La loro aggressività clinica impone un approccio urgente al paziente, analogo a quello delle leucemie acute. All'esordio è indispensabile la valutazione del liquido cefalorachidiano e l'inizio del trattamento in tempi molto rapidi. Indispensabile la gestione del paziente in Centri specialistici di riferimento. Il trattamento deve comprendere le rachicentesi terapeutiche con metotrexato e/o ARA-C e steroidi, con frequenza dipendente dalla presenza o meno di malattia a livello meningeo. Per l'elevato rischio di sindrome da lisi tumorale da chemioterapia, è preferibile somministrare farmaci a basso dosaggio nelle prime fasi del trattamento (ciclofosfamide, vincristina e prednisone), oltre all'applicazione degli usuali protocolli di iperidratazione, alcalinizzazione ed eventuale terapia antiuricemica/uricosurica. I protocolli di trattamento utilizzati nel linfoma di Burkitt includono: il pro-

toocollo Magrath, originariamente applicato nell'età pediatrica (schema CODOX-M +/- in alternanza con schema IVAC), oppure lo schema Hyper-CVAD. Per il trattamento dei linfomi linfoblastici, si fa oggi riferimento ai regimi utilizzati nella leucemia linfoblastica acuta.

Terapia dei linfomi a cellule T periferiche. Rappresentano il 15% circa di tutti i linfomi non-Hodgkin nel mondo occidentale e storicamente sono legati a una prognosi più infausta rispetto ai linfomi B. L'approccio terapeutico è analogo a quello per i linfomi a cellule B, prevedendo lo schema CHOP come cardine del trattamento iniziale. Sono attualmente in corso protocolli che confrontano lo schema CHOP con lo stesso schema associato all'anticorpo monoclonale anti-CD52 (alemtuzumab). Gli stadi avanzati dei linfomi a cellule T, indipendentemente dall'indice prognostico, vengono avviati a un consolidamento ad alte dosi in prima linea dopo induzione con CHOP o analoghi. Alla recidiva, il trapianto allogenico a condizionamento ridotto rappresenta pressoché l'unica chance di guarigione, tanto che se ne sta studiando l'indicazione in prima linea. Tra i farmaci attivi nei linfomi a cellule T periferiche va tenuta in considerazione la gemcitabina, che potrebbe far parte in un futuro non lontano dei protocolli di prima linea.

7.7. Terapia dei linfomi follicolari

Il linfoma follicolare rappresenta approssimativamente il 20-25% di tutti i LNH e generalmente interessa la 5^a e 6^a decade di età. La presentazione clinica di tali pazienti è con adenopatie diffuse di piccole o medie dimensioni, spesso misconosciute dal paziente perché asintomatico. Talvolta, invece, la lenta crescita delle adenopatie in aree quali retroperitoneo, mesentere e fosse iliache può provo-

care segni e sintomi quali dolore, linfedema, senso di ingombro addominale, dispepsia ecc. Il coinvolgimento mediastinico è raro, come quello di organi extranodali, a eccezione del midollo osseo, che è coinvolto in più del 50% dei casi. Con le terapie in uso oggi la sopravvivenza mediana è approssimativamente di 8-10 anni. Le differenti strategie terapeutiche utilizzate fino alla metà degli anni Novanta non hanno influenzato significativamente l'aspettativa di vita di tali pazienti. L'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-CD20, dopo la metà degli anni Novanta, ha profondamente cambiato la prognosi dei linfomi follicolari. Negli ultimi anni è stato definito un sistema prognostico specifico per i linfomi follicolari chiamato FLIPI. Il FLIPI identifica 5 semplici e indipendenti fattori di rischio: numero di sedi nodali > 4, LDH > norma, età > 60, stadio III-IV ed emoglobina < 12 g/dl. Tali fattori permettono di separare tre gruppi di pazienti con differente probabilità di sopravvivenza. Il FLIPI è di rapida e facile applicazione per il clinico ed è diventato essenziale per un corretto inquadramento prognostico del paziente e la sua definizione va considerata come essenziale per l'inquadramento diagnostico di un paziente con linfoma follicolare.

Indicazioni a iniziare la terapia. Numerosi studi hanno evidenziato che ritardare l'inizio del trattamento nei pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato, con malattia asintomatica e stabile, non influenza la loro sopravvivenza. Questo atteggiamento di "watch and wait" è ancora oggi valido ed è necessario valutare il paziente e iniziare la terapia solo in presenza di almeno uno dei seguenti criteri di malattia attiva, secondo linee guida della Società Italiana di Ematologia (SIE):

- sintomi sistemici B;
- malattia extranodale;
- citopenia conseguente a infiltrazione midollare;

- interessamento splenico o splenomegalia;
- leucemizzazione;
- effusione sierosa;
- VES > 20 mm/h;
- LDH > valore normale;
- massa nodale o extranodale > 7 cm;
- 3 o più sedi nodali, ognuna delle quali con diametro > 3 cm;
- sindrome compressiva causata da masse adenopatiche (ureterale, orbitale, gastrointestinale, mediastinica).

Questo atteggiamento deve essere attentamente discusso e condiviso con il paziente. Considerando il possibile disagio e l'incertezza per il paziente di rimanere in una situazione con una neoplasia non trattata anche se asintomatica, è possibile che sia il medico sia il paziente possano preferire di iniziare un trattamento a tossicità limitata.

Terapia degli stadi localizzati (I-II). Il 10-15% dei pazienti con linfoma follicolare è in stadio localizzato. L'usuale terapia per questi pazienti è la sola radioterapia involved field a 30-36 Gy, se fattibile in un unico campo, che permette un controllo locale in più del 95% dei casi con una sopravvivenza a 5 anni e 10 anni tra il 60% e l'80%. L'aggiunta della chemioterapia non pare migliorare la prognosi in tali situazioni.

Terapia degli stadi avanzati. Al momento non è possibile identificare uno schema terapeutico nettamente più efficace di altri. La monoterapia con un agente alchilante, la polichemioterapia con o senza antraciclinici (CVP o CHOP) determinano una risposta globale del 60-70% con risposte complete nel 30% dei casi e sopravvivenza mediana riportata tra 4,5 e 9 anni. La fludarabina si è dimostrata particolarmente efficace nella terapia dei linfomi follicolari. L'associazione di fludarabina con mitoxantrone e desametasone (FND) consente

di ottenere elevati tassi di risposta (83-94%), di cui molte complete (60-70%), e una discreta percentuale di remissioni molecolari (40-60%), con sopravvivenza a 5 anni pari al 70-80%. La scelta terapeutica va adattata alle caratteristiche del paziente e della malattia. È opportuno considerare schemi ad azione più rapida (CHOP, FND) nei pazienti con malattia più estesa o grosse masse tumorali o più giovani, e schemi meno tossici nei pazienti più anziani o con controindicazioni a specifici chemioterapici (adriamicina). L'incidenza di ricaduta dopo tali chemioterapie standard indica che, dopo tali terapie, residua una malattia minima responsabile della ricaduta stessa. È possibile che l'eradicazione di tale malattia minima residua possa determinare una più lunga durata della risposta e quindi della sopravvivenza. È quindi ragionevole puntare alla scomparsa della malattia anche a livello molecolare. L'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab, ha dimostrato un'elevata attività antitumorale in monoterapia nei linfomi indolenti ricaduti/resistenti. Quattro ampi studi randomizzati hanno dimostrato in modo inequivocabile che l'associazione di rituximab con chemioterapia è significativamente più efficace della chemioterapia da sola sia in termini di risposta che di *progression-free survival* e soprattutto sopravvivenza globale. Tale vantaggio è stato riscontrato con ogni schema di chemioterapia usato (CVP, CHOP, CHVP+IFN, MCP) come riassunto nella *Tabella 7.7*.

Una recente metanalisi, che include studi nei linfomi sia follicolari sia mantellari, ha stimato che il vantaggio dell'aggiunta di rituximab alla chemioterapia porti a una significativa riduzione del rischio (*hazard risk*) per il controllo della malattia (0,62) e per la mortalità (0,65). Il trattamento di prima linea di scelta è quindi rituximab (8 dosi) associato a qualunque schema di chemioterapia. Un confronto tra i diversi schemi di chemioterapia

Tabella 7.7 Studi randomizzati in pazienti con linfoma follicolare in stadio avanzato con chemioterapia ± rituximab

Studio	Trattamento, n. pazienti	Età Mediana (anni)	FU Mediana (mesi)	ORR, %	CR, %	TTP/ TTF/ EFS Mediana (mesi)	OS, %
Marcus et al. 2006	CVP, 159	52	53	57	10	15	77
	R-CVP, 162			81	41	34	83
Hiddeemann et al. 2005	CHOP-IFN, 205	55	18	90	17	31	90
	R-CHOP-IFN, 223			96	20	NR	95
Herold et al. 2006	MCP-IFN, 96	59	47	75	25	29	74
	R-MCP-IFN, 105			92	50	NR	87
Salles et al. 2006	CHVP-IFN, 183	61	60	73	63	35	84
	R-CHVP-IFN, 175			84	79	NR	91
						p < 0,0001	p = 0,0290
						p < 0,001	p = 0,016
						p < 0,0001	p = 0,0096
						p < 0,0001	p = 0,029

CR, complete response; EFS, event-free survival; FU, follow-up; ORR, objective response rate; OS overall survival; TTF, time to treatment failure; TTP, time to progression.

nell'era di rituximab è attualmente in corso in uno studio randomizzato dell'Intergruppo Italiano Linfomi (FOLL05: R-CVP *vs* R-CHOP *vs* R-FN). Numerosi dati, sia dopo chemioimmunoterapia sia dopo terapia ad alte dosi con autotrapianto, indicano che i pazienti che raggiungono la remissione molecolare (scomparsa del riarrangiamento BCL2) tendono ad avere una durata della risposta più lunga. È quindi pensabile migliorare la qualità della risposta in termini di incremento sia della risposta clinica completa sia della risposta molecolare. Questo può portare a remissioni complete più durature. Un miglioramento della qualità della risposta è ottenibile, per esempio, con la radioimmunoterapia dopo chemioterapia o chemioimmunoterapia come recentemente dimostrato dal FIT *trial* (chemioterapia ± rituximab seguito da zevalin *vs* osservazione). Oppure, considerato il beneficio del mantenimento con rituximab nei pazienti in ricaduta, è possibile che tale effetto positivo si abbia anche dopo terapia di prima linea se verrà dimostrato dagli studi in corso (PRIMA Trial).

Approccio al paziente anziano. Nel linfoma follicolare l'età avanzata rappresenta un fattore prognostico sfavorevole e i pazienti anziani sono spesso esclusi da programmi di terapia intensiva o con intento curativo. I pazienti anziani mal si adattano a lunghi programmi terapeutici o a ricoveri ospedalieri. Un programma specificatamente designato per loro deve contemporaneamente essere efficace, poco tossico e possibilmente di breve durata. Una possibilità terapeutica è sicuramente rappresentata dalla sola immunoterapia sia con rituximab sia con radioimmunoconiugati (all'interno di uno studio clinico). Tuttavia è pensabile che entrambi gli anticorpi possano avere maggiore efficacia quando la malattia sia stata ridotta con una breve fase di chemioterapia poco tossica. Un approccio razionale può essere una breve chemioimmunoterapia con schemi adatti all'età avanzata (R-FND, R-CVP) con numero di cicli non elevato (3-4), seguiti da un consolidamento con immunoterapia o radioimmunoterapia.

Terapia di seconda linea. La terapia di seconda linea nei pazienti con linfoma follicolare non re-

sponsivi (più raramente) o ricaduti (più frequentemente) è molto variegata. Si possono fare alcune considerazioni.

Anche se il paziente è già stato trattato con rituximab, vi è sempre una sensibilità ad anticorpi anti-CD20 anche in ricaduta che devono essere parte della terapia di seconda linea.

Nei pazienti giovani (< 65 anni), in buone condizioni generali e senza comorbilità, la prima scelta terapeutica è la chemioterapia ad alte dosi con rituximab seguita da autotrapianto di cellule staminali (vedi paragrafo 7.9). In pazienti resistenti o a elevato rischio di recidiva, il condizionamento chemioterapico può essere potenziato dall'aggiunta di radioimmunoconiugati con schemi tipo Z-BEAM che potrebbero ottenere risultati superiori. Tali procedure devono però essere eseguite in centri specializzati e con esperienza sia di autotrapianto sia di radioimmunoterapia.

In pazienti anziani o con comorbilità o recidiva limitata, un'efficace opzione di seconda linea è la radioimmunoterapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan che, come agente singolo, è in grado di ottenere una risposta globale nel 73-83% e una remissione completa del 15-51%.

In alternativa, o prima della radioimmunoterapia, è possibile ottenere una seconda risposta impiegando schemi di rituximab-chemioterapia con schemi non impiegati in prima linea.

Nei pazienti responsivi alla terapia di seconda linea è indicata una terapia con rituximab di mantenimento: una dose ogni tre mesi per due anni. L'elevata sensibilità dei linfomi follicolari all'immunoterapia o altre terapie biologiche offre la possibilità di terapie con nuovi anticorpi monoclonali o farmaci antiangiogenetici o inibitori del proteosoma anche in recidiva avanzata o per pazienti non candidabili a terapia ad alte dosi. Esempi di tali nuove terapie sono: galiximab, ofatumonab, lenalidomide, bortezomib, GA-101 im-

piegati da soli o in associazione con rituximab o chemioterapia. Queste terapie devono essere condotte solo all'interno di studi clinici controllati ed è opportuno riferire i pazienti ai Centri che conducono tali studi.

Nella *Tabella 7.8* è riassunta la terapia del linfoma follicolare.

7.8. Radioterapia

La radioterapia continua a rivestire uno specifico e importante ruolo nella cura della maggior parte dei disordini linfoproliferativi. Con il netto miglioramento dei risultati clinici in termini di percentuali di guarigione, gli obiettivi terapeutici in oncematologia si sono sempre più focalizzati sugli aspetti relativi alla tossicità tardiva dei trattamenti: l'obiettivo attuale del ricorso alla radioterapia nella cura dei linfomi maligni è la sua migliore integrazione possibile con i trattamenti sistemici (chemioterapia, immunoterapia), nell'intento di sfruttare i benefici terapeutici delle radiazioni ionizzanti, minimizzando l'impatto in termini di potenziale morbilità iatrogena. Questi obiettivi sono oggi possibili grazie ai dati disponibili in letteratura che documentano analoga efficacia terapeutica anche con irradiazioni condotte su volumi meno estesi e con dosi inferiori (riduzione dei volumi e delle dosi di radioterapia) e grazie al notevole progresso tecnologico della radioterapia, in termini di pianificazione (imaging morfologico e funzionale, fusione di immagini pre- e post-chemioterapia, calcolo della dose tridimensionale) e somministrazione "balisticamente" sempre più precisa della dose (radioterapia a modulazione di intensità, radioterapia guidata dalle immagini). La radioterapia oncematologica presenta una serie di specificità del tutto peculiari rispetto alla radioterapia dei tumori solidi, quali per esempio: età dei pazienti, probabilità generalmente elevate di guarigione con

Tabella 7.8 Terapia del linfoma follicolare

Gruppi di pazienti	Terapia
Stadi localizzati (I e II limitato) qualunque età	Radioterapia involved field 30-36 Gy
Stadi avanzati asintomatici (II avanzato, III, IV) qualunque età (Assenza dei criteri di trattamento SIE)	Solo osservazione e stretto monitoraggio
Stadi avanzati con almeno un criterio di trattamento SIE < 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-CHOP x 6 + 2 Rituximab • Rituximab-CVP x 8 • Rituximab-FN(D) x 6 cicli + 2 Rituximab • Rituximab (8 dosi)-chemioterapia più breve (CVP; FN) • Rituximab agente singolo x 8 dosi
Anziani (> 65 anni)	<ul style="list-style-type: none"> • Debulking con chemioterapie che consentano reclutamento e congelamento di cellule staminali periferiche associate a rituximab (R-DHAP, R-ICE, R-HDS ecc.) seguito da successivo autotrapianto • I pazienti resistenti o ad alto rischio possono beneficiare dell'aggiunta della radioimmunoterapia al regime di condizionamento
Terapia di seconda linea (salvataggio) giovani < 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Radioimmunoterapia con 90Y-ibritumomab tiuxetan • Rituximab-chemioterapia (schema differente da quello usato in prima linea) • Terapie con nuovi farmaci all'interno di studi clinici controllati (galiximab, ofatumonab, lenalidomide, bortezomib, GA-101 ecc.). Riferire il paziente a Centri coinvolti in tali studi
Terapia di seconda linea (salvataggio) anziani > 65 anni, comorbilità o recidiva limitata	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab una dose ogni tre mesi per due anni (8 dosi totali)
Terapia di mantenimento (Nei pazienti in recidiva responsivi a una seconda chemioimmunoterapia)	
Recidiva avanzata	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie con nuovi farmaci all'interno di studi clinici controllati (galiximab, ofatumonab, lenalidomide, bortezomib, GA-101 ecc.). Riferire il paziente a Centri coinvolti in tali studi

conseguente lunga aspettativa di vita, rischi di tossicità tardive particolari quali secondi tumori. Inoltre, vari e differenti aspetti legati ai dati epidemiologici di incidenza, all'eterogeneità di caratterizzazione anatomopatologica e di presentazione clinica propria dei diversi disordini linfoproliferativi, alle peculiarità di storia naturale, alla spiccata chemiosensibilità e radiosensibilità proprie di tali patologie, pongono problematiche cliniche assistenziali molto particolari. In ragione delle varie considerazioni, i volumi di attività ematologica delle radioterapie presenti sul territorio nazionale sono sempre stati mediamente piuttosto limitati, con una sorta di "spontanea" tendenza alla concentrazione dei pazienti in poche radioterapie di "riferimento". Indipendentemente da queste valutazioni, è scontato ribadire che, per avere il miglior livello

di assistenza clinica nell'ambito della radioterapia dei linfomi, è indispensabile che ogni Centro abbia i seguenti requisiti:

- collaborazione clinica con uno o più Centri ematologici, con possibilità di valutare i pazienti in modo multidisciplinare a partire dalla diagnosi e dalla stadiazione; tale collaborazione dovrebbe garantire, pur considerando i dati epidemiologici di incidenza, minimi volumi di attività radioterapica ematologica, tali da non far considerare "occasionale" l'irradiazione di un paziente affetto da linfoma;
- collaborazione con Servizi di Radiologia e Medicina Nucleare, compresa la possibilità di eseguire esami morfologici e/o funzionali con finalità di planning radioterapico;
- adeguata dotazione tecnologica, sia in termini

di software (fusione di immagini, 4D-TC per il gating respiratorio, radioterapia 3D-conformazionale, IMRT) sia di hardware per planning e somministrazione del trattamento (IMRT, IGRT, radioterapia “adaptive”); al riguardo, si ritiene quanto mai opportuno sottolineare che anche le dosi relativamente basse utilizzate in oncematologia (30-36 Gy) debbano richiedere necessariamente la stessa accuratezza tecnologica utilizzata per la somministrazione di dosi molto più elevate (più del doppio) nella cura di diversi tumori solidi epiteliali.

Linfoma di Hodgkin. L’uso combinato di chemioterapia e radioterapia permette oggi di raggiungere percentuali di guarigione superiori all’80%, con variazioni sulla base dello stadio iniziale. Le strategie consigliate dalle principali linee guida internazionali sono:

- stadi precoci favorevoli: 2 o 4 cicli ABVD seguiti da radioterapia involved field (RT-IF), con dose totale di 30 Gy;
- stadi precoci sfavorevoli: 4 o 6 cicli ABVD seguiti da radioterapia involved field (RT-IF), con dose totale di 30 Gy.

Il concetto di involved fields (IF), che ha totalmente sostituito lo storico approccio cosiddetto “extended fields” (Mantellina, Y rovesciata) garantendo minor tossicità a parità di tassi di cura, fa riferimento all’irradiazione delle sole sedi linfonodali interessate all’esordio, con l’inclusione, generalmente, della stazione linfonodale contigua non interessata; in questo senso l’IF sarebbe forse più correttamente definibile come “Regional Field”. Pur con questa estensione all’immediata regione non clinicamente coinvolta, la RT-IF comporta certamente una significativa riduzione dei volumi irradiati rispetto ai campi estesi classici, con notevole risparmio dei tessuti sani; un recente aggiornamento a lungo termine di uno studio di Stanford ha dimostrato come

la combinazione di una breve chemioterapia (VBM) con RT-IF 36 Gy non causi, rispetto alla radioterapia esclusiva extended field, un eccesso di morti per tossicità iatrogena.

Una più recente evoluzione, ancora del tutto sperimentale, del concetto di involved field è rappresentata dall’approccio “involved nodal” RT, che comporta un’ulteriore riduzione dei campi di radioterapia, fino ad arrivare all’irradiazione dei soli linfonodi interessati all’esordio, e non della regione linfonodale interessata.

Relativamente alle dosi, lo standard attuale in associazione alla chemioterapia è rappresentato da 30 Gy somministrati in frazioni da 1,8-2 Gy, pur con dati iniziali (follow-up ancora limitato degli studi tedeschi HD10 e HD11) che dimostrerebbero analogo efficacia terapeutica anche di soli 20 Gy.

Per quanto riguarda gli stadi avanzati, due studi randomizzati dimostrano che l’utilizzo sistematico della radioterapia involved field dopo 6 o 8 cicli di chemioterapia non migliora i risultati ed è perciò da evitare nei pazienti in risposta completa al termine della chemioterapia. Più controversa continua a essere la necessità di irradiare le aree bulky iniziali, anche se i risultati, per il momento preliminari, dello studio tedesco HD12 sembrerebbero suggerire la possibilità di risparmiare questo tipo di irradiazione. Al riguardo esistono anche molti problemi relativi alla definizione spesso non omogenea tra i vari studi della definizione di “bulky” (5 cm, 7,5 cm, 10 cm).

La recente valorizzazione del ruolo prognostico della negatività PET dopo 2 soli cicli di chemioterapia suggerisce l’utilità di una modulazione della terapia sulla base della PET precoce; questa strategia dovrebbe per il momento essere limitata a studi clinici controllati e non far già parte della strategia convenzionale.

Standard attuale negli stadi avanzati del LH:

- evitare l’associazione di RT involved field sistematica post-chemioterapia;

- 6-8 cicli ABVD ± RT sulle aree bulky (irradiazione del bulky dopo 6 ABVD con dosi di 20-30 Gy);
- RT-IF delle aree linfonodali nei pazienti in RP al termine del programma chemioterapico (30-36 Gy).

Linfomi diffusi a grandi cellule. Stadi iniziali I-II senza malattia bulky. lo standard di riferimento consiste nella chemioimmunoterapia R-CHOP per 3-4 cicli somministrati ogni 14-21 giorni, seguiti da radioterapia sulle sedi di malattia, con dose di 36 Gy in frazionamento convenzionale.

La tecnica radioterapica è basata sul concetto dei campi involved field, con contornamento delle sedi di malattia sulle immagini TC o PET/TC acquisite in posizione di trattamento.

L'eventuale omissione della radioterapia in base alla risposta PET non è attualmente da considerarsi convenzionale al di fuori di uno studio clinico controllato.

Stadi I-II con malattia bulky. lo standard di riferimento consiste nella chemioimmunoterapia R-CHOP per 6 cicli somministrati ogni 14-21 giorni, seguiti da radioterapia IF sulle sedi originali di malattia (bulky), con dosi totali di 36 Gy in frazionamento convenzionale. L'eventuale omissione della radioterapia in base alla risposta PET non è attualmente da considerarsi convenzionale al di fuori di uno studio clinico controllato.

Stadi iniziali a localizzazione extranodale. per i linfomi aggressivi extranodali valgono le stesse considerazioni dei DLCL nodali, in termini di RT-IF con dose di 36 Gy in frazionamento convenzionale, al termine di un programma di chemioimmunoterapia (R-CHOP x 3-4 cicli), ovviamente con specificità cliniche e tecniche differenti in rapporto alle diverse possibili presentazioni (orbita, Waldeyer, primitivi del mediastino, stomaco).

Stadi avanzati: il ruolo della radioterapia quale

consolidamento post-chemioterapia è attualmente discusso e appare limitato, in assenza di dati che ne possano sostenere un impiego routinario. In casi selezionati di persistenza localizzata di malattia, la radioterapia potrebbe avere un ruolo importante nell'eventuale conversione in RC. Per quanto riguarda il consolidamento della risposta (RC al termine della chemioimmunoterapia), rimane ancora da chiarire il reale contributo dell'irradiazione delle lesioni inizialmente bulky; al riguardo, l'indicazione al trattamento è spesso condizionata nel singolo caso da considerazioni relative al rapporto rischio-beneficio (sede, età, pattern di risposta).

Linfomi follicolari. Stadi localizzati (I-II) a basso rischio (FLIPI 0-1): il trattamento standard è rappresentato dalla radioterapia involved fields (RT-IF), con dosi di 30-36 Gy in frazionamento convenzionale. Tale trattamento è in grado di ottenere tassi di controllo locale vicini al 95%, con tossicità modesta tenendo presente le più frequenti sedi di coinvolgimento linfonodale (stazioni superficiali laterocervicali, ascellari, inguino-crurali).

Stadi localizzati (I-II) ad alto rischio (FLIPI > 2): chemioimmunoterapia (3-4 cicli) seguita da RT-IF, con dosi di 30 Gy in frazionamento convenzionale.

Stadi avanzati: non vi sono evidenze a sostegno di un ruolo della radioterapia in tale setting, anche limitatamente a un eventuale contributo come consolidamento post-chemioterapia su eventuali localizzazioni bulky.

7.9. Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (CSE) è una procedura a elevato contenuto tecnologico, assistenziale e organizzativo, che prevede l'interazione tra figure professionali molto diverse

e può solo essere inserito in un grande Ospedale. Il trapianto di CSE è in grado di guarire il 50% circa dei pazienti affetti da patologie oncoematologiche. L'attività di trapianto di CSE deve essere definita e regolata all'interno di un Programma di Trapianto, che si articola in tre componenti: A) l'Unità Clinica; B) il Centro di Raccolta e C) il Laboratorio di Processazione delle CSE. Queste tre componenti devono essere localizzate all'interno di strutture di degenza e di laboratorio localizzate di norma nella stessa area metropolitana. Tale vincolo non si applica ad alcune componenti, quali la criopreservazione del sangue placentare o particolari protocolli di manipolazione cellulare. Il programma di trapianto prevede un Direttore di Programma e un Responsabile tecnico-operativo per ognuna delle tre componenti. Il Direttore di Programma deve essere specialista in una delle seguenti discipline: Ematologia, Oncologia Medica, Pediatria e Immunologia; deve documentare la propria attività trapiantologica svolta nel corso degli ultimi 10 anni e deve supportare la propria competenza con adeguate pubblicazioni scientifiche. Il Direttore del Programma è responsabile della gestione medica e amministrativa, nonché del coordinamento delle tre unità del programma affinché esse operino secondo protocolli approvati e validati, con esecuzione degli opportuni controlli di qualità delle procedure e delle attività e con l'adozione di comuni programmi di formazione continua. Il regolare coordinamento dell'attività delle tre componenti deve essere documentato. La normativa che regola i programmi trapianti in Italia è contenuta nell'Accordo Stato Regioni pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 30 settembre 2003. Questo prevede un accreditamento regionale all'attività trapianto, in accordo con il Centro Nazionale Trapianto (CNT), il GITMO (Gruppo Italiano di Midollo Osseo) e le altre organizzazioni GRACE (Gruppo Raccolta e Amplificazione delle

Cellule Emopoietiche), SIE (Società Italiana di Ematologia) e SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). Questo documento stabilisce che:

- le regioni identificano le strutture autorizzate alle procedure di trapianto di CSE;
- tali strutture devono rispondere a requisiti stabiliti dal CNT/GITMO in accordo con normativa Europea (EBMT/JACIE);
- le strutture devono essere parte della rete nazionale GITMO;
- le procedure di trapianto di CSE non possono essere eseguite al di fuori delle strutture autorizzate;
- l'idoneità delle strutture è sottoposta a visite ispettive, organizzate dal CNT/GITMO e dagli organismi europei (EBMT/JACIE).

Trapianto di CSE autologhe. Si intende per trapianto autologo una procedura composta di due fasi distinte: nella prima fase vengono raccolte CSE dal paziente stesso, mentre nella seconda fase il paziente viene sottoposto a chemioterapia ad alte dosi (cosiddette dosi massimali) seguita dall'infusione delle CSE precedentemente raccolte. Le CSE autologhe possono essere ottenute sia dal midollo osseo (espianto in sala operatoria) sia dal sangue periferico dopo stimolazione con fattori di crescita (G-CSF). Attualmente la quasi totalità delle raccolte viene eseguita da sangue periferico (CSP, o cellule staminali periferiche). La raccolta di CSP può avvenire con soli fattori di crescita, ovvero con chemioterapia (tipicamente ciclofosfamide o citarabina ad alte dosi) seguita da fattori di crescita. Nei linfomi, oggetto della presente trattazione, la mobilizzazione di CSP avviene di solito con la combinazione chemioterapia/fattori di crescita: la chemioterapia può essere molto diversa e include ciclofosfamide ad alte dosi (CY 2-7 g/m²), citarabina ad alte dosi (ARA-C 1,5-2

g/m² ogni 12 ore per 2-5 giorni), o combinazioni di farmaci (IGEV, IEV, DHAP). La chemioterapia ha il duplice scopo di ridurre la malattia (se il paziente non è in remissione completa) e di mobilizzare CSP. Le CSP raccolte vengono criopreservate in azoto liquido. Il paziente è quindi pronto per la preparazione al trapianto (condizionamento) che ha lo scopo di ridurre (eliminare?) la malattia residua. Il condizionamento al trapianto di CSE autologhe può impiegare la radioterapia totale corporea (TBI) e/o la chemioterapia: le dosi impiegate sia per la radioterapia che per la chemioterapia sono così elevate da non consentire (solitamente) il recupero spontaneo dell'ematopoiesi, se non con la reinfusione di CSE. Nei linfomi la TBI viene impiegata più raramente che nel passato e il regime più diffuso è noto con l'acronimo BEAM (BCNU, etoposide, ARA-C e melphalan). Le complicanze sono prevalentemente infettive o tossiche e la mortalità legata alla procedura varia dal 2% al 15%.

Trapianto di CSE allogeniche. Si intende per trapianto allogenico di CSE una procedura che comporta (a) la selezione del paziente e di un donatore sano, (b) la preparazione del paziente con chemio/radioterapia, (c) l'infusione di CSE allogeniche e (d) la profilassi delle complicanze immunologiche post-trapianto. Il donatore può essere consanguineo o non consanguineo. Le CSE possono essere ottenute da diverse sorgenti quali midollo osseo, sangue periferico e cordone ombelicale. Il trapianto allogenico di CSE comporta un'immunosoppressione post-trapianto del paziente, solitamente farmacologica, che dura da qualche mese fino a molti anni. Il 90% circa dei pazienti sospende ogni terapia immunosoppressiva post-trapianto entro il primo anno. Le complicazioni sono molto più frequenti che dopo trapianto autologo e includono complicazioni immunologiche quali

rigetto e malattia trapianto contro ospite: la mortalità legata al trapianto (cosiddetta TRM o *transplant related mortality*) varia dal 5% al 50%.

7.9.1. Linfomi indolenti: trapianto autologo in prima linea

Era pre-rituximab. Tre studi prospettici randomizzati (GELA, GOELAMS, GLGS) hanno confrontato il trapianto autologo alla chemioterapia convenzionale (CHOP) in prima linea per linfomi indolenti ad alto rischio. Lo studio GELF94 ha dimostrato un aumento della sopravvivenza del 12% a 7 anni in 192 linfomi follicolari trattati con CHOP seguito da un trapianto autologo, confrontati con 209 pazienti trattati con CHVP e interferone. Gli studi GOELAMS e GLGS non hanno confermato il vantaggio in sopravvivenza.

Era rituximab. Uno studio prospettico italiano (GITMO/IIL) ha confrontato CHOP-rituximab (R-CHOP) verso alte dosi sequenziali + rituximab e trapianto autologo (R-HDS). La remissione molecolare è stata ottenuta rispettivamente in 40% vs 80% (R-CHOP vs R-HDS). La sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 4 anni è stata rispettivamente del 28% vs 61%, senza differenza in sopravvivenza globale. Nelle linee guida SIE/SIES/GITMO, il trapianto autologo viene consigliato in prima linea per la terapia di linfomi indolenti, nel contesto di studi clinici controllati. Vi è tuttavia evidenza che, nei pazienti ad alto rischio, la sopravvivenza libera da malattia sia più elevata con trapianto autologo rispetto alla chemioterapia convenzionale, senza tuttavia differenze di sopravvivenza globale. Un paziente giovane (< 65 anni di età) che non ottiene una remissione completa dopo terapia di prima linea, deve essere considerato per mobilitazione di CSP: infatti il successo della raccolta di CSP dipenderà dal numero di cicli di chemioterapia ese-

guiti. Dopo la mobilizzazione, il paziente dovrebbe essere sottoposto a trapianto autologo. L'evidenza che il trapianto autologo è utile in questi pazienti è stata classificata come di grado B nelle linee guida SIE/SIES/GITMO.

Linfomi indolenti. *Trapianto autologo dopo recidiva:* il trapianto di CSE autologhe si è dimostrato superiore alla chemioterapia, nei pazienti con linfomi indolenti recidivati, in 6 studi retrospettivi controllati e in uno studio (EBMT/CUP) prospettico randomizzato. Quest'ultimo ha dimostrato una riduzione delle recidive di quasi il 50% con un miglioramento sia in termini di DFS sia di sopravvivenza. In casistiche consistenti la sopravvivenza a 10 anni per pazienti sottoposti a trapianto di CSE autologhe è del 60% circa, con una sopravvivenza libera da malattia del 35% circa. Sulla base di questi risultati, il trapianto autologo è diventato la terapia standard nei linfomi a basso grado recidivati, quando classificati come ad alto rischio, e specialmente nei pazienti sotto 65 anni di età. Viene raccomandato (evidenza grado B) dalle linee guida SIE/SIES/GITMO.

Linfomi indolenti. *Trapianto allogenico:* il trapianto di CSE allogeniche non è indicato come terapia di prima linea nei linfomi indolenti, anche se ad alto rischio e con malattia avanzata. Il trapianto di CSE allogeniche può essere un'opzione terapeutica nei pazienti con linfomi indolenti recidivati o che non rispondono a chemioterapia convenzionale. Questo trova supporto in un elevato numero di studi retrospettivi. La mortalità legata al trapianto è del 20% circa ed è più alta nei pazienti chemioresistenti. I fattori predittivi di risultato sono una età giovane (sotto 40 anni), la malattia chemiosensibile e una buona condizione clinica. Nei pazienti vivi a 2 anni dopo trapianto allogenico è frequente la remissione molecolare

che può durare a lungo termine. Il gruppo italiano GITMO ha recentemente pubblicato il risultato di uno studio prospettico di trapianto allogenico con regime a intensità ridotta (cosiddetto RIC) nei linfomi. Il regime consta di una combinazione di tiotepa, ciclofosfamida e fludarabina: in particolare, la sopravvivenza dei linfomi indolenti (folicolari) risultava superiore al 75%, con una TRM globale del 10% circa. L'impiego di regimi RIC ha consentito di innalzare l'età dei pazienti candidabili al trapianto, anche in considerazione dell'età media dei pazienti con linfomi folicolari.

Linfomi aggressivi. *Trapianto autologo in prima linea:* alcuni studi prospettici hanno suggerito che il trapianto di CSE autologhe sia superiore alla chemioterapia convenzionale nei linfomi aggressivi in prima linea. Tuttavia, due metanalisi di 11 studi randomizzati hanno evidenziato sopravvivenza non dissimile con le due strategie. La raccomandazione SIE/SIES/GITMO è che un paziente con linfoma aggressivo, tipicamente un linfoma diffuso a grandi cellule, possa essere arruolato in un programma di alte dosi con trapianto autologo nel contesto di uno studio clinico, ma che questa strategia non possa ancora essere considerata convenzionale.

Linfomi aggressivi. *Trapianto autologo dopo recidiva:* lo studio PARMA rappresenta un punto di riferimento nella storia del trapianto autologo nei linfomi: è stato il primo studio prospettico randomizzato a dimostrare che nei pazienti con linfomi aggressivi, e con malattia chemiosensibile (che quindi avevano ottenuto una *very good partial remission*), il trapianto di CSE autologhe aumentava significativamente la sopravvivenza, rispetto alla chemioterapia convenzionale (53% vs 32%). Questo studio è stato confermato da molti studi di fase II. Le linee guida SIE/SIES/GITMO raccomandano, pertanto, alte

dosi di chemioterapia, seguite da trapianto di CSE autologhe nei pazienti con linfomi ad alto grado, recidivati e chemiosensibili (raccomandazione di grado A). Nei pazienti in prima recidiva il trapianto di CSE autologhe è indicato dopo reinduzione con o senza rituximab (grado B).

Linfomi aggressivi. Trapianto allogenico: il trapianto allogenico non è una terapia di prima linea nei linfomi ad alto grado, anche se avanzati. Il trapianto allogenico può essere considerato nei pazienti recidivati o non rispondenti alla prima linea, nei pazienti non eleggibili per il trapianto di CSE autologhe (mancata mobilizzazione di CSP) e in pazienti recidivati dopo trapianto di CSE autologhe. Queste indicazioni riguardano pazienti di età inferiore ai 65 anni, nei quali il trapianto allogenico può produrre sopravvivenza a lungo termine nell'ordine del 20-40%. Il regime di condizionamento può essere mieloablativo (ciclofosfamide e TBI) o a ridotta intensità (RIC). Negli ultimi anni prevale la tendenza a impiegare regimi RIC, con l'obiettivo di ridurre la TRM. Va comunque detto che vi è un effetto età anche con regimi RIC: il rischio di TRM è più alto nei pazienti con età superiore a 50 anni. Le raccomandazioni SIE/SIES/GITMO suggeriscono l'impiego sia di donatori famigliari compatibili, sia non consanguinei compatibili (grado D). Suggestiscono, inoltre, di impiegare regimi RIC. Un regime mieloablativo può essere impiegato nei pazienti giovani (sotto 50 anni) [Raccomandazione di grado D].

Linfoma di Hodgkin. Trapianto autologo: il trapianto autologo viene considerato un'importante opzione terapeutica nei pazienti che non ottengono una remissione completa con terapia di prima linea (refrattari) o nei pazienti recidivati: 2 studi randomizzati hanno confrontato il trapianto autologo dopo chemioterapia ad alte dosi verso chemio-

terapia convenzionale in LH refrattari o recidivati. Il primo è del *British National Lymphoma (BNLI) group* e il secondo dello *European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) group*. Nello studio BNLI i pazienti sono stati trattati con dosi convenzionali di carmustine, etoposide, citarabina e melfalan (mini-Beam) oppure con alte dosi degli stessi farmaci (BEAM) seguite da infusione di cellule staminali emopoietiche autologhe: la sopravvivenza attuariale libera da malattia a 3 anni era significativamente superiore nei pazienti trattati con BEAM + trapianto autologo (53% vs 10%). Nello studio EBMT, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 4 cicli di mini-Beam+desametasone (dexa-mini-Beam) o 2 cicli di dexa-mini-Beam seguito da BEAM e trapianto autologo; la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) era più alta nel gruppo BEAM (55% vs 34%). La riduzione della mortalità correlata al trapianto autologo dal 10-15% all'attuale 4-5% ha contribuito a stabilire che le alte dosi di chemioterapia (BEAM) seguite da trapianto autologo sono la terapia standard per LH refrattari o ricaduti. I pazienti dovrebbero essere avviati a questa procedura non appena si verificano le condizioni suddette (refrattarietà alla prima linea o recidiva), ove età inferiore a 65 anni e in assenza di comorbilità tali da aumentare il rischio di mortalità trapiantologica. È utile portare il paziente al trapianto con malattia minima, con due o tre cicli di chemioterapia intensiva. Le raccomandazioni SIE/SIES/GITMO sono per una terapia con alte dosi di chemioterapia e trapianto di CSE autologhe, per pazienti recidivati o refrattari (grado A). La terapia di debulking deve contenere farmaci non cross-resistenti (IGE, DHAP, ICE).

Linfoma di Hodgkin. Trapianto allogenico: il trapianto di CSE allogeniche non è indicato nella terapia di prima linea del LH. Il trapianto di CSE

allogeneiche rappresenta invece un'opzione terapeutica per pazienti recidivati dopo una o due linee di terapia e non eleggibili per trapianto autologo, o in pazienti recidivati dopo trapianto di CSE autologhe. I risultati del trapianto di CSE allogeneiche dipendono dalle condizioni cliniche del paziente e dalla chemiosensibilità della malattia, come evidenziato da un recente studio EBMT: pazienti in buone condizioni cliniche e chemiosensibili hanno un'EFS del 40% a 5 anni contro un'EFS del 10% per gli altri. Anche nel LH l'impiego dei regimi RIC ha ridotto la TRM in modo significativo (studio Europeo EBMT) e ha consentito un aumento dell'EFS del 10%.

7.10. Valutazione della risposta

La valutazione della risposta si basa su criteri sostanzialmente analoghi in tutti i tipi di linfoma, tranne alcuni parametri specifici per i linfomi follicolari.

Dopo 1 o 2 mesi dal termine del trattamento è indispensabile definire la risposta del paziente. Questo implica un "restaging" che consiste in:

- ripetizione degli esami ematochimici includenti, oltre a quelli standard, LDH, beta-2 microglobulina, dosaggio Ig;
- TC torace e addome, biopsia osteomidollare se positiva alla diagnosi;
- PET/TC total body, obbligatoria nei LH e nei linfomi aggressivi (linfomi PET avidi) anche se non eseguita alla diagnosi. Nei linfomi follicolari, benché frequentemente PET avidi, tale esame è opzionale e può essere interpretato correttamente solo se positivo alla diagnosi. Nei linfomi indolenti non follicolari la PET è da riservare a studi clinici;
- ripetizione di ogni altra indagine strumentale (EGDScopia, colonscopia, RM encefalo, rachide ecc.) positiva alla diagnosi.

Valutazione della risposta molecolare nei linfomi follicolari. Nei pazienti che hanno un "probe" informativo alla diagnosi (presenza del riarrangiamento BCL2 a livello midollare) e che hanno raggiunto la remissione completa clinica, è opportuno controllare la risposta molecolare a livello midollare, dato il suo significato prognostico.

Valutazione della risposta precoce in corso di terapia. La valutazione precoce con PET dopo 2-3 cicli è consigliabile solo nel LH, dato il suo sicuro significato prognostico. In tutti gli altri casi è da riservare agli studi clinici.

Definizione della risposta. La risposta viene definita per tutti i linfomi sulla base dei criteri validati internazionalmente.

7.11. Follow-up

I criteri di follow-up possono variare tra gli studi clinici (usualmente più rigorosi) e la normale pratica clinica. I pazienti in risposta dovrebbero ricevere:

- controllo clinico e laboratoristico almeno ogni 3 mesi nei primi 24 mesi, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni;
- al di fuori degli studi clinici gli esami di "imaging" non sono codificati, se non in presenza di segni clinici, sintomi o alterazioni laboratoristiche sospetti per recidiva. Può essere utile un controllo TC torace e addome ogni sei mesi nei primi 24 mesi;
- la PET/TC di follow-up non è consigliata, al di fuori di uno studio clinico, data la possibilità elevata di falsi positivi.

7.12. Partecipazione agli studi clinici

La partecipazione agli studi clinici va incoraggiata. Sia gli studi promossi da aziende farmaceutiche

(studi profit), ma soprattutto quelli di ricerca clinica spontanea (no profit) hanno l'obiettivo di individuare strategie terapeutiche sempre più efficaci e/o sempre meno tossiche. I vantaggi della partecipazione a uno studio clinico sono numerosi:

- i pazienti inclusi in uno studio vengono indirizzati a programmi di cura ottimali ideati non da un singolo specialista, ma da un gruppo di più specialisti, dedicati alla terapia dei linfomi;
- la terapia proposta è analizzata, valutata e approvata da un Comitato etico nell'interesse del paziente, valutandone la sua fondatezza scientifica;
- i pazienti possono avere il vantaggio di accedere a farmaci non ancora in commercio e potenzialmente efficaci;
- i pazienti beneficiano di controlli clinici e di laboratorio ancora più rigorosi e frequenti di quanto imposto dal rispetto delle linee guida convenzionali (conduzione in good clinical practice);
- il controllo degli effetti collaterali di una terapia è più rigoroso (obbligo di segnalazione di qualunque evento avverso ecc.);
- adesione del paziente alla terapia in modo più consapevole e informato (consenso informato, informazioni più adeguate);
- il Centro è inserito in un network di Centri dedicati alla terapia dei linfomi con utile scambio di esperienze che accrescono la sua competenza;
- i dati e i risultati relativi alle terapie vengono raccolti, monitorati e analizzati, determinando un arricchimento delle conoscenze sulla terapia dei linfomi.

In Italia gli studi clinici no profit per la terapia dei linfomi vengono proposti e coordinati dall'Intergruppo Italiano Linfomi (IIL, www.iilinf.it), che attualmente coordina numerosi studi clinici e bio-

logici sui LH e sui LNH. L'attività di trapianto è coordinata dal Gruppo Italiano di Trapianto di Midollo Osseo (GITMO, www.gitmo.net).

7.13. Elementi per la programmazione e l'organizzazione dei servizi

Per conseguire una dimensione di eccellenza per la diagnosi e la terapia dei linfomi maligni, una Struttura Oncoematologica dovrebbe soddisfare i seguenti parametri.

- Caratteristiche della Struttura:
 - Unità di Degenza Oncoematologica;
 - Unità di DH/Ambulatorio Oncoematologico;
 - Unità di Trapianto di CSE;
 - disponibilità in sede di una Unità di Anatomia Patologica;
 - disponibilità in sede di una Unità di Radiologia (diagnostica e interventistica) e di Medicina Nucleare;
 - disponibilità in sede di una Unità di Radioterapia;
 - disponibilità in sede di Unità Chirurgiche e di Servizi di Endoscopia per l'esecuzione di biopsie diagnostiche.
- Volumi di attività:
 - almeno 50 nuovi pazienti con linfoma per anno;
 - almeno 1000 prestazioni diagnostiche/follow-up in regime ambulatoriale per anno;
 - almeno 500 accessi in regime di day hospital per anno;
 - tempistica delle prestazioni erogate:
 - < 5 giorni lavorativi per prima visita ambulatoriale;
 - < 7 giorni lavorativi per inizio trattamento in regime di day hospital;
 - < 10 giorni lavorativi per ricovero ordinario nel reparto degenza.

Bibliografia

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1236-57

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al.; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 96-103

Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *Clin Oncol* 2004; 22: 2835-41

Carella AM, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica* 2009; 94: 146

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Clin Oncol* 2007; 25: 579-86

Corradini P, Doderio A, Farina L, et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21: 2316

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95

Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma:

final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495-502

Engert A, Schiller P, Josting P, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-8

Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al.; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-11

Fermè C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916-27

Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8447-52

Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14

Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 511-8

<http://www.iilinf.it>. Ultima consultazione: maggio 2010

<http://gitmo.net>. Ultima consultazione: maggio 2010

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). World Health Organization Classification of Tumours:

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 3rd Edition. Lyon: IARC Press, 2001

Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano linfomi (IIL). Prospective, multi center randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemioimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004-13

Lister TA, Crowther SB, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease. Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6

Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 256-63

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-6

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with non additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-64

Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3128-35

Paulli M, Artusi T, Baroni CD, et al. The Haemolymphopathology Italian Group (HIG): an essential re-

source for the new technic and organization problems troubling modern haemolymphopathology diagnostics. *Patologica* 2006; 98: 37-40

Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 5-15

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105-16

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al.; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MinT). *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-45

Pileri SA, Sabattini E. Linee guida GIE. Trattamento del campione biptico. www.siapec.it. Ultima consultazione: maggio 2010

Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-13

Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphom. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197-205

Robinson Sureda A, Canals C, Russell N, et al.; Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic fac-

- tors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230-8
- Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Imunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706-14
- Shouten Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65
- Studio GELA, Gisselbrecht C, et al. *Blood* 2007; 110: 22a
- Sweetenham JW. Highly aggressive lymphomas in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 965-78
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. Lyon: IARC Press, 2008
- Tarella C, Zanni M, Di Nicola M, et al., Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia* 2007; 21: 1802-11
- Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials. 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56
- Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-301
- Vitolo U, et al. *Blood* 2008; 112: 834a
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-63
- Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654-61

Appendice: Diagnostica per immagini

Procedure diagnostiche per i linfomi

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
Diagnosi	US	Indicata	La diagnosi viene posta sulla base di una biopsia escissionale del linfonodo L'indagine può comunque documentare elementi suggestivi per linfopatia Può essere utile nella scelta della sede della biopsia particolarmente a livello cervicale Può rilevare una patologia d'organo particolarmente a livello di organi superficiali
	TC	Indicata	La diagnosi viene posta sulla base di una biopsia escissionale del linfonodo L'indagine può comunque documentare elementi suggestivi per linfopatia Può essere utile nella scelta della sede della biopsia particolarmente in sede mediastinica e addominale Può rilevare una patologia d'organo particolarmente a livello di organi profondi
	PET/TC	Indagine specialistica	La diagnosi viene posta sulla base di una biopsia escissionale del linfonodo L'indagine può evidenziare focolai occulti su cui è possibile effettuare la biopsia con minori difficoltà tecniche
Stadiazione	TC	Indicata	Lo studio TC del collo, torace-mediastino, addome e pelvi, rientra nella normale procedura di stadiazione al momento della diagnosi
	US	Indicata in particolari circostanze	US possono essere utili nella valutazione di strutture a sede superficiale
	RM	Indicata in particolari circostanze	È utile nella valutazione dell'interessamento del sistema nervoso centrale e del midollo osseo
	PET/TC	Indicata	Utile nella valutazione complessiva di malattia. Particolarmente utile ai fini di costituire riferimento per i successivi restaging e follow-up
Follow-up	RX torace	Indicata in particolari circostanze	È utile nella valutazione di una risposta immediata al trattamento in caso di localizzazioni mediastiniche
	TC	Indicata	La valutazione della risposta si basa su elementi dimensionali delle lesioni documentate al momento della stadiazione Il ricorso all'indagine durante il follow-up è sulla base della presentazione clinica e del sospetto di ripresa di malattia

(segue)

Situazione clinica	Indagine	Raccomandazione	Commento
	RM	Indicata in particolari circostanze	È utile nella valutazione della risposta nell'interessamento del sistema nervoso centrale e del midollo osseo Utile nel valutare l'attività di malattia in masse residue
	PET/TC	Indicata	Utile nella valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico e quindi nell'individuare precocemente pazienti da indirizzare a schemi chemioterapici alternativi Utile nel valutare la vitalità tumorale a livello di masse residue. Consente la definizione del volume di tessuto metabolicamente attivo in previsione di trattamenti radioterapici conformazionali. Come metodica di restaging consente di individuare le recidive di malattia in presenza di segni o sintomi sospetti per ripresa di malattia. Nei LNH indolenti consente l'identificazione di sedi di sospetta trasformazione istologica e serve da guida per l'eventuale biopsia

In ottemperanza al D.Lgs 187/00, la scelta dell'esame da effettuare deve essere fatta considerando metodiche e tecniche idonee a ottenere il maggior beneficio clinico con il minimo detrimento individuale e della collettività. Devono quindi essere privilegiate quelle tecniche e metodiche che comportano, a parità di obiettivo diagnostico, una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

