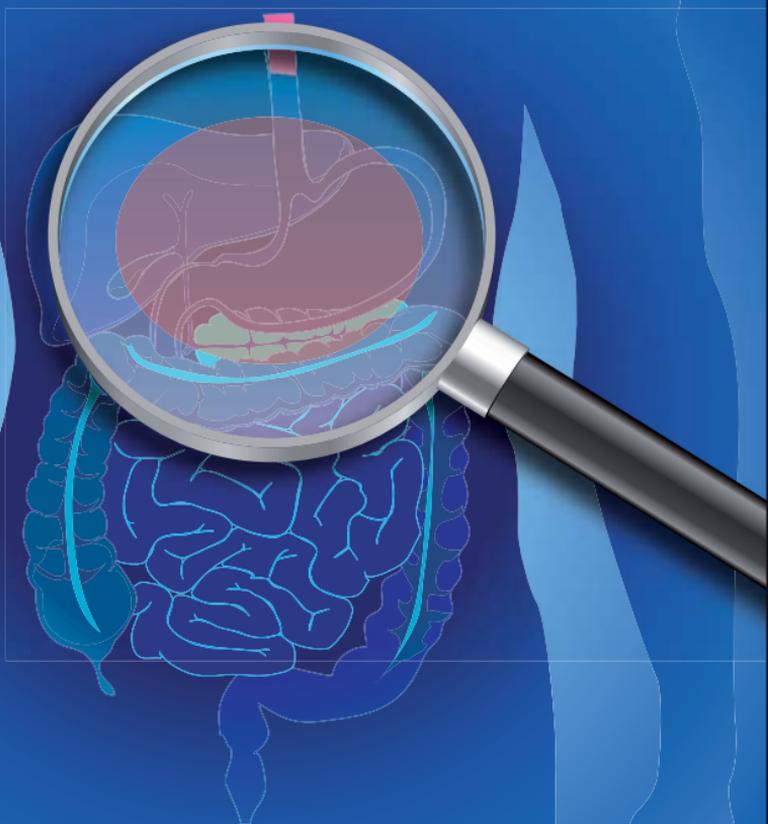


LA RADIOTERAPIA DEI TUMORI GASTROINTESTINALI

Indicazioni e Criteri Guida



Tascabile 2012



Associazione Italiana
Radioterapia Oncologica

Gruppo di Studio per i Tumori Gastrointestinali

Coordinatore

Domenico Genovesi

Radioterapia Ospedale Clinicizzato, Università G. d'Annunzio

Chieti

Referenti per Patologia

Esofago

Domenico Genovesi

Radioterapia Ospedale Clinicizzato, Università G d'Annunzio

Chieti

Lucia Turri

S.C.D.U. Radioterapia Azienda Ospedaliero
Universitaria Maggiore della Carità

Novara

Stomaco

Antonino De Paoli

S.O.C. Oncologia Radioterapica - Istituto Nazionale Tumori

Aviano

Gian Carlo Mattiucci

Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore

Roma

Pancreas

Gabriella Macchia

U.O.C. di Radioterapia Oncologica Università Cattolica del Sacro Cuore

Campobasso

Aldo Sainato

U.O. di Radioterapia Oncologica P.O. "S. Chiara" Università di Pisa

Pisa

Vie Biliari

Marco Lupattelli

S.C. di Radioterapia Oncologica Università di Perugia

Perugia

Mattia F. Osti

Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia
Università di Roma "Sapienza"

Roma

Retto

Maria Luisa Friso

U.O. di Radioterapia - Istituto Oncologico Veneto

Padova

Maria A. Gambacorta

Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore

Roma

Ano

Giovanna Mantello

Struttura Operativa Dipartimentale di Radioterapia Ancona

Francesca Valvo

Radioterapia Istituto Nazionale Tumori Milano

Fegato

Rita Niespolo

S.C. di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Gerardo Monza

Francesco Dionisi

U.O. Radioterapia Oncologica Ospedale "S. Chiara"
ATREP - Agenzia Provinciale per la Protonterapia Trento

Alessia Guarneri

S.C.D.U. Radioterapia Università degli Studi di Torino Torino

Estensori

Linda Agolli

Cattedra di Radioterapia, Facoltà di Medicina e Psicologia
Università di Roma "Sapienza" Roma

Giancarlo Arcangeli

Radioterapia Oncologica Ospedale S. Maria Goretti Latina

Antonietta Augurio

Radioterapia Ospedale Clinicizzato, Università G. d'Annunzio Chieti

Almalina Bacigalupo

Radioterapia Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro Genova

Giovanni Boz

S.O.C. Oncologia Radioterapica-Istituto Nazionale Tumori Aviano

Carlo Capirci

U.O. di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Maria della Misericordia Rovigo

Luciana Caravatta

S.C. Radioterapia Oncologica Nuoro

Antonella Ciabattoni

Radioterapia A.C.O. "S. Filippo Neri" Roma

Marianna Coppola

Università degli Studi di Pisa Pisa

Luigi Corti

U.O. di Radioterapia-Istituto Oncologico Veneto Padova

Veronica Dell'Acqua

Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia Milano

Alessandra Galardi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi - Università di Firenze Firenze

Massimo Giannini

U.O. Radioterapia Oncologica Macerata

Roberto Innocente

S.O.C. Oncologia Radioterapica - Istituto Nazionale Tumori Aviano

Maria Cristina Leonardi

Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia Milano

Daniela Musio

U.O. di Radioterapia Oncologica Università La Sapienza Roma

Giuseppe Pani

U.O. Radioterapia Oncologica Ospedale "S. Chiara" Trento

Maria Elena Rosetto

U.O.C. di Radioterapia Ospedale Belcolle Viterbo

Luciano Scandolaro

U.O. Radioterapia Azienda Ospedaliera S. Anna Como

Piera Sciacero

S.O.C. di Radioterapia Ospedale Civile ASL T04 Ivrea

Lucia Turri

S.C.D.U. Radioterapia Azienda Ospedaliero
Universitaria Maggiore della Carità Novara

Comitato di Revisione e Consenso

Cynthia Aristei

S.C. di Radioterapia Oncologica Università di Perugia Perugia

Luca Cionini

Radioterapia Centro Oncologico Fiorentino Sesto Fiorentino

Renzo Corvò

Radioterapia Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro Genova

Alessio G. Morganti

U.O.C. di Radioterapia Oncologica
Università Cattolica del Sacro Cuore Campobasso

Stefano Pergolizzi

U.O.C. Radioterapia Azienda Ospedaliera - Universitaria G. Martino Messina

Umberto Ricardi

S.C.D.U. Radioterapia Università degli Studi di Torino Torino

Vincenzo Valentini

Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore Roma

INDICE

Prefazione	pag. 7
Presentazione	pag. 9
Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni	pag. 11
Capitolo 1 – Esofago	pag. 13
Capitolo 2 – Stomaco	pag. 35
Capitolo 3 – Pancreas	pag. 67
Capitolo 4 – Vie Biliari	pag. 91
Capitolo 5 – Retto	pag. 119
Capitolo 6 – Ano	pag. 147
Capitolo 7 – Nuovi Campi di Sviluppo: Fegato	pag. 167

Prefazione

E' con immensa soddisfazione che presento le Linee Guida AIRO 2012 per i Tumori Gastrointestinali, documento elaborato dal Gruppo di Studio AIRO "Neoplasie Gastrointestinali".

Da sempre tale Gruppo di Studio si è contraddistinto per un'attività vivace e scientificamente solida al tempo stesso e quest'ultimo lavoro ne è l'evidenza.

L'originalità della presentazione delle Linee Guida in un formato Tascabile può rappresentare un modello che coniuga molto bene il pragmatismo alla rigorosa metodologia basata sull'evidenza scientifica. Ritengo che il fine ultimo di una facile consultazione nella pratica clinica di tutti i giorni sia stato decisamente atteso e sono pertanto convinto che il documento sarà favorevolmente recepito da tutta la comunità radioterapica italiana.

Sia gli estensori del documento, sia i revisori sono Radioterapisti Oncologi di comprovata esperienza nel campo dei Tumori Gastrointestinali.

Le indicazioni ed i criteri guida non prescindono inoltre dagli approcci multidisciplinari, aspetto fondamentale nelle strategie clinico-diagnostiche-terapeutiche in chiave moderna.

Auguro al Gruppo di Studio di continuare il percorso intrapreso, in linea con la vision dell'AIRO che è quella di garantire a tutti i pazienti un accesso a trattamenti di qualità nell'ambito della prescrizione, dell'impostazione e dell'esecuzione e nell'ottica di un approccio multiprofessionale e multidisciplinare.

Rovigo, 26 ottobre 2012

Giovanni Mandoliti
Presidente AIRO

Presentazione

Non si può non essere grati al gruppo di studio AIRO sui Tumori Gastrointestinali per lo sforzo compiuto nell'offrire alla comunità dei radioterapisti oncologi italiani una sintesi delle principali evidenze diagnostiche e terapeutiche da utilizzare come riferimento nei pazienti affetti da tali neoplasie.

In Europa come in Nord America è sempre più consolidata la consapevolezza che la multidisciplinarietà migliora la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti oncologici, e favorisce un contenimento dei costi. La sua applicazione operativa richiede comunque uno sforzo supplementare per costruire un linguaggio e un'organizzazione condivisi tra i diversi specialisti e operatori sanitari tutti.

Disporre di una linea guida come quella realizzata favorisce la multidisciplinarietà ma anche il dialogo interno fra le diverse professioni che operano nei Centri di Radioterapia italiani. Va in particolar modo apprezzata la sistematicità del testo, la sua essenzialità, la trattazione volta ad aiutare il percorso decisionale, la chiarezza nella comunicazione dei contenuti, una selezione di figure e tabelle appropriata al formato tascabile dell'opera ma ugualmente incisiva.

La padronanza della materia da parte degli estensori ha facilitato loro il compito, ma a questa competenza diffusa, e della quale i nostri pazienti devono trarre rassicurazione, si aggiunge il merito di avere realizzato un modello comunicativo efficace. Tale realizzazione è stata favorita dal clima di collaborazione, che ha rappresentato un valore aggiunto del gruppo di studio AIRO sui Tumori Gastrointestinali dalla sua istituzione, e che ha trovato un convinto animatore nel Coordinatore Prof. Domenico Genovesi, attivamente sostenuto dal Vice-Coordinatore Dr. Marco Lupattelli, e dai consiglieri Dr.ssa Gabriella Macchia, Prof. Mattia Falchetto Osti e Dr. Massimo Giannini.

Va ricordato infine il merito dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica, del Suo Presidente Giovanni Mandoliti e del Consiglio Direttivo, nel sostenere l'attività dei Gruppi di Studio e di confermare in particolare con il Suo patrocinio la rilevanza scientifica e educativa di queste linee guida.

Roma, 31 Ottobre 2012

Vincenzo Valentini
Presidente ESTRO

Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni

Il metodo di classificazione dei livelli di evidenza e del grado di raccomandazione adottato per tutte le patologie tumorali del distretto Gastroenterico trattate è in accordo con i principi della Cochrane Collaboration e sono di seguito riportati.

Livelli di Evidenza

Livello di Evidenza Ia	prove ottenute da revisioni sistematiche o meta-analisi di studi randomizzati controllati
Livello di Evidenza Ib	prove ottenute da almeno uno studio randomizzato controllato ben condotto
Livello di Evidenza IIa	prove ottenute da almeno uno studio controllato senza randomizzazione
Livello di Evidenza IIb	prove ottenute da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale
Livello di Evidenza III	prove ottenute da studi non sperimentali, retrospettivi, ben disegnati
Livello di Evidenza IV	prove ottenute da opinioni e/o esperienze cliniche di esperti

Gradi di Raccomandazione

Grado di Raccomandazione A	comportamento o intervento fortemente raccomandato
Grado di Raccomandazione B	comportamento o intervento raccomandato
Grado di Raccomandazione C	comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto
Grado di Raccomandazione D	comportamento o intervento non raccomandato

capitolo 1

ESOFAGO

ESOFAGO

D. Genovesi (Chieti); L. Turri (Novara); R. Innocente (Aviano); M. Giannini (Macerata); L. Corti (Padova)

In Italia il numero di nuovi Tumori Esofagei stimato per il 2012, 2020 e 2030 è, rispettivamente, di 2.100 (2012), 2.500 (2.020) e 2.800 (2.030) con una sopravvivenza a 5 anni da diagnosi effettuate nel periodo 2000-2004 pari all' 11%-12% ed un guadagno rispetto alle nuove diagnosi del periodo 1990-1994 del 3% (1,2).

Da un punto di vista Anatomico-Topografico ed Endoscopico, l'esofago viene suddiviso in quattro regioni:

- l'esofago cervicale ha inizio a livello del bordo inferiore della cartilagine cricoide e termina allo stretto toracico superiore (~ 18 cm dagli incisivi superiori);
- l'esofago toracico superiore si estende dallo stretto toracico fino alla biforcazione tracheale (~ 24 cm dagli incisivi superiori);
- l'esofago toracico medio si estende tra la biforcazione tracheale e l'esofago distale appena sopra la giunzione gastro-esofagea (~ 32 cm dagli incisivi superiori);
- l'esofago inferiore include la porzione intra-addominale dell'esofago e la giunzione esofago-gastrica, la quale è collocata a circa 40 cm dagli incisivi superiori (3). **Fig. 1**

La parete esofagea è priva di una tonaca sierosa e per tale motivo il Carcinoma esofageo è caratterizzato da un elevato e precoce grado di aggressività locale e di metastatizzazione linfonodale (3).

Le varianti istologiche sono l'Adenocarcinoma (prevalente) ed il Carcinoma squamocellulare (3).

Secondo la classificazione di Siewert et al. la giunzione esofago-gastrica si divide in tre parti sulla base della localizzazione anatomica dell'epicentro del tumore o la localizzazione della massa tumorale (esofago distale o type 1: centro del tumore entro 1-5 cm al di sopra della giunzione esofago-gastrica; type 2: centro del tumore entro 1 cm al di sopra e 2 cm al di sotto della giunzione esofago-gastrica detti anche "veri tumori del cardiac"; type 3: centro del tumore tra 2-5 cm al di sotto della giunzione esofago-gastrica detti anche "tumori sottocardiali" (4). **Fig. 2**

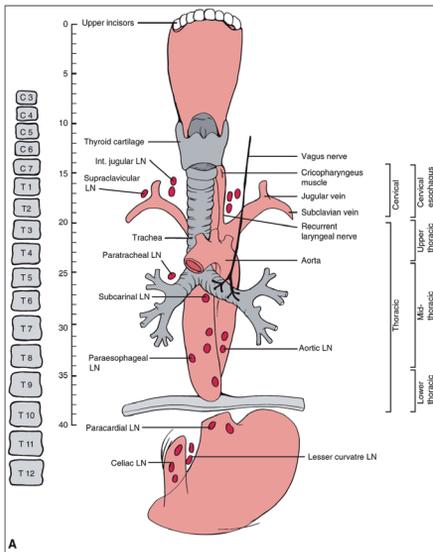


Fig.1: L'esofago e la sua organizzazione per sedi anatomico-topografiche

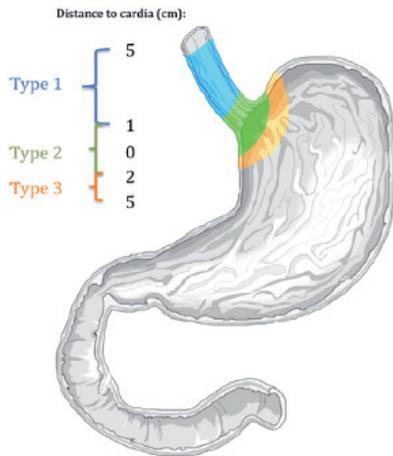


Fig.2 Suddivisione della Giunzione Esofago-Gastica secondo la Classificazione di Siewert

Stadiazione

La stadiazione sia clinica che patologica raccomandata e considerata di riferimento nella pratica clinica quotidiana è quella proposta ed aggiornata di recente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo classificazione TNM (edizione 2010) ed è mostrata nella **Tab. 1** (5).

I tumori con localizzazioni Type I-II secondo Siewert sono classificati come Carcinomi dell'esofago mentre le localizzazioni Type III secondo Siewert sono classificati e stadiati come neoplasie dello Stomaco.

Tx Il tumore primitivo non può essere definito
T0 Non evidenza di tumore
Tis Carcinoma in situ/Displasia di alto grado
T1 Lamina propria, muscolaris mucosae o sottomucosa
T1a Lamina propria o muscolaris mucosae
T1b Sottomucosa
T2 Muscolaris propria
T3 Avventizia
T4 Strutture adiacenti
T4a Tumore resecabile che infiltra pleura, pericardio o diaframma
T4b Tumore non resecabile per infiltrazione di altre strutture adiacenti (aorta, corpo vertebrale, trachea)

Nx Lo stato linfonodale non può essere definito
N0 Non metastasi nei linfonodi regionali
N1 Metastasi in massimo 2 linfonodi regionali
N2 Metastasi da 3 a 6 linfonodi regionali
N3 Metastasi in più di 6 linfonodi regionali
M0 No metastasi a distanza
M1 Metastasi a distanza
Tumori dell'Esophago distale
M1a Metastasi nei linfonodi celiaci
M1b Metastasi in altre sedi a distanza
Tumori dell'Esophago Medio-Toracico
M1a Non applicabile
M1b Metastasi in altre sedi a distanza
Tumori dell'Esophago Toracico Superiore
M1a Metastasi nei linfonodi cervicali
M1b Metastasi in altre sedi a distanza

Stadio/Raggruppamento prognostico				Grado
Stadio 0	Tis/ Displasia di alto grado	NO	M0	1, X*
Stadio IA	T1	NO	M0	1-2, X*
Stadio IB	T1	NO	M0	3
	T2	NO	M0	1-2, X*
Stadio IIA	T2	NO	M0	3
Stadio IIB	T1-T2	N1	M0	1-3, X*
	T3	NO	M0	1-3, X*
Stadio IIIA	T1-T2	N2	M0	1-3, X*
	T3	N1	M0	1-3, X*
	T4a	NO	M0	1-3, X*
Stadio IIIB	T3	N2	M0	1-3, X*
Stadio IIIC	T4a	N1-N2	M0	1-3, X*
	T4b	NO-N3	M0	1-3, X*
	T1-T4	N3	M0	1-3, X*
Stadio IV	T1-T4	NO-N3	M1	1-3, X*

*Grado non definibile

Tab.1, Classificazione TNM e raggruppamento in stadi

I linfonodi regionali sono, per *l'esofago cervicale*, gli scalenici, i giugulari interni, i cervicali, i periesofagei e i sovraclaveari; per *l'esofago intratoracico* (superiore, medio, inferiore) i linfonodi periesofagei superiori (sopra la vena azygos), i sottocarenali, i periesofagei inferiori (al di sotto della vena azygos), i mediastinici ed i perigastrici esclusi i linfonodi celiaci.

Esami Clinico-Strumentali

- Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con esame biptico (definizione e tipizzazione del T) (6) (**Ia; A**)
- Ecoendoscopia (EUS) per uno studio più dettagliato della profondità parietale

delle lesioni (T) e per la stadiazione di N loco-regionale con un'accuratezza, rispettivamente, nella stadiazione del T pari all'85-90% *versus* il 50-80% della stadiazione del T mediante TC mentre nella stadiazione di N locoregionale pari al 70-80% *versus* 50-70% della stadiazione di N mediante TC (7, 8) (**Ia; B**).

- EUS è maggiormente efficace in associazione alla TC consentendo agoaspirati ecoguidati di linfonodi loco regionali (EUS + FNA) la cui positività può costituire una controindicazione alla chirurgia (6) (**Ia; A**).
- RX Transito esofageo (definizione del T) (9) (**IV; C; opzionale**).
- TC collo + mediastino superiore ed inferiore + addome completo con m.d.c. e.v. e ricostruzioni multiplanari per la stadiazione di T, N ed M sia alla diagnosi sia dopo eventuale chirurgia (R0-R1-R2) (6) (**Ia; A**).
- RMN collo + mediastino superiore ed inferiore + addome completo con m.d.c., con analoghi timing descritti per la TC, per la stadiazione di T, N ed M va riservata ai pazienti che non possono essere stadiati mediante TC o utilizzata quando TC ed Ecoendoscopia non sono del tutto dirimenti (6) (**Ila; B**).
- PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) con 18-FDG per la stadiazione TNM pre-trattamento radio +/- chemioterapico o pre-chirurgia: elevata sensibilità; non migliora in maniera statisticamente significativa l'accuratezza della stadiazione locale (6) (**Ila; B**). Per la valutazione della risposta al trattamento Radio-Chemioterapici, PET sembra mostrare un valore predittivo nella identificazione dei pazienti in risposta completa (p CR). PET è esame di elevata affidabilità per la diagnosi di malattia al IV Stadio (6). Deve essere sempre eseguita in associazione alla TC (10) (**Ila; B**).
- Descrizione dell'intervento e tipizzazione istologica (dimensioni del T, Grading, sede, esame dei linfonodi e studio dei margini di resezione) (10) (**Ila; B**).
- Tracheobroncoscopia con brushing e/o biopsia per neoplasie sovraclavari MO (10) (**III; B**).
- PFR (Prove di Funzionalità Respiratoria) e Videat Cardiologico (ECG; Ecocardiogramma e Consulenza cardiologica), funzionalità renale ed epatica (10) (**Ila; B**).
- Specifica diagnostica o patologica della categoria Siewert per i tumori della giunzione gastro-esofagea (10) (**IV; C**).
- HER2-neu in caso di malattia metastatica certa o sospetta (9) (**Iib; B**)
- Valutazione nutrizionale nei pazienti con perdita di peso > 10% negli ultimi 3 mesi (9) (**Ila; B**).

Opzioni Terapeutiche

Stadio 0 (Tis/Displasia di alto grado; N0 M0)

Opzioni standard

1. Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione termica (9, 10) (**Ila; B**)
2. Terapia fotodinamica (PDT) (10) (**Ila; B**)

Stadio IA (T1 N0 M0; G1-2 o Gx); Stadio IB (T1-T2 N0 M0 G1-2)

Opzioni standard

1. Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione (T1a) (9, 10) (**III; B**)
2. Esofagectomia (T1a- esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (9, 10) (**Ila; B**)
3. Esofagectomia (T1b-T2 esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (9, 10) (**Ila A**)
4. Radio-chemioterapia (50.4-64.8 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) concomitante definitiva (T1b-T2 esofago cervicale; < 5 cm dal m. cricofaringeo) (11, 12) (**Ib; A**)
5. Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) (T2 esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (6, 13-16) (**Ia; A**)
6. Chemioterapia neoadiuvante (5FU e CDDP) (17-20) (T2 per tutte le sedi): riservato a pazienti non proponibili per la terapia concomitante o per controindicazioni alla Radioterapia (17-20) (**B**)
7. Radio-chemioterapia adiuvante in caso di R0 con N+ patologico, R1 ed R2 (esofago toracico distale e giunzione esofago-gastrica) (21-23) (**Ib; A**)

Stadio IIA (T2 N0 M0 G3) & Stadio IIB (T1-T2 N1 M0; T3 N0 M0)

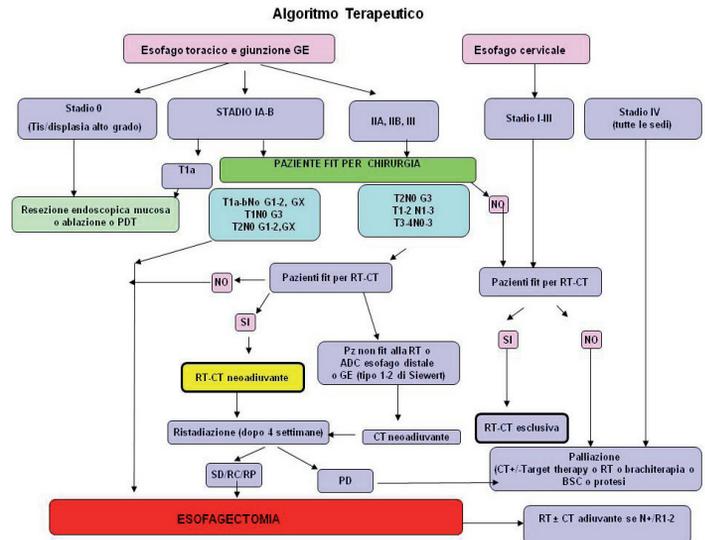
Opzioni standard

1. Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) (esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (6, 13-16) (**Ia; A**)
2. Radio-chemioterapia (50.4-64.8 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) concomitante definitiva (esofago cervicale; < 5 cm dal m. cricofaringeo) (11-12) (**Ib; A**)
3. Esofagectomia (esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (9, 10) (**Ila A**)
4. Chemioterapia neoadiuvante (5FU e CDDP) (17-20) (tutte le sedi): riservato a pazienti non proponibili per la terapia concomitante o per controindicazioni alla Radioterapia (17-20) (**B**)
5. Radio-chemioterapia adiuvante in caso di R0 con N+ patologico, R1 ed R2 (esofago toracico distale e giunzione esofago-gastrica) (21-23) (**Ib; A**)

Stadio III (T1-T3-T4 N0-3 M0)

Opzioni standard

1. Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) (esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (6, 13-16) (**Ia; A**)
2. Radio-chemioterapia (50.4-64.8 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) concomitante definitiva (esofago cervicale; < 5 cm dal m. cricofaringeo) (11-12) (**Ib; A**)
3. Esofagectomia (T1-T3 e lesioni dell'esofago toracico e giunzione esofago-gastrica) (9, 10) (**Ila; A**)
4. Chemioterapia neoadiuvante (5FU e CDDP) (17-20) (tutte le sedi): riservato a pazienti non proponibili per la terapia concomitante o per controindicazioni alla Radioterapia (17-20) (**B**)
5. Radio-chemioterapia adiuvante in caso di R0 con N+ patologico, R1 ed R2 (esofago toracico distale e giunzione esofago-gastrica) (21-23) (**Ib; A**)



Terapia Nutrizionale durante Radioterapia e Chemioterapia

Un supporto nutrizionale personalizzato, soprattutto nel corso dei trattamenti combinati Radio-Chemioterapici, è stato dimostrato essere efficace nella compliance di tali terapie (10, 15).

È raccomandabile prescrivere farmaci antiemetici come profilassi prima dell'inizio dei trattamenti con farmaci antiacidi ed antidiarroici al bisogno.

Qualora la stima dell'apporto calorico dovesse essere < 1.500 Kcal/die, dovrebbe essere fortemente considerato un supporto nutrizionale per via orale e/o enterale. Qualora indicati, un'alimentazione attraverso digiunostomia o sondino naso-gastrico possono essere prese in considerazione per assicurare l'adeguato apporto calorico. Inoltre, è raccomandabile assicurare un'adeguata idratazione per tutta la durata del trattamento Radio-Chemioterapico. (**Ib; A**)

La valutazione della Risposta al trattamento Radio-Chemioterapico

Per la valutazione della risposta dopo un trattamento concomitante Radio-Chemioterapico neoadiuvante o definitivo, il timing minimo è di 30 giorni (con un tempo massimo di 6-7 settimane) dal termine del trattamento e gli esami previsti sono i seguenti (6, 9):

- Endoscopia e/o Ecoendoscopia (preferibile)
- TC torace-addome sup con mdc
- PET-TC (raccomandabile in quanto altamente predittivo della risposta soprattutto nelle forme localmente avanzate con un **Livello di Evidenza Ila**. È pertanto raccomandabile un esame PET/TC di base in questo setting di pazienti).

Per quanto riguarda la valutazione istopatologica della risposta, il criterio deve basarsi sul modello del *Tumor Regression Grade (TRG)* che deve essere mandatoriamente specificato (e.g. 0: risposta completa; 1: risposta moderata; 2: risposta minima; 3: nessuna risposta) (9).

Stadio IV (T1-4 N0-3 M1)

Opzioni standard

1. Chemioterapia (schemi; EOX= Epirubicina, Oxaliplatino, Xeloda; ECX= Epirubicina, CDDP, Xeloda) (24-27) (**Ib; A**). Taxani (Paclitaxel, Docetaxel), Vinorelbina (forme squamose), Irinotecan variamente combinati al CDDP o suoi derivati rappresentano le alternative più efficaci (6) (**Ila; B**). La Monochemioterapia (CCDP; 5-FU/Xeloda; Docetaxel; Paclitaxel; Irinotecan; Vinorelbina; Etoposide) può rappresentare una opzione terapeutica possibile nei pazienti non in grado di tollerare un regime polichemioterapico (6) (**B**)
2. Terapia Targeted (iperespressione di EGFR, VEGFR ed HER2-neu = prognosi negativa): l'utilizzo di Cetuximab ed Erlotinib (inibitori EGFR), Trastuzumab (anticorpo anti HER2) e Bevacizumab (anticorpo anti-VEGFR) è investigazionale (28) (**C**). Relativamente ai tumori della giunzione esofago-gastrica HER2 3+ o

HER2+ con amplificazione genica (FISH+ o CISH+) possono essere candidati a terapia di prima linea con Trastuzumab in associazione a CDDP e fluoropirimidina (6) (**B**)

3. Posizionamento di protesi autoespandibili (esofago toracico, giunzione esofago-gastrica) (6, 29): sono in grado di risolvere più rapidamente il sintomo disfagia. Controindicazioni assolute sono una compressione tracheale ed una stenosi dell'esofago cervicale (**A**)
4. Brachiterapia (BRT-HDR) endoluminale per la palliazione della disfagia: favorisce la remissione del sintomo a lungo termine con minori complicanze rispetto allo stent intraesofageo. La dose di BRT varia in un range compreso tra 10-20 Gy (3) (**Ila; B**)
5. Radioterapia a fasci esterni sintomatica (disfagia; dolore): 20 Gy (4.0 Gy/die in 5 frazioni); 30 Gy (3.0 Gy/die in 10 frazioni); 50 Gy (2.0 Gy/die in 25 frazioni) (3; 30-31) (**Ila; B**)
6. Terapie ablative endoscopiche (Laser; Coagulazione con Argon Plasma o APC e Terapia Fotodinamica) (6) (**III; B**)
7. Terapia di supporto esclusiva (Performance Status ≤ 60% sec. Karnofsky o ≤ 2 sec. ECOG (9, 32) (**III; C**)

La Ricidiva loco-regionale della Neoplasia Esofagea

Opzioni standard

Pazienti sottoposti ad esofagectomia e non sottoposti a Radio-Chemioterapia

1. Radio-Chemioterapia concomitante (fluoropirimidine; taxani; 50.4 – 60 Gy; 1.8-2.0 Gy/die) (9) (**A**)
2. Ri-resezione chirurgica (9) (**B**)
3. Chemioterapia (9) (**B**)
4. Terapia di supporto esclusiva (9) (**C**)

Pazienti sottoposti a Radio-Chemioterapia e non sottoposti ad esofagectomia

1. Pazienti resecabili e clinicamente operabili: Chirurgia (9) (**A**)
2. Pazienti non resecabili o clinicamente inoperabili: Chemioterapia (9) (**A**) o Terapia di supporto esclusiva (9) (**B**)

Note di Tecnica Radioterapica

1) Set up:

Si raccomanda

- la posizione supina con le braccia sopra la testa e mento iperesteso con un sistema

di immobilizzazione personalizzato del tipo “body-cast”. La posizione prona può risultare vantaggiosa nelle lesioni dell’esofago medio-distale in quanto allontana il lume esofageo di circa 1.7 cm dal midollo spinale rispetto alla posizione supina (33);

- somministrazione, all’atto della simulazione, di mezzo di contrasto (m.d.c.) baritato per un’adeguata definizione dell’esofago e della stenosi tumorale o dell’anastomosi (in caso di trattamento post-operatorio);
- lo stomaco vuoto (almeno 4 ore prima) al fine di minimizzare la distensione gastrica e migliorare la riproducibilità del trattamento nelle lesioni dell’esofago distale e della giunzione esofago-gastrica.

2) Individuazione dei volumi di interesse

L’individuazione dei volumi di interesse può essere effettuata seguendo 2 differenti procedure:

- simulazione virtuale 3D che rappresenta il “gold-standard” e che prevede l’individuazione dei volumi radioterapici direttamente sulle scansioni TC;
- simulazione standard 2D che prevede l’impiego del Simulatore per definire i limiti geometrici dei campi di irradiazione.

2.1) simulazione virtuale 3D:

Acquisizione TC

Si raccomanda l’acquisizione delle scansioni TC mediante TC / TC Simulatore con il paziente nelle medesime condizioni ed immobilizzazione descritte per il set up.

In modo particolare, prima dell’esame, si raccomanda:

- Somministrazione per os, immediatamente prima delle acquisizioni, di 50 cc di m.d.c. baritato;
- Acquisizione dei topogrammi anteriore e laterale;
- Scelta dell’isocentro provvisorio con eventuale posizionamento di reperi radiopachi (ANT; LLdx; LLSx) sullo “zero TC” corrispondente all’isocentro provvisorio;
- Acquisizioni assiali.

E’ raccomandabile, indipendentemente dalla sede della neoplasia, eseguire un’acquisizione TC dal limite craniale di C5 al limite caudale di L1, con intervallo di 0.5 cm e con un’adeguata finestra per la visualizzazione del mediastino: **W 400; L: 20-30** (34). Le scansioni TC acquisite devono essere successivamente trasferite al Treatment Planning System (TPS).

Ottimizzazione possibile:

Studi che hanno valutato un’acquisizione 4D-CT hanno evidenziato un movimento significativo indotto dalle escursioni respiratorie in tutte le direzioni (35). Un’acquisizione 4D-CT consente pertanto di personalizzare l’*Internal Target Margin (ITV)* per ogni paziente.

Definizione dei volumi radioterapici (35):

GTV (Gross Tumor volume) Il GTVT e GTVN sono definiti sulle scansioni TC con l’ausilio degli esami e delle immagini di tutte le metodiche diagnostiche acquisite nella fase di stadiazione (EUS; TC; PET-CT);

CTV (Clinical Target volume).

CTV 1a: GTV della neoplasia primitiva + 3 cm (istotipo squamoso) e 5 cm (adenocarcinoma) di margine cranio-caudalmente e 2-3 cm lateralmente alla malattia bulky. Per i tumori dell’esofago distale e della giunzione gastro-esofagea è prevista l’inclusione dello stomaco prossimale.

CTV 1b: GTV del linfonodo positivo + 3 cm di margine cranio-caudale e laterale.

CTV 2: linfonodi regionali (per l’esofago cervicale: scalenici, giugulari interni, cervicali, periesofagei in corrispondenza del GTV/T e sovraclaveari; per l’esofago intratoracico (superiore, medio, inferiore): linfonodi periesofagei superiori (sopra la vena azygos), sottocarenali, periesofagei inferiori (al di sotto della vena azygos) e paracardiali e prossimali della piccola e grande curvatura gastrica (3° distale e giunzione esofago-gastrica) esclusi i linfonodi celiaci con l’eccezione delle lesioni del 3° distale e giunzione esofago-gastrica o in caso di malattia bulky (> 5 cm) del 3° medio esofageo nelle quali è opportuno includerli per la loro elevata percentuale di coinvolgimento nelle neoplasie localizzate in tali sedi. Per i tumori della giunzione gastro-esofagea è inoltre necessario includere le stazioni 7; 9; 10; 11; 19; 20; 110 (dalla regione sottocarenale); 111 secondo la classificazione della Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) del 1998 (3, 36-37). I linfonodi delle stazioni 4 ed 8 sono da includere se negativi ma con linfoadenectomia < 25 LFN o con N ratio > 10%.

In tutte le localizzazioni tumorali non è indicato includere i linfonodi degli ili polmonari o i linfonodi mediastinici anteriori a meno che non vi sia evidenza di malattia clinica all’imaging pre-trattamento.

CTV3a: Piccolo Volume o volume “boost” sul T primitivo + un margine variabile da 2 a 4 cm (in funzione del diametro iniziale del T) in ogni direzione se e’ previsto l’impiego di Radioterapia con Fasci Esterni, oppure, un margine al T primitivo di

1,5/2 cm qualora sia programmato un “boost” mediante Brachiterapia (BRT-LDR/HDR).

CTV 3b: Piccolo Volume o volume “boost” sul linfonodo regionale patologico + un margine di 2 cm in ogni direzione mediante Radioterapia con Fasci Esterni.

PTV: CTV + margine per compensare l'errore di set up ed il movimento d'organo (1.5 -2 cm in senso longitudinale) secondo le raccomandazioni dell'ICRU 62 (37-38). E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia elaborato e personalizzato per singolo Centro.

Organi a Rischio (OARs): gli organi critici da contornare durante la pianificazione del trattamento radiante di questo distretto sono: midollo spinale, polmone dx, polmone sx, cuore, fegato (per lesioni del 3° medio e del 3° inferiore), intestino tenue e reni (per lesioni del 3° medio e del 3° inferiore).

2.2 simulazione standard 2D

Definizione dei limiti geometrici dei campi di irradiazione :

Individuato l'isocentro provvisorio del campo impostato che corrisponderà al nostro “zero TC”, esso viene identificato attraverso il posizionamento di 3 reperi cutanei (ANT; LL dx; LL sx) ed il paziente esegue la TC di centratura con le medesime caratteristiche di acquisizione sopra raccomandate.

La definizione dei volumi è praticamente la stessa precedentemente menzionata; l'unica differenza è rappresentata dall'identificazione dell'isocentro definitivo che verrà traslato, con relativi tatuaggi definitivi, in occasione della II^a Simulazione o Simulazione di verifica oppure sul lettino di trattamento ripartendo dall'isocentro provvisorio iniziale, seguendo tutti i parametri elaborati nel piano di trattamento ed effettuando un “matching” finale tra le DRRs e le radiografie di simulazione e le EPID per l'accettazione finale.

3) Prescrizione della Dose radioterapica

- **Radio-chemioterapia definitiva:** 50.4 Gy (1.8 Gy/die) sul grande volume (T + linfonodi loco-regionali) +/- 10-20 Gy (1.8 Gy/die) dose “boost” sul T mediante piccolo volume con tecnica a fasci esterni (ERT) oppure mediante brachiterapia endoluminale LDR o, preferibilmente, HDR con intervallo, in quest'ultimo caso (BRT), di 2 settimane dal completamento della ERT (38-39) e senza associazione chemioterapia.

Dose totale: 45-50.4 Gy/64.8-70.2 Gy (con “boost”) (37).

Cisplatino 75-100 mg/m² giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (9).
5-FU 750-1000 mg/m² i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m² i.c. (9).

- **Radio-chemioterapia neoadiuvante:** 45-50.4 Gy (1.8 Gy/die) unicamente sul grande volume (T + linfonodi loco-regionali) oppure 45 Gy (1.8 Gy/die) al CTV seguito da una dose-“boost” di 5.4 Gy (1.8 Gy/die) alla malattia macroscopica (35)

Dose totale: 45-50.4 Gy (37).

Cisplatino 75-100 mg/m² giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (9).
In alternativa: Carboplatino AUC 6 i.v. giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (9).

5-FU 750-1000 mg/m² i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m² i.c. (9).

- **Radio-chemioterapia adiuvante:** 45-50.4 Gy (1.8 Gy/die) unicamente sul grande volume (letto operatorio/R1/R2 + linfonodi loco-regionali) (37).

5-FU 1000 mg/m² i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m² i.c. (9).

- **Radioterapia palliativa:** è possibile utilizzare schemi convenzionali o ipofrazionati in relazione al performance status e all'entità del sintomo (stenosi con disfagia).

Schedule possibili (ERT): 50 Gy (1.8 Gy/die); 30 Gy (3.0 Gy/die); 20 Gy (4.0 Gy/die) (3, 37).

Schedule possibili (BRT):

Pazienti con breve aspettativa di vita (< 6 mesi):

15-20 Gy in 2-4 frazioni con HDR; 25-40 Gy (0.4 Gy/h.) con LDR.

Pazienti con lunga aspettativa di vita (> 6 mesi):

ERT 45-50 Gy (1.8-2 Gy/die) + BRT 10 Gy (HDR) o 20 Gy (LDR).

ERT 30 Gy (3.0 Gy/die) + BRT 10-20 Gy (HDR/LDR) (39-40).

4) Planning radioterapico

Il planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e quindi la dose massima e minima al PTV secondo le normative ICRU 62 (38). La variazione di dose assorbita all'interno del PTV dovrebbe essere contenuta tra \pm 5%.

E' fortemente raccomandato effettuare il planning radioterapico con metodica 3D-Conformazionale sia per il grande volume che per il volume-boost soprattutto nelle associazioni radio-chemioterapiche al fine di ridurre la tossicità.

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) presenta vantaggi in termini di limitazione di dose agli organi a rischio (OARs) ed in modo particolare ai parenchimi polmonari (41-42) ma il suo impiego deve essere valutato caso per caso ed il suo beneficio clinico versus le tecniche 3D-CRT non è stato ancora riportato (35).

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con potenziale nominale di accelerazione uguale o superiore a 6MV (6-10-15 MV). E' raccomandabile che la tecnica di trattamento standard (3D-CRT) e le sue evoluzioni (IMRT) siano possibilmente assistite da metodiche di Image Guided Radiotherapy (IGRT).

La **Tab. 2** mostra i constraints di dose consigliati per gli Organi a rischio (OARs).

Midollo spinale	Dmax 45 Gy	
Cuore	V30 < 46% Dose Media: < 26 Gy (43-44) V40 < 30% V25 < 50% (45)	Pericardium Pericardite Whole organ. Long-term cardiac mortality
Reni	V28 < 20% V23 < 30% V20 < 32% V12 < 55% Dose media < 18 Gy (46)	Bilateral whole kidney
Fegato	Dose Media < 30-32 Gy (47) V30 ≤ 30% (45)	Whole liver minus GTV
Polmone	V20 ≤ 30 Dose media: 20-23 Gy (48)	Whole organ. For combined lung
Intestino Tenue	V15 < 120 cc V45 < 195 cc (49)	Individual small bowel loops

Follow-up

Monitoraggio della tossicità tardiva e valutazione della risposta:

Allo scopo di monitorare la tossicità locale, si consiglia una prima valutazione clinica a tre-quattro settimane dalla fine del trattamento radio +/- chemioterapico. La tossicità tardiva più comunemente osservata (60%) è rappresentata dalla stenosi da restringimento esofageo che può richiedere una o più dilatazioni esofagee o il posizionamento di stents. Non sono riportati altri effetti collaterali tardivi organici clinicamente significativi.

E' raccomandabile la registrazione in cartella delle eventuali tossicità acute e tardive riscontrate mediante l'impiego di opportune scale di valutazione (RTOG, LENT-SOMA, CTCAE) unitamente alla valutazione della qualità di vita (QL) in modo particolare finalizzata al monitoraggio della funzionalità respiratoria (PFR), funzionalità cardiologica, peso e stato nutrizionale.

Programma di follow-up attivo (9-10)

	1°-2° anno	3°-5° anno	Dal 5° anno
Anamnesi + Esame Obiettivo	Trimestrale	Semestrale	Annuale
Esami ematochimici	Trimestrale	Semestrale	Annuale
E c o e n d o s c o p i a / Esofagoscopia/Rx esofago (transito)	Semestrale	Annuale #	Annuale
TC collo,torace,addome con e senza mdc	Semestrale	Annuale#	Annuale
Rx torace	*	*	
Ecografia addome	*	*	
Visita ORL	*	*	*
Broncoscopia	*	*	*
Scintigrafia Ossea	*	*	*
PET	*	*	*

in alternanza semestrale

* su indicazione clinica

Bibliografia

1. "I Numeri del Cancro in Italia 2012" (AIOM, CCM, AIRTUM). Intermedia Editore 2012
2. AIRTUM Wg. "I Tumori in Italia Rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev; 26 (5-6): Suppl.1; 2011
3. Carlos A. Perez, Brady L.W, Halperin E.C.: Principles and Practice of Radiation Oncology; 5[^] Ed.; 2008
4. JR Siewert, M. Feith; M. Werner; HJ Stein. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based of anatomical/topographic classification in 1.002 consecutive patients. Ann Surg; 232; 353-361; 2000
5. SB Edge; DR Byrd; CC Compton. AJCC Cancer Staging Manual" 7th Ed. New York; Springer Verlag 2010
6. Linee Guida AIOM sul Carcinoma Esofago, 2010
7. K Ziegler et al. Evaluation of endosonography in TN staging of esophageal cancer. Gut; 32 (1): 16-20; 1991
8. TL Tio et al. Preoperative TNM classification for esophageal carcinoma by endosonography. Hepatogastroenterology; 37 (4): 376-381; 1990
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Esophageal and Esophago-gastric junction Cancers, version 02-2012
10. WH Allum, Blazey J, Griffin SM. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut; 60; 1449-1472; 2011
11. JS Cooper; MD Guo; A Herskovic . Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) RTOG. JAMA 281 (17):1623-7; 1999;
12. Smith TJ et al: "Combined chemoradiotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group"; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 42 (2): 269-76, 1998
13. JD Urschel; H Vasan. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg; 185; 538-543; 2003
14. F Fiorica; D Di Bona; F Schepis; Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut; 53; 925-930; 2004
15. AV Gaast; P van Hagen; Hulshof MASCO. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: result from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol; 25 (15 Suppl); Suppl Abs 4004; 2010
16. J Tepper; MJ Krasna; D Niedzwiecki. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781; J Clin Oncol; 26; 1086-1092; 2008
17. KM Sjoquist; B Burmeister; BM Smithers. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol; 12; 681-692; 2011
18. Kelsen DP et al: "Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer"; N. Engl. J. Med. 339 (27):1979-84, 1998;
19. DP Kelsen; KA Winter; LL Gunderson. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol; 25; 3719-3725; 2007
20. M Ychou; V Boige; JP Pignon. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastro-esophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial; J Clin Oncol; 29; 1715-1721; 2011
21. Macdonald J.S. et al.: "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction"; N. Engl. J. Med. 345: 725-730; 2001;
22. Mcdonald JS; Benedetti J; Smalley S; Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT-0116 (SWOG 9008). J Clin Oncol; 27; Suppl 15; Abstract 4515; 2009
23. SC Kofoed; A Muhic; L Baeksgaard. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. Scand J Surg; 101; 26-31; 2012
24. D Cunningham; N Starling; S Rao. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med; 358; 36-46; 2008
25. S Pyrhonen; T Kuitunen; P Nyandoto. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin, and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer; 71; 587-591; 1995

26. AD Wagner; W Grothe; J Haerting. Combination chemotherapies in advanced gastric cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*; 25 (18 Suppl); Abs 4555; 2007
27. Y Kang; WK Kang; DB Shin. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/Cisplatin (FP) as first line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results. *J Clin Oncol*; 24; 18 Suppl; LBA 4018; 2006
28. MY Homs; EE Voest; PD Siersema. Emerging drugs for esophageal cancer. *Expert Opinion on Emerging drugs*; 14; 329-339; 2009
29. JH Kim; HY Song; JH Shin. Palliative treatment of unresectable esophagogastric junction tumors: balloon dilation combined with chemotherapy and/or radiation therapy and metallic stent placement. *J Vasc Interv Radiol*; 19; 912-917; 2008
30. RJL Caspers; K Welvaart; RJ Verkes. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with oesophageal cancer. *Radiother Oncol*; 12; 15-23; 1988
31. M Cwikiel; V Cwikiel; M Albertsson. Palliation of dysphagia in patients with malignant oesophageal strictures. Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and oesophageal stent treatment. *Acta Oncol*; 1996; 35; 75-79; 1996
32. National Cancer Institute (NCI), Esophageal Cancer Treatment (PDQ@) Last Modified 13.07.2012
33. BW Corn, LR Coia, JC Chu. Significance of prone positioning in planning treatment for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 21 (5): 1303-1309; 1991
34. S Senan et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*; 71; 139-146; 2004
35. FM Khan, BJ Gerbi. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Third Edition. Wolters Kluwer/Lippincott William & Wilkins 2012
36. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Japanese Gastric Cancer Association *Gastric Cancer*. 14: 101-12, 2011
37. CA Perez, J Purdy et al. Radiation therapy of carcinoma of the lung and esophagus. In Levitt SH et al.: "Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications. Philadelphia: Lea & Febigar 1984
38. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999
39. RK Sur et al. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma: an International Atomic Energy Agency Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 53 (1): 127-133; 2002
40. LE Gaspar et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee American Brachytherapy Society, Philadelphia PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 38 (1): 127-132; 1997
41. A Chandra et al. IMRT reduces lung irradiation in distal esophageal cancer over 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 57 (Suppl 2): S384-385; 2003
42. A Konski et al. Preliminary analysis of incorporating PET and MRI scans into the treatment planning process for esophageal carcinoma. American Radium Society, 85° Annual Meeting, Houston TX, 2003
43. X Wei, HH Liu, SL Tucker. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *IJROBP*; 70:707-714; 2008
44. G Gagliardi ; LS Constine ; V Moiseenko . Radiation Dose-Volume effects in the Heart; *IJROBP*; 76 (3); pp S77-S85; 2010
45. O Matzinger, E Gerber, Z Bernstein. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol*; 92 (2): 164-175; 2009
46. LA Dawson, BD Brian, AC Paulino. Radiation-associated kidney injury *IJROBP*; 76 (3) pp108-115; 2010
47. CC Pan, BD Kavanagh, LA Dawson. Radiation associated liver injury; *IJROBP*; 76 (3), pp S94-S100; 2010
48. LB Marks, SM Bentzen, JO Deasy. Radiation Dose-Volume effects in the lung; *IJROBP*; 76 (3) pp S70-S76; 2010
49. BD Kavanagh ; CC Pan; LA Dawson. Radiation Dose-Volume effects in the Stomach and Small Bowel; *IJROBP*; 76 (3); pp S101-S107; 2010

capitolo 2

STOMACO

CARCINOMA GASTRICO

A. De Paoli (Aviano); G.C. Mattiucci (Roma); A. Augurio (Chieti); G. Pani (Trento); A. Galardi (Firenze)

Introduzione

In Europa, il tumore dello stomaco è la sesta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile e femminile, e la quinta per mortalità con 8.4 decessi/100.000 (1). In Italia, è la quinta neoplasia per incidenza ed è al quarto posto per mortalità (si stimano oltre 13500 nuovi casi e circa 12000 decessi per il 2011), nonostante la sua incidenza sia in diminuzione (2).

I risultati di recenti studi clinici di chemioradioterapia postoperatoria (3,4), di chemioterapia perioperatoria (5,6) e di chemioradioterapia preoperatoria (7-9) hanno determinato un progressivo interesse verso il trattamento multimodale integrato e influenzato notevolmente la ricerca clinica degli ultimi anni e, più recentemente, la pratica clinica nel trattamento di questa neoplasia, definendo l'indicazione della radioterapia in questa area relativamente nuova di applicazione (10-11).

Dal punto di vista anatomico ed endoscopico lo stomaco viene suddiviso in tre parti: 3° superiore (cardias e fondo), 3° medio (corpo) e 3° inferiore (antro e piloro). Ad ogni porzione anatomica corrispondono stazioni linfonodali che possono essere preferenzialmente interessate in relazione alla localizzazione della neoplasia (12). La classificazione giapponese delle stazioni linfonodali costituisce uno strumento essenziale per l'Oncologo Radioterapista nella definizione e contornazione dei volumi di interesse durante la pianificazione terapeutica (13) **Fig 1.**

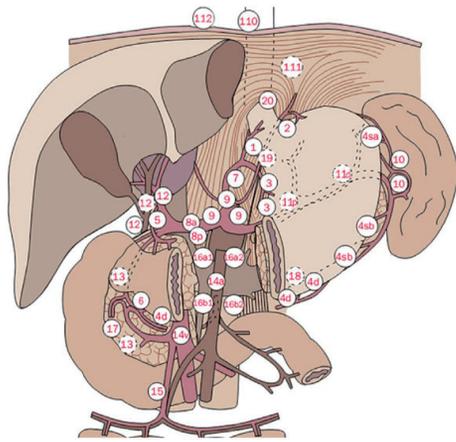


Fig. 1. Classificazione delle stazioni linfonodali dello stomaco secondo la JGCA (13)

N1 Linfonodi perigastrici

- 1 Linfonodi paracardiali destri
- 2 Linfonodi paracardiali sinistri
- 3 Linfonodi della piccola curvatura
- 4d Linfonodi dei vasi gastroepiploici sin
- 4s Linfonodi dei vasi gastroepiploici destri
- 5 Linfonodi soprapilorici
- 6 Linfonodi infrapilorici

N2 Linfonodi (asse celiaco)

- 7 Linfonodi della arteria gastrica sin.
- 8 Linfonodi della arteria epatica comune
- 9 Linfonodi dell'asse celiaco
- 10 Linfonodi dell'ilo splenico.
- 11 Linfonodi dell'arteria splenica

N3 Linfonodi

- 12 Linfonodi del ligamento epato-duodenale
- 13 Linfonodi retropancreatici (periduodenali)
- 14 Linfonodi della radice mesenterica

N4 Linfonodi

- 15 Linfonodi della vena colica media
- 16 Linfonodi paraortici

Stadiazione

Nella VII edizione della stadiazione TNM dell'AJCC 2010 (14), i carcinomi la cui porzione centrale è localizzata nello stomaco oltre i 5 centimetri prossimali o entro i 5 centimetri ma senza interessamento della giunzione sono classificati come neoplasie gastriche (**Fig 2.**) Invece i carcinomi la cui porzione centrale è nel terzo inferiore dell'esofago, sulla giunzione esofagogastrica, o entro i 5 centimetri prossimali dello stomaco (cardias) che si estendono alla giunzione esofagogastrica o all'esofago sono stadati secondo gli adenocarcinomi dell'esofago. La classificazione TNM è riportata in **Tab.1.**

Tab 1: Classificazione TNM

- Tx il tumore primitivo non può essere definito
 T0 non evidenza di tumore primitivo
 Tis carcinoma in situ
 T1 tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
 T1a che invade la lamina propria
 T1b, fino alla sottomucosa
 T2 tumore che invade la muscolare propria
 T3 tumore che infiltra la sottosierosa
 T4: tumore che supera la sierosa, suddiviso in
 T4a, che infiltra il peritoneo
 T4b, che infiltra le strutture adiacenti

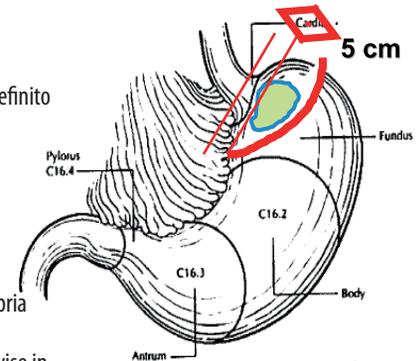


Fig. 2 Ca Gastrico

Le metastasi linfonodali sono classificate come:
 N0 :con linfonodi regionali liberi da metastasi,
 N1 da 1 a 2 linfonodi regionali con metastasi,
 N2 da 3 a 6 linfonodi regionali con metastasi,
 N3a: da 7 a 15 linfonodi regionali con metastasi.
 N3b: oltre 15 linfonodi regionali con metastasi

Le metastasi a distanza sono classificate come:
 Mx Non accertabili
 M0 Assenti
 M1 presenti

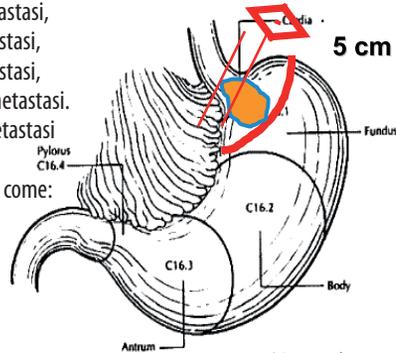


Fig. 2 Ca Esofago

Raggruppamento in stadi

STADIO 0: TisN0 M0

STADIO IA: T1 N0 M0

STADIO IB: T2 N0 M0
T1 N1 M0

STADIO IIA: T3 N0 M0
T2 N1 M0
T1 N2 M0

STADIO IIB: T4aN0 M0
T3 N1 M0
T2 N2 M0
T1 N3 M0

STADIO IIIA: T2 N3 M0
T3 N2 M0
T4aN1 M0

STADIO IIIB: T4b N0 M0
T4b N1 M0
T4a N2 M0
T3 N3 M0

STADIO IIIC: T4b N2 M0
T4a N3 M0
T4b N3 M0

STADIO IV: ogni T; ogni N; M1

Esami Clinico-Strumentali

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale), markers (CEA, Ca 19-9)
- Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie (multiple) diagnostiche, definizione di sede e dimensioni di T (11) **(Ia)**
- Ecoendoscopia (EUS) con definizione dell' estensione parietale di T (accuratezza 85-90%) e di N (accuratezza 70-80%) (15) **(IIa; B)**
- TAC addome e torace con MDC per stadiazione di TNM .accuratezza nella stadiazione T pari al 50-80% e nella stadiazione N del 50-70% (16) **(Ia)**
- Rx prime vie digerenti (definizione di T) **(IV; C opzionale)**
- Laparoscopia (con lavaggio peritoneale) è un esame raccomandabile per escludere malattia peritoneale (11) **(II b; B)**
- PET con 18-FDG per stadiazione TNM (opzionale). Sembra mostrare un valore predittivo di risposta al trattamento chemioterapico e chemioradioterapico, riveste ancora un carattere investigativo (17) **(II b; C)**
- Descrizione dell'intervento chirurgico e report anatomico-patologico (istotipo, grade, dimensioni di T, definizione margini di resezione, esame dei linfonodi, N ratio) (18) **(II a; B)**
- Valutazione dell'espressione di HER-2 in presenza di malattia metastatica o sospetta (19) **(II b; B)**
- Valutazione nutrizionale del paziente alla presentazione, prima e durante il trattamento (20) **(II a; B)**

Opzioni Terapeutiche

Stadio 0 (Tis N0 M0)

Opzioni

1. Resezione endoscopica limitata alla mucosa (Endoscopic Mucosal Resection, EMR) o estesa alla sottomucosa (Endoscopic Submucosa Dissection, ESD) (21-22) (**IIa; b**)

Stadio IA (T1N0M0); Stadio IB (T2N0M0, T1N1M0)

Opzioni

1. Gastrectomia radicale sub-totale o totale (in relazione sede della neoplasia) con linfadenectomia preferenzialmente D2, se non si è in grado di tipizzare accuratamente la neoplasia in tutte le sue varianti prognostiche (estensione del tumore, invasione sottomucosa, individuazione preoperatoria di linfonodi sede di metastasi). Gastroresezione nelle presentazioni più favorevoli (T1N0, G1-2) (11) (**IIa; b**)

Stadi IIA-IIB, IIIA-IIIIB-IIIC

Opzioni

1. Gastrectomia radicale sub-totale o totale (in relazione sede della neoplasia) e linfadenectomia preferenzialmente D2, seguita da chemioterapia adiuvante (a base di 5FU) nei pazienti ad alto rischio (N+) (11) (**Ia; B**)
2. Gastrectomia radicale sub-totale o totale (in relazione sede della neoplasia) e linfadenectomia preferenzialmente D2, seguita da chemioradioterapia adiuvante (5FU-45Gy/5FU) nei pazienti ad alto rischio di recidiva locale con pT3-4 e/o N/N+ ratio >25%, non sottoposti a chemioterapia preoperatoria (11) (**IIB; B**)
3. Chemioradioterapia adiuvante (5FU-45Gy/5FU) dopo intervento chirurgico senza adeguata linfadenectomia (< D1) o dopo resezione R1, in pazienti non sottoposti a chemioterapia preoperatoria (11) (**IIB; B**)

4. Chemioterapia perioperatoria (ECF), in particolare nei carcinomi della giunzione gastroesofagea (11) (**Ia; B**).
5. Chemioradioterapia neoadiuvante (5FU/DDP+/- Epirubicina e 45Gy/5FU) seguita da chirurgia radicale in pazienti ad alto rischio (T3-4 e/o N+). Approccio innovativo ancora oggetto di studio (11) (**III, C**)

Stadio IV (T1-4 N0-3 M1)

Opzioni

1. La chemioterapia eseguita in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (11) (**Ib, B**)
2. I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (11) (**Ib, B**)
3. La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU (**Ila**) e l'Oxaliplatino può sostituire il DDP (**Ila**) per la sovrapponibile attività, migliore tollerabilità e risparmio di accessi venosi centrali (23)
4. I pazienti con tumore che presentano iperespressione e amplificazione di HER-2 possono ricevere una combinazione di prima linea con Fluoropirimidine/cisplatino e trastuzumab (11) (**Ib, B**)

Note di Tecnica Radioterapica

1.0 Radioterapia Preoperatoria

La chemioradioterapia preoperatoria rimane attualmente un'opzione non-standard, ancora oggetto di studio (11) (III,C)

1.1 Set-up

è raccomandabile

- la posizione supina con le braccia sopra la testa e supporto dedicato per la stabilità gambe-piedi.
- immobilizzazione personalizzata del paziente con sistema dedicato
- stomaco vuoto con paziente a digiuno da almeno 3 ore per minimizzare la distensione gastrica e ridurre il volume tumorale, e migliorare la riproducibilità del trattamento.

1.2 Individuazione dei volumi di interesse

è raccomandabile eseguire l'individuazione dei volumi di interesse con Simulazione Virtuale 3D.

1.2.1 Acquisizione TC

- Si raccomanda l'acquisizione delle scansioni TC mediante TC/TC Simulatore con il paziente nelle condizioni di set-up, dopo la scelta dell'isocentro provvisorio con eventuale con eventuale posizionamento di reperi radioopachi sullo "Zero TC" corrispondente al centro provvisorio.
- E' raccomandabile eseguire un'acquisizione TC del torace (da D1) e dell'addome fino a L4 per includere gli organi a rischio.

Ottimizzazione possibile

Un'acquisizione 4D-CT consente una valutazione dei movimenti d'organo e quindi una individualizzazione del ITV per ogni singolo paziente.

1.2.2 Definizione dei volumi radioterapici (24,25)

GTV (Gross Tumor Volume). Il GTVtumor e il GTVnodal sono definiti sulle scansioni TC integrando le immagini di tutti gli esami di stadiazione, inclusa la EGDS (EUS, TC, TC-PET), prima della chemioterapia di induzione. Il GTVtumor deve includere la neoplasia primitiva e la sua estensione perigastrica.

CTV (Clinical Tumor Volume).

CTVtumor: GTV della neoplasia primitiva + 1.5 cm di margine radiale che sarà incluso nel CTVgastric.

- Per i tumori del 3° prossimale, nel CTVgastric è prevista l'inclusione dello stomaco con esclusione del piloro e dell'antro, mantenendo un margine di almeno 5 cm dal GTV
- Per i tumori del 3° medio, nel CTVgastric è prevista l'inclusione di tutto lo stomaco (dal cardias al piloro)
- Per i tumori del 3° distale, nel CTVgastric è prevista l'inclusione dello stomaco con esclusione del cardias e del fondo, mantenendo un margine di almeno 5 cm dal GTV. In caso di infiltrazione del duodeno o del piloro, il CTV deve esteso sul duodeno per un margine di almeno 3 cm dal GTV.

CTVnodal: GTV dei linfonodi positivi + 0,5 di margine radiale. Le stazioni linfonodali elettive (CTV elective) da includere nel CTVnodal sono definite in base alla localizzazione della neoplasia. Il CTVelective verrà definito da un margine di espansione di 5mm dei rispettivi vasi .

- Per i tumori del 3° prossimale, il CTVnodal dovrà includere i linfonodi perigastrici (stazioni 1,2, 3,4) e le stazioni dell'arteria gastrica sin., tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica, infradiaframmatiche e, nelle localizzazioni cardiaci, sovradiaframmatici e parasofagei (stazioni 7, 9,10,11,19, e 20,110,111)
- Per i tumori del 3° medio, il CTVnodal dovrà includere i linfonodi perigastrici (stazioni 3,4,5,6) e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica, margine inferiore del pancreas e quelle infradiaframmatiche (stazioni 7.8,9,10,11,18 e 19)
- Per i tumori del 3° distale, il CTVnodal dovrà includere i linfonodi perigastrici (stazioni 3,4, 5,6) e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, arteria splenica prossimale, peduncolo epatico, pancreatico duodenali superiori e inferiori (stazioni 7,8,9,11,12,13, 17 e 18)

PTV: CTV con margine di espansione per includere il set-up margin e il movimento d'organo (1.5-2cm in ogni direzione (24). E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia definito e individualizzato per ogni singolo centro.

Organi a Rischio (OARs): gli organi critici da contornare nella pianificazione del trattamento sono i seguenti: polmone dx e sx, cuore, fegato, reni, intestino tenue, midollo spinale.

1.3 Prescrizione della Dose radioterapica

- La dose di radioterapia preoperatoria è di 45Gy/25 frazioni, 1.8 Gy/ frazione per 5 giorni la settimana
- La prescrizione della dose dovrà essere eseguita secondo i criteri ICRU 50/60(26)

2.0 Radioterapia Postoperatoria

La chemioradioterapia postoperatoria costituisce un'opzione standard per i pazienti ad alto rischio dopo chirurgia radicale (stadio T3-4 e/o N+ con N/N+ ratio significativo (>25%) o dopo chirurgia non adeguata per linfadenectomia <D1 o dopo chirurgia R1 (11) (II b,B)

2.1 Set-up vedi punto 1.1

2.2 Individuazione dei volumi di interesse vedi punto 1.2

2.2.1 Definizione dei volumi radioterapici (10,27-29)

CTV (Clinical Target Volume). Il CTV è definito sulle scansioni TC integrando le immagini degli esami di stadiazione iniziale preoperatoria, inclusa la EGDS (EUS, TC, TC-PET), la descrizione dell'intervento chirurgico e il report anatomico-patologico. Il CTV deve includere lo stomaco residuo (se gastrectomia sub-totale), anastomosi e letto tumorale, e le stazioni linfonodali elettive.

CTV (Clinical Tumor Volume).

- Per i tumori del 3° prossimale, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo*, 3-5 cm di margine dell'esofago distale per le localizzazioni cardiali, l'anastomosi e il letto tumorale (pilastri diaframmatici** e adiacenza corpo e coda del pancreas) i linfonodi delle stazioni 1-4 (incluso le 4sb e 4d); 5,6,7,8,9,10,11,12 e, per le localizzazioni cardiali, le stazioni 20,110,111.
* non includerlo se margini chirurgici > 5 cm all'esame istopatologico e D2 > 25 LFN;
includerlo in caso di non specifica dei margini nel report anatomico-patologico; se T4 e/o N+, è preferibile includerlo sempre
** la porzione più anteriore dei pilastri, che circonda l'aorta ed esclusivamente a sinistra giunge fino al limite anteriore del corpo vertebrale.
- Per i tumori del 3° medio, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo*, l'anastomosi e il letto tumorale (adiacenza corpo e coda del pancreas) i linfonodi delle stazioni 1-4, 5,6,7,8,9,10,11,12,13; eventuali altre stazioni positive all'esame istologico. Stazioni 14 e 17 da includere in caso di N+ con N ratio >10%.
*includerlo sempre
- Per i tumori del 3° distale, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo*, l'anastomosi e il letto tumorale (adiacenza testa e corpo del pancreas + 3-5 cm di margine sul moncone duodenale) i linfonodi delle stazioni 1-4, 5,6,7,8,9,11,12,13, 14; 16a2-b1; eventuali altre stazioni positive all'esame istologico. Stazione 17 da includere in caso di N+ con N ratio >10%.
* non includerlo se margini chirurgici > 5 cm all'esame istopatologico e D2 > 25 LN;
includerlo in caso di non specifica dei margini nel report anatomico-patologico; se T4 e/o N+, è preferibile includerlo sempre

Opzione: escludere dai volumi tutte le stazioni linfonodali nei casi N0 (T3N0) con D2 > 25 LN (29,30)

R1: raccomandabile prendere in considerazione le clips chirurgiche, l'esame istopatologico ed il supporto del radiologo. Per quanto riguarda l'espansione:seanastomotico,2-3 cm dall'anastomosi (seguendo l'anastomosi); se non anastomotico, 2-3 cm in senso radiale

R2: trattamento a discrezione del Centro per intenti, volumi e dosi

PTV: CTV con margine di espansione per includere il set-up margin e il movimento d'organo (1.5-2cm in ogni direzione (24). E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia definito e individualizzato per ogni singolo centro.

Organi a Rischio (OARs): gli organi critici da contornare nella pianificazione del trattamento sono i seguenti: polmone dx e sx, cuore, fegato, reni, intestino tenue, midollo spinale.

2.3 Prescrizione della Dose radioterapica

- La dose di radioterapia postoperatoria è di 45Gy/25 frazioni, 1.8 Gy/ frazione per 5 giorni la settimana
- In caso di R1, può essere previsto un incremento di dose a 50.4-54Gy in 28-30 frazioni
- La prescrizione della dose dovrà essere eseguita secondo i criteri ICRU 50/60

3.0 Planning radioterapico

E' fortemente raccomandato il planning radioterapico 3D-Conformazionale, al fine di ridurre la tossicità del trattamento. E' mandatario l'analisi dei DVH di tutti i volumi contornati (target e OARs). I constraints di dose consigliati per gli OARs sono riportati in **Tab2**.

La IMRT presenta vantaggi in termini di limitazione di dose agli OARs e di copertura del PTV, e il suo impiego è auspicabile (31)

L'unità di trattamento consigliata è l'Acceleratore Lineare con fasci di fotoni uguale o superiore a 6 MV; è raccomandabile che la tecnica di trattamento standard 3D-CRT e la sue evoluzioni (IMRT) siano possibilmente assistite da tecniche IGRT.

Tab 2. Constraints di dose consigliati per gli OARs

Midollo spinale	Dmax 45 Gy	
Cuore	V30 < 46% Dose Media: < 26 Gy (32) V40 < 30% V25 < 50% (24)	Pericardio Whole organ. Long-term cardiac mortality
Reni	V28 < 20% V23 < 30% V20 < 32% V12 < 55% Dose media < 18 Gy (33)	Bilateral whole kidney
Fegato	Dose Media < 30-32 Gy (34) V30 ≤ 30% (24)	Whole liver minus GTV
Polmone	V20 ≤ 30% Dose media: 20-23 Gy (35)	Whole organ. For combined lung
Intestino Tenue	V15 < 120 cc V45 < 195 cc (36)	Individual small bowel loops

4.0 Terapia Nutrizionale e di Supporto

Durante il trattamento chemioradioterapico è raccomandabile prescrivere farmaci antiemetici e antiacidi come profilassi prima della terapia e farmaci antidiarroici al bisogno.

E' raccomandabile, inoltre, un supporto nutrizionale individualizzato. Un adeguato supporto nutrizionale è stato dimostrato essere efficace per la compliance al trattamento (20). In caso di calo ponderale e apporto calorico < 1500 Kcal/die, deve essere considerato un supporto nutrizionale entrale (digiunostomia) o parenterale (10) (**1b;A**)

5.0 Follow-up

I principali obiettivi di una strategia di follow-up sono l'individuazione tempestiva di eventuale ricaduta di malattia e la valutazione di tossicità a medio-lungo termine e/o anomalie dello stato nutrizionale.

Pur mancando un significativo impatto sulla sopravvivenza per i pazienti sottoposti a regolare follow-up di imaging, le linee guida internazionali propongono un follow-up clinico con esami ematochimici e markers, ed esami strumentali a giudizio clinico (10,11).

Visita clinica ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni e ogni 6 mesi nei 3 anni successivi; successivamente visite annuali.

Appendice 1. Limiti anatomici delle stazioni linfonodali e dei CTV nella pianificazione radioterapica postoperatoria (**lavoro svolto a cura del Gruppo di Studio AIRO Tumori GastroIntestinali**)

Stazione LFN	Craniale	Caudale	Limite sinistro
LFN 1 paracardiali dx	1,5 cm cranialmente al limite craniale dei pilastri diaframmatici (interspazio D9-D10)	Articolazione costo-vertebrale di D11	Cardias se presente: clips chirurgiche se asportato.
LFN 2 paracardiali sx	1 cm cranialmente al limite craniale dei pilastri diaframmatici (interspazio D9-D10)	Articolazione costo-vertebrale di D11	Stomaco residuo o anastomosi (esofago-digiunostomia)

Limite destro	Anteriore	Posteriore
Emilato destro del fegato	Lobo sinistro del fegato	Margine posteriore dell'aorta, profilo anteriore dei corpi vertebrali
Cardias se presente: clips chirurgiche se asportato.	Lobo sinistro del fegato	Margine posteriore dell'aorta, profilo anteriore dei corpi vertebrali

Stazione LFN	Craniale	Caudale	Limite sinistro
LFN 3 piccola curvatura; LFN 7 lungo a.gastrica sinistra LFN 4 grande curvatura	Tessuto adiposo	Corpo-coda del pancreas non più visibili	Profilo splenico fino a parete; parete posteriore del colon (ad escluderlo) fino al raccordo con il lobo epatico sinistro; Se stomaco Residuo: 2 cm dalla parete gastrica (colon escluso)
LFN 5 sovrapilorici e LFN 6 sottopilorici	Testa pancreas	Piano passante per processo uncinato (metà corpo di L1)	Fegato a livello della colecisti (o letto della colecisti) e parte caudale del lobo epatico sinistro; caudalmente colon ascendente
LFN 8 lungo a. epatica comune LFN 12 del legamento epato-duodenale	~1 cm sopra la divaricazione lobo epatico sinistro e lobo caudato	2 cm dal limite craniale dell'ilo epatico o articolazione costo-vertebrale di D12	Pancreas

Limite destro	Anteriore	Posteriore
Margine mediale del fegato	P a r e t e posteriore del colon; M a r g i n e anteriore del lobo epatico sinistro *	Limite anteriore aorta discendente; Milza (ad escludere Inf 9-10)
Anse intestinali ad includere il tessuto adiposo peripancreatico (escludere la testa del pancreas)	M a r g i n e posteriore del lobo epatico sinistro e limite posteriore della parete addominale anteriore	Profilo anteriore del lobo caudato del fegato
Margine mediale del fegato (IV segmento) cranialmente; colecisti o letto della colecisti (caudalmente)	Lobo epatico sinistro	Lobo caudato del fegato (cranialmente) e Vena Cava Inferiore (caudalmente)

Stazione LFN	Craniale	Caudale	Limite sinistro
LFN 9 presso l'arteria celiaca	1,5 cm cranialmente all'origine del tripode celiaco	Piano passante al di sopra dell'emergenza dei vasi mesenterici; corpo del pancreas	1,5 cm lateralmente a sinistra del tripode celiaco; ad escludere corpo e coda pancreas
LFN 10 dell'ilo splenico	Prima scansione in cui si visualizzano i vasi splenici	Ultima scansione in cui sono visualizzabili i vasi splenici	Margine mediale della milza e parete colica
LFN 11 lungo l'a. splenica (seguire il decorso del corpo e coda pancreas fino all'origine del tripode celiaco)	Prima scansione in cui si visualizza l'arteria splenica	Ultima scansione in cui si visualizza l'arteria splenica	Corpo e coda del pancreas
LFN 13 pancreatici posteriori	Piano passante per il margine superiore della testa del Pancreas	Piano passante per il margine inferiore della testa del Pancreas	Vasi mesenterici
LFN 14 lungo i vasi mesenterici superiori**	Confluenza venosa spleno-mesenterica	interspazio L2-L3	1 cm lateralmente ai vasi mesenterici

Limite destro	Anteriore	Posteriore
Fegato e ilo epatico; 1,5 cm lateralmente a destra del tripode celiaco	Pancreas	Aorta; ad escludere i pilastri diaframmatici
Coda del pancreas	Coda pancreas	Milza
Ilo epatico	Corpo-Coda del Pancreas; 1 cm anteriormente all'arteria splenica	Ilo splenico(superiormente); e margine anteriore dell'aorta
Colon ascendente o moncone duodenale o duodeno (in caso di intervento tipo Billroth I)	Testa del Pancreas	Vena Cava Inferiore
Testa del Pancreas e colon ascendente	Testa ed istmo del pancreas	Aorta addominale

Stazione LFN	Craniale	Caudale	Limite sinistro
LFN 16 attorno all'aorta addominale	Limite superiore di L1	Margine superiore dell'a. mesenterica inferiore (interspazio L2-L3) (16b1)	1,5 cm lateralmente a sinistra della parete dell'aorta
LFN 17 pancreatici anteriori	Piano passante per il margine superiore della testa del Pancreas	Piano passante per il margine anteriore della testa del Pancreas	Tripode celiaco
LFN 19-20-110-111-112	Al di sotto della biforcazione carenale per includere le stazioni 110	1,5 cm cranialmente ai pilastri diaframmatici (D9-D10)	Tessuto adiposo periesofageo

Limite destro	Anteriore	Posteriore
1,5 cm lateralmente a destra della parete dell'aorta (ad escludere v. cava)	1,5 cm anteriormente alla parete dell'aorta (ad escludere v. renale)	Corpi vertebrali
Colon ascendente o moncone duodenale o duodeno (in caso di intervento tipo Billroth I)	Anse intestinali escluse; colon escluso	Testa del Pancreas
Tessuto adiposo periesofageo	Cuore; Fegato	Corpi vertebrali; Aorta

** La stazione LFN 15 (LFN lungo i vasi colici medi) è stata considerata insieme alla stazione LFN 14 (LFN lungo i vasi mesenterici superiori)

CTV/T nelle gastrectomie totali:

- **GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA:** esofago terminale + ansa digiunale anastomizzata + clips chirurgiche + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + pilastri diaframmatici destra e sinistra inclusi (posteriormente fino al corpo vertebrale) + 3-5 cm di esofago
- **III PROSSIMALE:** esofago terminale + ansa digiunale anastomizzata + clips chirurgiche + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + pilastri diaframmatici di sinistra inclusi (posteriormente fino al corpo vertebrale)

- **III MEDIO:** esofago terminale + ansa digiunale anastomizzata + clips chirurgiche + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7)
- **III DISTALE:** esofago terminale + ansa digiunale anastomizzata + clips chirurgiche + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + 3-5 cm margine del moncone duodenale

CTV/T nelle gastrectomie parziali:

- **GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA:** ansa afferente + ansa efferente + moncone residuo + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + pilastri diaframmatici destra e sinistra inclusi (posteriormente fino al corpo vertebrale) + 3-5 cm di esofago
- **III PROSSIMALE:** ansa afferente + ansa efferente + moncone residuo + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + pilastri diaframmatici di sinistra inclusi (posteriormente fino al corpo vertebrale)
- **III MEDIO:** ansa afferente + ansa efferente + moncone residuo + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7)
- **III DISTALE:** ansa afferente + ansa efferente + moncone residuo + spazio del letto gastrico che coincide con quello dei linfonodi perigastrici (linfonodi 3-4-7) + 3-5 cm margine del moncone duodenale

CTV/T	Craniale	Caudale
Pilastri diaframmatici*	Articolazione costo-vertebrale di D10	Prima scansione in cui si visualizza il corpo del Pancreas

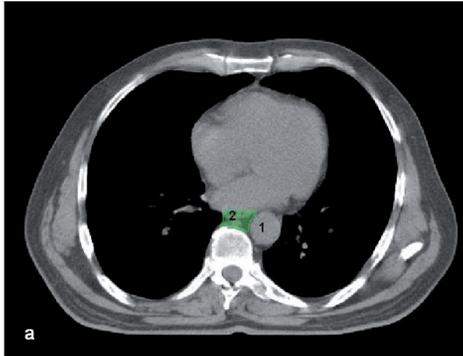
*Includere solo i cosiddetti pilastri diaframmatici "veri" (ovvero la parte più ispessita) o 3° anteriore dei pilastri.

*Il pilastro controlaterale è da includere esclusivamente nelle localizzazioni della Giunzione Esofago-Gastrica

Limite sinistro	Limite destro	Anteriore	Posteriore
Profilo postero-mediale del colon	Profilo epatico	Parete posteriore del colon e parete posteriore del fegato	Profilo anteriore dei corpi vertebrali; limite posteriore dell'aorta; Milza

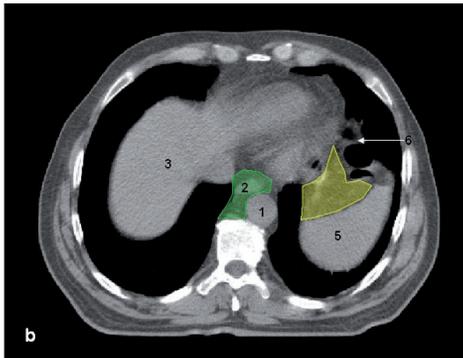
Appendice 2.

Limiti anatomici delle stazioni linfonodali e dei CTV nella pianificazione radioterapica postoperatoria (lavoro svolto a cura del Gruppo di Studio AIRO Tumori GastroIntestinali)



1- LNF PERIESOFAGEI DELLO IATO ESOFAGEO DEL DIAFRAMMA (20), PERIESOFAGEI PARTE BASSA DEL TORACE (110), SOPRADIAFRAMMATICI (111), MEDIASTINICI POSTERIORI (112)

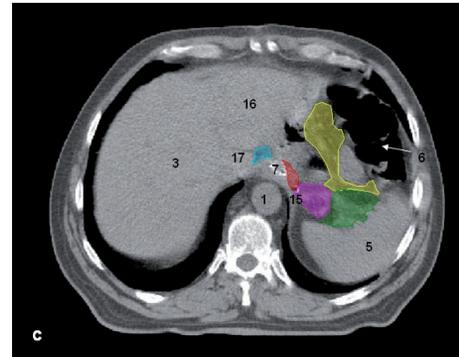
1-AORTA DISCENDENTE
2- ESOFAGO



1- LNF PERIESOFAGEI DELLO IATO ESOFAGEO DEL DIAFRAMMA (20), PERIESOFAGEI PARTE BASSA DEL TORACE (110), SOPRADIAFRAMMATICI (111), MEDIASTINICI POSTERIORI (112)

2- LNF PICCOLA CURVATURA (3), LNF GRANDE CURVATURA, LNF LUNGO A. GASTRICA SINISTRA

1-AORTA DISCENDENTE
2- ESOFAGO
3- FEGATO
5- MILZA
6- COLON



1- LNF PICCOLA CURVATURA (3), LNF GRANDE CURVATURA, LNF LUNGO A. GASTRICA SINISTRA

2- LNF PARACARDIALI DESTRA

3- LNF PARACARDIALI SINISTRA

4- LNF LUNGO A. SPLENICA (11)

5- LNF DELL'LO SPLENICO (10)

1-AORTA DISCENDENTE

3- FEGATO

5- MILZA

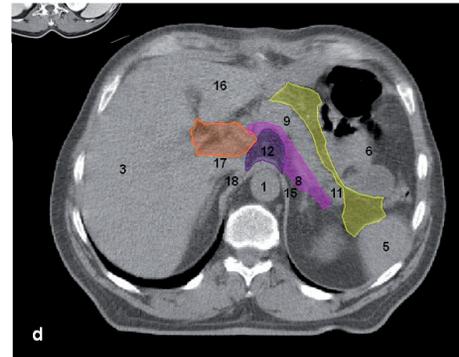
6- COLON

7- ANASTOMOSI

15- PILASTO DIAFRAMMATICO SINISTRO

16- LOBO SINISTRO DEL FEGATO

17- LOBO CAUDATO DEL FEGATO



1- LNF PICCOLA CURVATURA (3), LNF GRANDE CURVATURA, LNF LUNGO A. GASTRICA SINISTRA

2- LNF LUNGO A. SPLENICA (11)

3- LNF LUNGO A. EPATICA COMUNE (8), LNF DEL LEGAMENTO EPATO-DUODENALE (12)

4- LNF PRESSO L'ARTERIA CELIACA (9)

1-AORTA DISCENDENTE

3- FEGATO

5- MILZA

6- COLON

8- ART. SPLENICA

9- CORPO PANCREAS

11- CODA PANCREAS

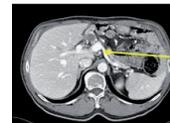
12- TRIPODE CELIACO

15- PILASTO DIAFRAMMATICO SINISTRO

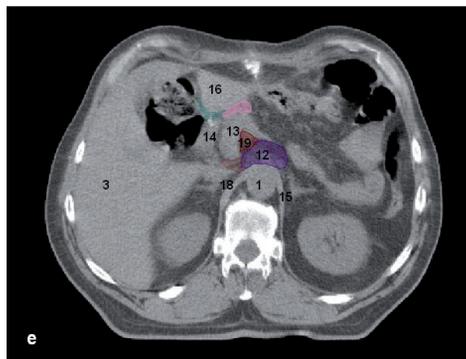
16- LOBO SINISTRO DEL FEGATO

17- LOBO CAUDATO DEL FEGATO

18- PILASTRO DIAFRAMMATICO DESTRO



ARTERIA SPLENICA



- LNF PICCOLA CURVATURA (3), LNF GRANDE CURVATURA, LNF LUNGO A. GASTRICA SINISTRA
- LNF PRESSO L'ARTERIA CELIACA (9)
- LNF PANCREATICI ANTERIORI (17)
- LNF PANCREATICI POSTERIORI(13)
- LNF LUNGO I VASI MESENTERICI (14)
- LNF SOVRAPILORICI (5), LNF SOTTOPILORICI (6)

- 1-AORTA DISCENDENTE
- 3-FEGATO
- 12-TRIPODE CELIACO
- 13-TESTA DEL PANCREAS
- 14-MONCONE DUODENALE
- 15-PILASTRO DIAFRAMMATICO SINISTRO
- 16-LOBO SINISTRO DEL FEGATO
- 18-PILASTRO DIAFRAMMATICO DESTRO
- 19-ART. MESENTERICA SUPERIORE

ARTERIA MESENTERICA SUPERIORE



- LNF ATTORNO ALL'AORTA ADDOMINALE (16)
- LNF LUNGO I VASI MESENTERICI (14)

- 1-AORTA ADDOMINALE
- 4-VENA CAVA INFERIORE
- 19-ARTERIA MESENTERICA SUPERIORE



Bibliografia

1. Ferly Jet al. Estimates of cancer incidence and mortalità in Europe in 2008. *Eur J Cancer*; 46; 765-81, 2008
2. I Numeri del Cancro in Italia 2012 (AIOM,CCM,AIRTUM). Intermedia Ed. 2012
3. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley D, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*;345(10):725-30; 2001
4. Macdonald JS , Benedetti J, Smalley S, et al. Chemoradiation for resected gastric cancer: a 10 years of follow-up of the phase III trial INT-0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol*; 27:Suppl 15, abs 4515, 2009
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*; 355(1):11-20; 2006
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*; 29(13):1715-21; 2011
7. Ajani JA et al; Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*;24(24):3953-3958;2006
8. Stahl M, Waltz MK, Lehmann N, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*;27(6):851-856; 2009
9. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancers. *N Engl J Med*;366: 2074-84; 2012
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Gastric Cancer, version 02-2012
11. Linne Guida AIOM 2011. Neoplasie dello Stomaco.
12. Maruyama K, Gunvèn P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg*; 210: 596-602; 1989.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
14. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition (UICC) 2010;

15. Mocellini S, Marchet A, Nitti D, et al. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*; 73:1122-1134; 2011
16. Kwe RM and Kwe TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 25; 2107-2116, 2007
17. Lordik F, Ott K, Kraus BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction : the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* ; 8: 797-805, 2007
18. Allum WH, Blazeby J, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*; 60: 1449-72, 2011
19. Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology*; 78: 26-33, 2009
20. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C, et al. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr*, 26(3), 289-301, 2007
21. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:1-11.
22. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41:929-942.
23. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*; 4; 362(9):858-9; 2010
24. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, et al. EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol*; 92: 164-175, 2009
25. Khan FN, Gerby BJ. Treatment planning in Radiation Oncology. Third edition . Wolters Kluwer/Lippincott William & Wilkins, 2012
26. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999.
27. Yan Y, Jinming YY, Boassheng L et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume delineation of regional lymph node in patients with gastric carcinoma. *Radiother Oncol*; 96: 223-230; 1996
28. Hennequin C, Quero L, Mineur L, et al.; Gastric Cancer. Doses and target volumes. *Cancer Radiotherapie*; 12; 659-662; 2008
29. Tepper JE; Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 12 (2): 187-195, 2002
30. Nitti D, Marchet A, Belluco C, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol*; 10:1077-1085; 2003
31. Ringash J, Perkins G, Brierly J, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int j radiat Oncol Biol Phys* ; 63: 732-738; 2005
32. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose-Volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 77-85; 2010
33. Dawson L, Brian BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 108-115; 2010
34. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson L, et al. Radiation-associated liver injury . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 94-100; 2010
35. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation Dose-Volume effects in the lung . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 70-76; 2010
36. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson L, et al. Radiation Dose-Volume effects in the Stomach and Small Bowel . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 101-107; 2010

capitolo 3

PANCREAS

Pancreas

*A. Sainato (Pisa); M. Coppola (Pisa); G. Macchia (Campobasso);
A. Bacigalupo (Genova); G. Boz (Pordenone); P. Sciacero (Ivrea); L.
Caravatta (Nuoro)*

Introduzione

Il carcinoma del pancreas, pur attestandosi intorno al decimo posto come frequenza (1) rappresenta la quarta causa di morte per tumore (2, 3) poiché il tasso di mortalità è prossimo a quello di incidenza(4).

In Italia i tassi di incidenza e di mortalità sono rispettivamente di 12,3 e di 11,0 casi su 100,000 abitanti (5) con una leggera prevalenza nell'Italia settentrionale.

La neoplasia pancreaticata, al momento della diagnosi, si presenta in circa il 20% dei pazienti come resecabile, nel 30% in forma localmente avanzata non resecabile e nel 50% già metastatica (6, 7).

La chirurgia offre la sola prospettiva di cura per questi pazienti, ma la resezione con intento radicale potrà essere eseguita solo nel 25% - 30% dei casi (8, 9).

Anche per le forme localizzate sottoposte a chirurgia radicale, la prognosi resta scoraggiante con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5% (10). Nella maggior parte dei casi la malattia si ripresenta a distanza, generalmente a livello epatico, ma anche la percentuale di ripresa locale è elevata (fino al 50% nei pazienti sottoposti a chirurgia esclusiva) (11).

STADIAZIONE

Il sistema di stadiazione clinica attualmente più utilizzato è il TNM (TNM-Classificazione dei Tumori Maligni-Settima Edizione-2010 (Tabella 1), creato dalla collaborazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dell'Union International Contre le Cancer (UICC).

Tumore primitivo (T)

TX tumore primitivo non definito, ignoto o non segnalato

T0 tumore primitivo non evidente

Tis Carcinoma in situ

T1 tumore limitato al pancreas, 2 cm o meno nella dimensione maggiore

T2 tumore limitato al pancreas, maggiore di 2 cm nella dimensione maggiore

T3 tumore esteso oltre il pancreas ma senza interessamento del tripode celiaco o della arteria mesenterica superiore

T4 tumore esteso al tripode celiaco o alla arteria mesenterica superiore (tumore primitivo non resecabile)

Linfonodi regionali (N)

NX linfonodi regionali non valutabili

N0 assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1 presenza di metastasi ai linfonodi regionali

I linfonodi regionali sono quelli peripancreatici che possono venire suddivisi come segue:

Superiori: Superiormente alla testa del pancreas

Inferiori: Inferiormente alla testa e al corpo

Anteriori: Pancreatico-duodenali anteriori, pilorici (solo per i tumori della testa) e mesenterici prossimali

Posteriori: Pancreatico-duodenali posteriori, del dotto epatico comune e mesenterici prossimali

Splenici: Ilo della milza e coda del pancreas (per i tumori del corpo e della coda solamente)

Celiaci: Per i tumori della testa

Metastasi a distanza (M)

M0 assenza di metastasi a distanza

M1 metastasi a distanza

Tab. 1 TNM Classificazione dei Tumori Maligni-Settima Edizione-2010

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadio III	T4	Ogni N	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Una ulteriore classificazione dei linfonodi regionali del pancreas, più dettagliata, è quella della Japanese Pancreas Society (Tab 2 , Fig.1).

Tabella 2: Classificazione JPS dei linfonodi regionali del pancreas (ref).

Stazione 8	Linfonodi dell'arteria epatica comune (posteriori)
Stazione 9	Linfonodi del tripode celiaco
Stazione 10	Linfonodi dell'ilo splenico
Stazione 11	Linfonodi dell'arteria splenica
Stazione 12a	Linfonodi del legamento epatoduodenale (arteria epatica)
Stazione 12b	Linfonodi del legamento epatoduodenale (dotto biliare)
Stazione 12p	Linfonodi del legamento epatoduodenale (vena porta)
Stazione 13a	Linfonodi pancreatico-duodenali posteriori superiori (della testa del pancreas)
Stazione 13b	Linfonodi pancreatico-duodenali posteriori inferiori (della testa del pancreas)
Stazione 14	Linfonodi dell'arteria e vena mesenterica superiore
Stazione 15	Linfonodi dell'arteria colica media
Stazione 16a1	Linfonodi dello iato aortico
Stazione 16a2	Linfonodi dell'aorta addominale (dal margine superiore del tronco celiaco al margine inferiore della vena renale di sinistra)
Stazione 16b1	Linfonodi dell'aorta addominale (dal margine inferiore della vena renale di sinistra al margine superiore dell'arteria mesenterica inferiore)
Stazione 16b2	Linfonodi dell'aorta addominale (dal margine inferiore dell'arteria mesenterica inferiore alla biforcazione aortica)
Stazione 17a	Linfonodi pancreatico-duodenali anteriori superiori (della testa del pancreas)
Stazione 17b	Linfonodi pancreatico-duodenali anteriori inferiori (della testa del pancreas)
Stazione 18	Linfonodi del margine inferiore del pancreas

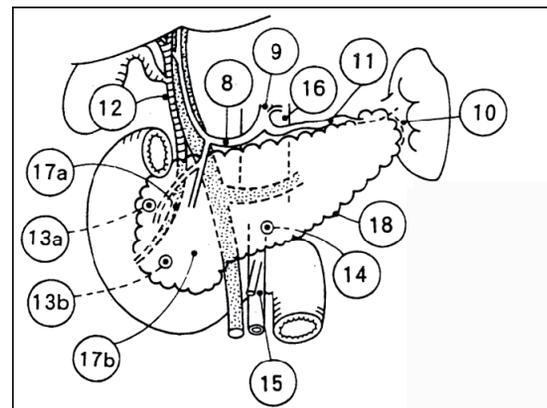


Fig.1: Stazioni linfonodali regionali del pancreas (JPS- Japanese Pancreas Society). (12)

DIAGNOSI

Nel carcinoma pancreatico, il problema della diagnosi e stadiazione è strettamente correlato con la necessità di esprimere un giudizio di resecabilità; a tal fine sono richieste diverse metodiche di imaging per definire l'estensione della neoplasia.

Ai fini diagnostico-stadiativi le Raccomandazioni sec. NCCN 2-2012 (**livello di evidenza 2 A**) prevedono:

- TC Addome con protocollo dedicato (TC trifasica a strato sottile) per stadiare la malattia ed esprimere un giudizio di resecabilità quanto più possibile corretto.
- RMN con protocollo dedicato (sequenze rapide a strato sottile e uso di Mdc ad eliminazione biliare (colangio-RMN) come alternativa alla TC con gli stessi obiettivi.
- TC/PET al momento ha un ruolo ancora incerto; può essere considerata solo dopo TC, nei pz ad "alto rischio" per escludere lesioni metastatiche.
- Ecografia endoscopica (EUS), può essere complementare alla TC per lo staging.

- e) Biopsia: l'accertamento cito/istologico è obbligatorio prima di qualsiasi atto terapeutico che non sia quello chirurgico.
- f) Laparoscopia per escludere metastasi epatiche o peritoneali non visibili con altre metodiche (specie per T del corpo-coda); esame eseguito di routine in alcuni centri, per selezionare i casi da indirizzare a chirurgia radicale o selettivamente nei pazienti "ad alto rischio" (borderline per chirurgia, operabili ma con valori di Ca 19/9 molto elevati, tumore o adenopatie voluminose)

g) Determinazione del marker CA 19/9.

h) Citologia peritoneale eseguita in corso di laparoscopia o laparotomia; in presenza di citologia positiva il paziente va considerato metastatico e come tale trattato anche se sottoposto a chirurgia.

Definizione di resecabilità (livello di evidenza 2A) (13).

Tumore resecabile

No metastasi a distanza.

Non segni radiologici di contatto, distorsione, trombosi neoplastica o incarceramento della vena mesenterica superiore e della vena porta.

Chiari piani di clivaggio adiposo intorno al tripode celiaco, all'arteria epatica e all'arteria mesenterica superiore.

Tumore resecabile borderline

No metastasi a distanza

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 tripode celiaco.

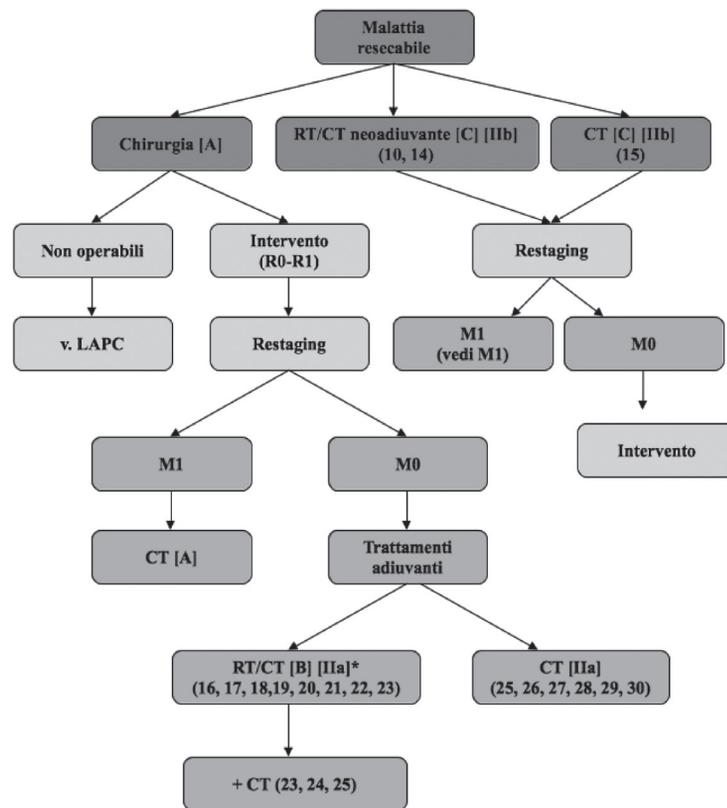
Occlusione di vena mesenterica superiore o vena porta non ricostruibile.

Invasione aortica.

Metastasi a linfonodi extraregionali.

OPZIONI TERAPEUTICHE

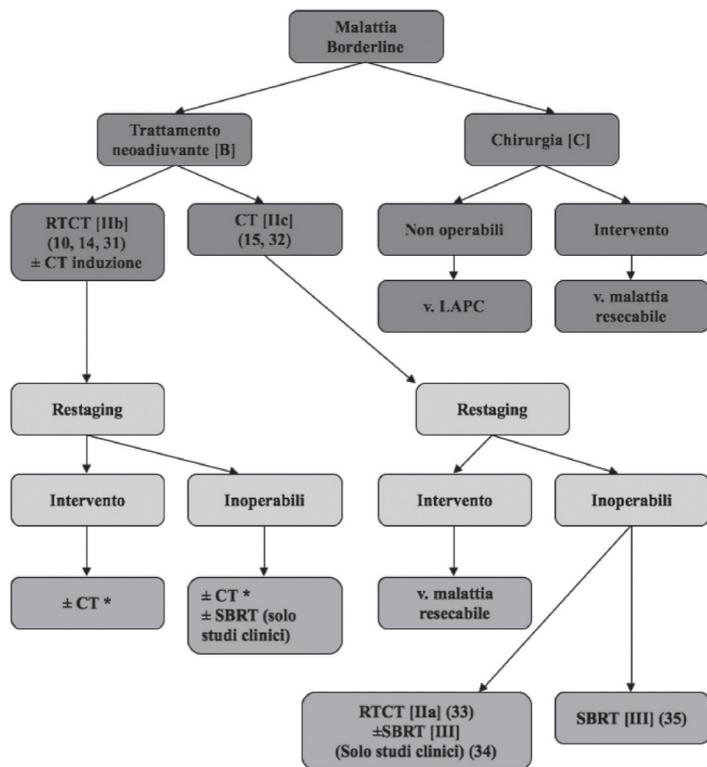
MALATTIA RESECABILE



* trattamento da preferirsi nel caso di resezione R1

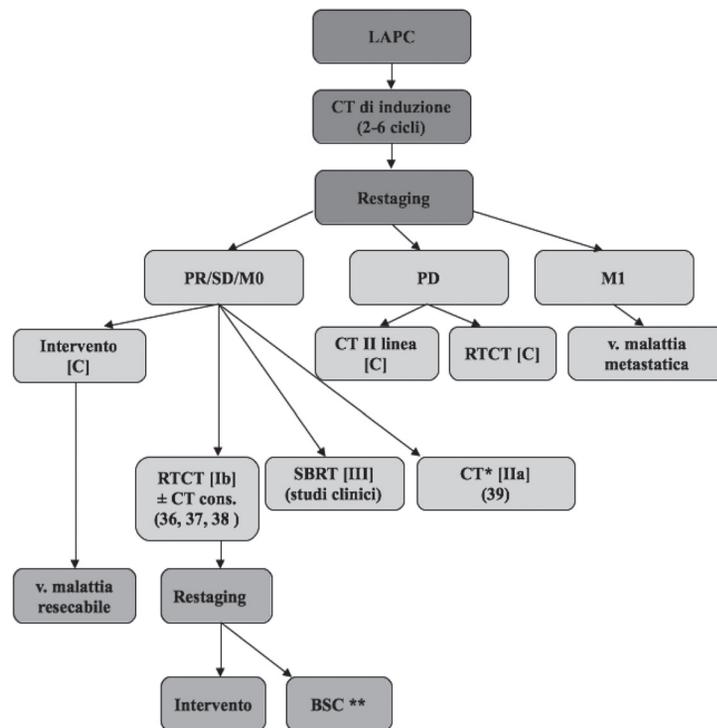
** CT è da riferirsi opzionale pre RT/CT e mandatoria dopo il trattamento RT/CT

MALATTIA BORDERLINE



* Da valutare in base ai trattamenti precedenti.

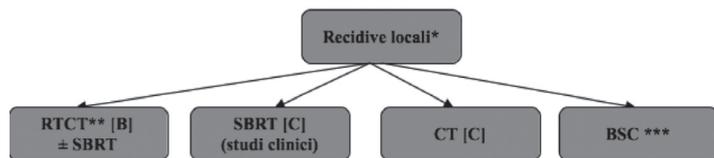
NEOPLASIA LOCALMENTE AVANZATA NON OPERABILE (LAPC)



*Da valutare in base ai trattamenti precedenti

** Best Supportive Care

RECIDIVE LOCALI

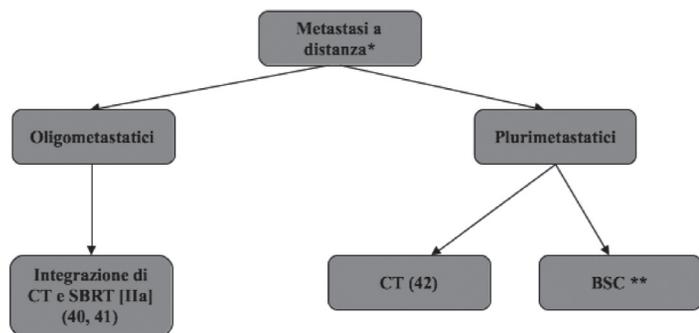


* Tutte le opzioni terapeutiche devono essere valutate in funzione del Performance Status

** Se non precedentemente effettuata

*** Best Supportive Care

NEOPLASIA METASTATICA



* Tutte le opzioni terapeutiche devono essere valutate in funzione del Performance Status

** Best Supportive Care

NOTE DI TECNICA

Tabella 3: Indagini clinico-laboratoristico-strumentali

Finalità del trattamento	Requisiti per l'impostazione e l'esecuzione di un trattamento radiante
Adiuvante :	Tipizzazione istologica (dimensioni del tumore, Grading, sede, esame dei linfonodi, studio dei margini di resezione e della lamina retroportale)
	Descrizione dell'intervento
	Dosaggio del Ca19.9 (pre e post-operatorio)
	TC Torace-Addome-Pelvi preoperatoria con m.d.c.
	TC Addome-pelvi postoperatoria con mdc
	La PET/TC è considerato un esame opzionale
Neoadiuvante:	
	Tipizzazione istologica
	TC Torace -Addome-Pelvi con m.d.c.
	TC Torace-Addome-Pelvi (da ripetere se la Radioterapia è preceduta da Chemioterapia neoadiuvante)
	Dosaggio del Ca19.9 (pre-e post-CT)
	La PET/TC è considerato un esame opzionale
Palliativo:	
	Tipizzazione istologica (almeno un tentativo)
	TC Torace -Addome-Pelvi con m.d.c.
	Dosaggio del Ca19.9
	La PET/TC è considerato un esame opzionale (consigliato in assenza di tipizzazione istologica)

Simulazione TC:

Somministrazione di Gastrografin (½ litro di acqua con diluiti 2 cc di mdc) per la visualizzazione dell'intestino tenue 30 min prima dell'esecuzione dell'esame. L'infusione di m.d.c. per via endovenosa è raccomandata.

Paziente in posizione supina con braccia oltre la testa; fortemente raccomandato è l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione e di tatuaggi di allineamento. L'uso delle tecniche 4D (gating respiratorio, tracking, compressione addominale) è consigliato soprattutto in caso di metodica SBRT/IMRT.

Acquisizione immagini:

Scansioni TC dal limite craniale del corpo di D10 fino al limite caudale del corpo di L3: intervallo tra le scansioni di 3 – 5 mm

Tab. 4: Definizione dei volumi di trattamento radioterapico

	GTV	CTV1	CTV2	PTV
Adiuvante:		Letto tumorale/ sede della malattia allo staging pre- chirurgico	CTV1 + le stazioni di drenaggio linfatico*	Margine CTV-PTV da definire per singolo centro di radioterapia. Consigliabile 10mm (5mm posteriormente)
Neoadiuvante / Esclusivo:	volume corrispondente alla neoplasia (T e/o N) come evidenziabile allo staging pretrattamento	GTV (T e/o N) + margine di 1,0 -1,5 cm (nel parenchima pancreatico)	CTV1 + le stazioni di drenaggio linfatico*	Margine CTV-PTV da definire per singolo centro di radioterapia. Consigliabile 10mm (5mm posteriormente)
Palliativo:	volume corrispondente alla neoplasia come evidenziabile allo staging pretrattamento	GTV (T e/o N) + margine di 1,0 -1,5 cm (nel parenchima pancreatico)		Margine CTV-PTV da definire per singolo centro di radioterapia. Consigliabile 10mm (5mm posteriormente)

* Testa: linfonodi infrapilorici, linfonodi dell'arteria epatica comune e del ligamento epatoduodenale, linfonodi del tripode celiaco, linfonodi pancreatico-duodenali posteriori e anteriori, linfonodi dell'arteria mesenterica superiore, linfonodi paraortici (fra tripode celiaco e arteria mesenterica inferiore); Corpo-coda: linfonodi infrapilorici, linfonodi dell'arteria epatica comune e del ligamento epatoduodenale, linfonodi del tripode celiaco, linfonodi dell'arteria splenica e dell'ilo splenico, linfonodi dell'arteria mesenterica superiore, linfonodi paraortici (fra tripode celiaco e arteria mesenterica inferiore), linfonodi lungo il margine inferiore del pancreas.

Una accurata descrizione delle metodiche di contornamento per il trattamento adiuvante è riportata nel Consensus Panel RTOG 2012 www.rtog.org(43)

Una accurata descrizione delle metodiche di contornamento per il trattamento neoadiuvante/esclusivo è riportata nel lavoro di Caravatta et al. (44).

L'irradiazione profilattica del distretto linfonodale è da valutare ed eventualmente modulare sulla base dell'intento del trattamento radiante.

Organi a Rischio:

La Tabella 5 mostra gli Organi a rischio (OARs) ed i relativi constraints di dose consigliati.

EPID:

Verifica dell'isocentro prima di ogni frazione; protocollo di correzione del posizionamento on-line, con correzione del set-up in caso di deviazioni > 5mm in qualsiasi direzione alla verifica delle immagini portalì

Dosi di Radioterapia

Trattamento adiuvante (radicalmente operati)

CTV2: 45-50.4 Gy, 1.8 Gy/fr

CTV1: 50.4-54Gy, 1.8Gy/fr

Trattamento neoadiuvante

CTV2: 45 Gy, 1.8Gy/fr

CTV1: 50,4 Gy, 1.8 Gy/fr

Trattamento esclusivo

CVT2: 45-50.4 Gy, 1.8Gy/fr

CTV1: 54 Gy, 1.8 Gy/fr (in base alla tolleranza del duodeno)

IORT

frazione singola di 10-20 Gy sul letto tumorale o sull'eventuale residuo

SBRT trattamento esclusivo (studi clinici):

frazione singola: 24 – 25 Gy sul GTV con margine da definire per singolo

centro

frazionata: 10 – 12 Gy x 3 frazioni sul GTV con margine da definire per

singolo centro

Nel caso in cui SBRT venga utilizzata come boost (studi clinici) la dose va ovviamente adattata sulla base dei trattamenti radianti precedenti.

Energia

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con potenziale nominale di accelerazione uguale o superiore a 6MV (6-10-15 MV).

Planning

Il planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e quindi la dose massima e minima al PTV secondo le normative ICRU 62. La variazione di dose assorbita all'interno del PTV dovrebbe essere contenuta tra $\pm 5\%$.

La metodica 3DCRT può essere considerata lo standard ma la modulazione di intensità (IMRT) è preferibile in quanto vantaggiosa in termini di tossicità (45).

Ogni piano di trattamento deve essere corredato di Istogramma Dose Volume (DVH) per ogni volume di interesse.

Tabella 5: Constraints di dose (frazionamento standard)

OAR	Volume	Dose max/volume (Gy)	Dose max (Gy)
Midollo spinale	0		44
Stomaco	<15 cc	45	52
Intestino (intero organo)	<15 cc	45	52
Intestino (contornazione singole anse)	< 120 cc	15	
Intestino (contornazione cavità peritoneale)	< 195 cc	45	
Reni	<30%	25	
Fegato	<50%	25	

Tabella 6: Constraints di dose consigliati nei trattamenti di radiochirurgia (studi clinici) (46,47)

OAR	Volume (cc)	Dose max/volume (Gy)	Dose max
Midollo spinale	<0,25	10	14
	<1,2	7	
Grossi vasi	<10	31	37
Stomaco	<10	13	16
Duodeno	<5	8.8	16
Digiuno	<5	9.8	19
Colon	<20	11	22
Ilo renale	<2/3 vol	10.6	
Corteccia renale	<200	8.4	
Fegato	<700	9.1	

Tabella 7: Constraints di dose consigliati nei trattamenti di radioterapia stereotassica frazionata (studi clinici-trattamenti in 3 frazioni) (46,47)

	Volume (cc)	Dose max/volume (Gy)	Dose max
Midollo spinale	<0,25	18 (6Gy/fr)	22 (7.33Gy/fr)
	<1,2	11.1 (3.7Gy/fr)	
Grossi vasi	<10	39 (13Gy/fr)	45 (15Gy/fr)
Stomaco	<10	21 (7Gy/fr)	24 (8Gy/fr)
Duodeno	<5	15 (5Gy/fr)	24 (8Gy/fr)
Digiuno	<5	16.2 (5.4Gy/fr)	27 (9Gy/fr)
Colon	<20	20.4 (6.8Gy/fr)	30 (10Gy/fr)
Ilo renale	<2/3 vol	18.6 (6.2Gy/fr)	
Corteccia renale	<200	14.4 (4.8Gy/fr)	
Fegato	<700	17.1 (5.7Gy/fr)	

Follow-up

Non vi sono chiare evidenze che un follow-up sistematico sia effettivamente utile ai pazienti sottoposti a resezione di carcinoma pancreatico ed appropriata terapia adiuvante. Non esiste un follow-up standardizzato. Una proposta di follow-up è la seguente:

	Timing
Esame fisico	3-6 mesi
CA19-9	3-6 mesi
TAC Torace Addome e Pelvi	6 mesi per i primi 2 anni poi annualmente
RMN addome	Su indicazione clinica
PET/TC	Non indicazione all'uso routinario. Da considerare nei casi dubbi

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R. et Al. Cancer statistic, 2009. CA Cancer J Clin 2009 ; 589 :225-249.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94:153-6.
3. Jemal A, Siegel R. Cancer statistic, 2010. CA cancer J Clin 2010; 60:277-300.
4. Carpelan-Holmstrom M et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. Gut 2005; 54:385-7.
5. European Cancer Observatory; Lion 2009.
6. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. Curr Probl Cancer 2002;26:176-275.
7. Florence H et al. Radiotherapy Technical Considerations in the Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: American-French Consensus Recommendations Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 83, No. 5, pp. 1355e1364, 2012
8. Griffin JF et al. Patterns of failures after curative resection of pancreatic carcinoma. Cancer 1990, 66:56-61.
9. Willet CG, Czito BG et al. Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005; 23:4538-4544
10. Evans DB, Varadachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3496 –3502.
11. Abrams RA, Lowy AM et al. Combined modality tretment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol; 2009; 16(7): 1751-1756.
12. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, et al. Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. Cancer. 1992 Oct 15;70(8):2061-6.
13. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2009 Jul;16(7):1727-33.
14. Varadachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3487–3495.

15. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Onc* 2007;14: 2088-2096.
16. Gastrointestinal tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987, 59:2006-2010.
17. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5FU after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC GITCCG; *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):776-82; discussion 782-4.
18. Garofalo M, Flannery T, Regine W. The case for adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006 Apr;20(2):403-16. Review.
19. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006 May; 10(5):689-97.
20. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008;26:3503-3510.
21. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:981-990.
22. Blackstock AW, Mornex F, Partensky C et al: Phase II trial of adjuvant gemcitabine and external beam radiation in the treatment of completely resected adenocarcinoma of the pancreas. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, 2004* abs. 115.
23. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LV. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2003 May;185(5):476-80.
24. Mornex F, André T, Louvet C, et al. Postoperative adjuvant gemcitabine plus oxaliplatin (GemOx) chemotherapy followed by chemoradiation in patients with pancreatic carcinoma: A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S):4520. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*.
25. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RT0G 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1319-26.
26. Neoptolemos JP; Stoken DD, Friess H. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer; *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
27. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-277.
28. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: Final results of the randomized prospective, multicentre phase III trial of adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl LBA4504)
29. Stocken DD; Bukler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer; *British journal of cancer* 2005 Apr 25;92(8):1372-81.
30. Neoptolemos J, Buchler J, Stocken D, et al. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5FU/Folonic acid vs Gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (suppl 18)
31. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al: Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 619-627.
32. Mc Claine RJ, Lowy AM, Sussman JJ et al: Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer *HPB* 2010; 12(1): 73-79.
33. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-2277.
34. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:320-323.
35. Mahadaven A, Jain S, Goldstein M et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. vol78, n 3:735-742, 2010.
36. Cohen SJ, Dobbela R Jr, Lipsitz S et al. A randomized phase III study of

- radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Aug 1;62(5):1345-50.
37. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-331.
 38. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011 Nov 1;29(31):4105-12.
 39. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al: Phase III trial comparing an intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: Definitive results of the 2000-01 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 19:1592-1599, 2008.
 40. Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:100–105.
 41. Greco C, Zelefsky M, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases.
 42. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25.
 43. Karyn A. Goodman et Al. Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Guidelines for the delineation of the clinical target volume in postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, vol. 83, n° 3;901-908; 2012.
 44. Caravatta et al. Clinical target volume delineation including elective nodal irradiation in preoperative and definitive radiotherapy of pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2012 Jun 12;7(1):86.
 45. Ben-Josef E et Al. Intensity-Modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:454-459.
 46. Timmerman RD, Story M. Stereotactic body radiation therapy: a treatment in need of basic biological research. *Cancer J*. 2006 Jan-Feb;12(1):19-20.
 47. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. 2003 Nov;124(5):1946-55

capitolo 4

VIE BILIARI

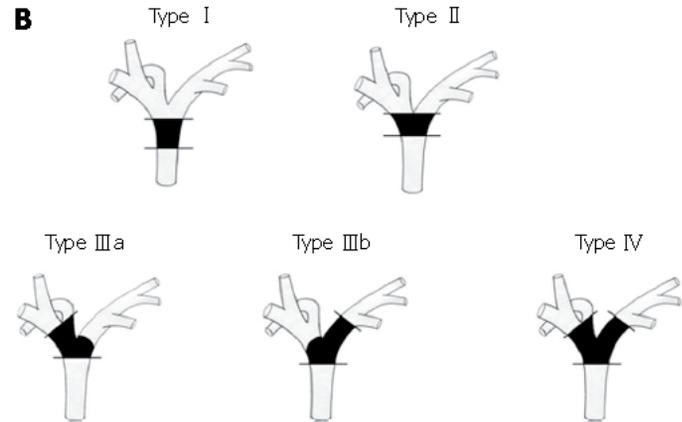
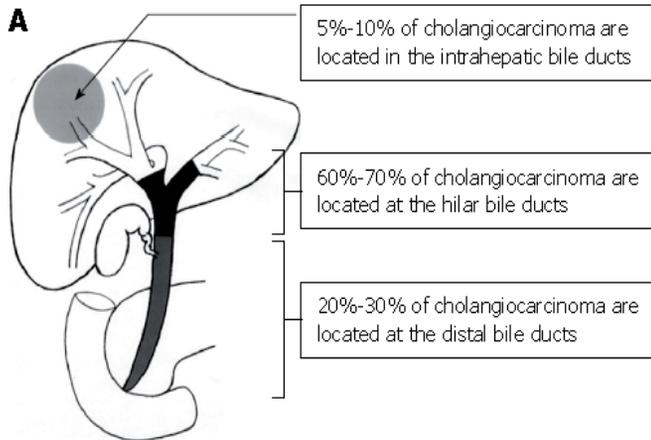
VIE BILIARI

*M. Lupattelli (Perugia); M. F. Osti (Roma); L. Agolli (Roma);
L. Scandolaro (Como)*

INTRODUZIONE

Le neoplasie delle vie biliari sono rare e rappresentano il 3-4% circa delle neoplasie dell'apparato gastroenterico. Esistono variazioni legate al sesso ed etnico-geografiche per cui tale tumore è una delle cause più frequenti di morte in Cile, India e Thailandia. Alla diagnosi l'età mediana è compresa tra 60-70 anni. In Europa ed in particolare in Italia, l'incidenza del colangiocarcinoma della colecisti e delle vie biliari extraepatiche è maggiore nel sesso femminile (3.2 vs 5.4%). Al contrario, il colangiocarcinoma delle vie biliari intraepatiche, la cui incidenza è in aumento, è più frequente nel sesso maschile. (1-4). Quantunque i dotti biliari siano anatomicamente suddivisi in intra-epatici e extra-epatici e istologicamente il termine colangiocarcinoma faccia riferimento alla forma neoplastica che deriva dalle cellule epiteliali che rivestono le vie biliari in toto, le neoplasie delle vie biliari intra-extraepatiche devono essere discusse come entità distinte in virtù delle differenti manifestazioni cliniche, sistemi di classificazione e approccio terapeutico (3, 4). A tale proposito è stato dimostrato che le due popolazioni neoplastiche esprimono differenze di tipo biomolecolare tali da considerarle come il risultato di una differente cascata carcinogenetica (4, 5). Il colangiocarcinoma intraepatico (CCI) rappresenta il 10-15% di tutte le neoplasie epatiche e insorge nella settima decade di vita con un rapporto M/F pari a 1.5. Similmente al CCI, il colangiocarcinoma extraepatico (CCE) si manifesta alla diagnosi nella settima decade di vita con un rapporto M/F pari a circa 1.5 (2). Il CCI si sviluppa all'interno del fegato, mentre il CCE coinvolge la via biliare extraepatica all'interno del legamento epatoduodenale e la colecisti. Il CCE è ulteriormente suddiviso in ilare o prossimale e distale. Circa il 60-70% dei colangiocarcinomi (CC) cresce a livello ilare, il 20-30% a livello distale e il 5-10% a livello dei dotti biliari intraepatici (**Fig. A**). La variante ilare è situata entro 2 cm dalla biforcazione del dotto epatico comune ed è chiamata anche tumore di Klatskin. Questo tumore viene poi ulteriormente classificato secondo Bismuth e Corlette in base alla collocazione anatomica in quattro tipi (**Fig. B**) (6). Aspetti patologici. Più del 90% dei CC sono adenocarcinomi G1-G2 con tendenza allo sviluppo di reazioni desmoplastiche

e precoce invasione perineurale. Macroscopicamente il CCI si sviluppa in masse solide con infiltrati periduttali e tende a crescere intraduttalmente; il CCE può avere un tipo di crescita nodulare, sclerosante o papillare anche se quello sclerosante è il più comune (2). Vie di diffusione. La conoscenza del tipo di diffusione del CC è fondamentale per la stadiazione e la definizione dell'approccio terapeutico. Il CC può diffondersi per via locale (lungo i dotti biliari, invasione vascolare, perineurale e di organi circostanti), linfatica (metastasi linfonodale), ematogena (metastasi a distanza) o peritoneale. L'estensione longitudinale consiste in una infiltrazione della mucosa (superficiale) o sottomucosa (invasiva) che dipende dal tipo di crescita neoplastica. La prima predomina nelle forme papillari (intraduttali) e nodulari (che formano masse) ed è di circa 10-20 mm, mentre quella sottomucosa nelle varianti sclerosanti (infiltranti) dove si estende per 6-10 mm. Queste caratteristiche hanno delle diverse implicazioni riguardanti l'entità del margine chirurgico (7). I CC ilari coinvolgono il fegato fino all'80% dei casi per invasione diretta o diffusione biliare. I tumori della colecisti hanno tendenza a coinvolgere i linfonodi nell'80-90% dei casi, diffusione peritoneale nel 60% ed epatica nel 50-90%. I linfonodi regionali maggiormente coinvolti sono: per il CC ilare, arteria epatica comune, legamento epatoduodenale e retropancreatici superiori; per il CC intermedio-distale, arteria epatica comune, legamento epatoduodenale, retropancreatici superiori e inferiori, mesenterici e paraortici sopra-sotto renali; per l'ampolla di Vater, arteria epatica comune, legamento epatoduodenale, retropancreatici superiori e inferiori, pancreatico-duodenali anteriori, mesenterici e paraortici sopra-sotto renali; per la colecisti, pericistici, pericoledocici, legamento epatoduodenale, retropancreatici, mesenterici e paraortici.



Fattori di rischio. Fattori di rischio noti per il CC sono rappresentati da infiammazioni biliari croniche come la colangite sclerosante primitiva (PSC), litiasi epato-biliari e anomalie congenite quale la malattia biliare cistica congenita. Resta tuttora da dimostrare il ruolo delle infezioni da parassiti, epatite, esposizione ad agenti chimici, farmaci, età maggiore di 65 anni, fumo, obesità, diabete e pazienti sottoposti a chirurgia progressa con confezionamento di anastomosi bilio-digestiva (2, 9).

Aspetti clinico-strumentali (1, 8, 10). I CC sono clinicamente silenti o associati a sintomi aspecifici nelle fasi iniziali. Il CCI è spesso diagnosticato ad un esame strumentale (ecografia epatica) come reperto occasionale, raramente sulla base di reperti clinici. Il CCE si manifesta con ittero e i sintomi correlati all'ostruzione biliare (prurito, feci ipocoliche, urine iperpigmentate). Raramente possono essere presenti, nausea/vomito, febbre, dolori addominali e calo ponderale. Alcuni markers tumorali possono orientare nell'approccio diagnostico del CC. I più utilizzati sono il CA 19-9 e il CEA, anche se questi markers non sono specifici di malattia potendo essere aumentati in altre neoplasie (stomaco e pancreas) o in patologie benigne (colangiti, litiasi biliari). Le indagini strumentali sono essenziali per la diagnosi e la stadiazione dei CC. La diagnosi, nonostante il sospetto clinico-strumentale, deve essere confermata cito-istologicamente, specie se è previsto un trattamento non chirurgico (chemio e/o radioterapia). Contrariamente, la conferma istologica non è mandatoria per pianificare l'atto chirurgico in un paziente con aspetti caratteristici di neoplasia resecabile delle vie biliari (1, 10). I risultati negativi della citologia o biopsia non devono escludere il CC, specie in presenza di un sospetto

clinico-strumentale. In assenza di altre cause plausibili di ostruzione delle vie biliari, i pazienti devono essere considerati portatori di CC e trattati come tali accettando il rischio che il 10-15% possa essere portatore di una lesione benigna all'esame patologico definitivo (1, 11).

Per la stadiazione è necessario eseguire (1, 2, 4, 8, 10, 12):

- ✓ valutazione medica (III; A);
- ✓ esami di laboratorio comprensivi di funzionalità epatica (III; A);
- ✓ determinazione di CA 19.9 e CEA; il CA 19-9 è aumentato nel 50-80% (IIa; B) e il CEA nel 40-70% dei casi (III; B);
- ✓ ecografia epatica; è la prima indagine impiegata in un paziente con ostruzione delle vie biliari, poiché sensibilità e accuratezza nella diagnosi del CCE sono rispettivamente 89% e 80-95% (IIa; A). Al contrario, il CCI è difficile da distinguere da altre masse intraepatiche solide per l'assenza di caratteristiche specifiche ecografiche (III; B);
- ✓ TC addome con mdc; è ampiamente utilizzata per la diagnosi e la stadiazione dei CC poiché ottiene informazioni relative all'estensione locale, invasione vascolare, coinvolgimento linfonodale e presenza di metastasi a distanza. La TC è in genere più accurata nella diagnosi del CCI, quantunque le TC di ultima generazione possano portare ad un'accuratezza nella diagnosi del CCE pari al 78-92%, nonostante residui la tendenza a sottostimare (78%) l'estensione longitudinale della neoplasia in confronto al dato patologico del campione anatomico resecato (Ia; A);
- ✓ RM addome con mdc e colangio-RM (MRCP); consentono di ottenere una ricostruzione tridimensionale dell'albero biliare paragonabile a quella ottenuta da tecniche invasive quali la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) o la colangiografia percutanea transepatica (PTC). La RM consente pertanto una migliore accuratezza rispetto alla TC e va considerata l'esame di scelta nell'approccio diagnostico del CC (Ia; A);
- ✓ ERCP e PTC; consentono di determinare sede e estensione del CCE e in genere la diagnosi istologica di malignità, ma richiedono un approccio invasivo dell'albero biliare. La scelta tra ERCP e PTC è in genere dettata da sede e estensione anatomica della neoplasia e dalla esperienza maturata dagli operatori. In pazienti con ostruzione completa della via biliare extraepatica

la ERCP non è diagnostica, mentre la PTC pur permettendo la diagnosi, non riesce a definire l'estensione distale di malattia (IIa; A);

- ✓ Eco-endoscopia (EUS); può essere utilizzata per la capacità diagnostica (FNA) in pazienti con citologia negativa o per l'abilità di campionare linfadenopatie per la stadiazione preoperatoria (III; B). La EUS è raccomandata nella stadiazione delle neoplasie ampollari (IIa; A);
- ✓ Laparoscopia; in previsione della chirurgia, dovrebbe essere impiegata se le indagini strumentali hanno escluso metastasi a distanza, specie nelle neoplasie della colecisti per escludere il coinvolgimento peritoneale (III, B);
- ✓ TC torace per l'esclusione di malattia metastatica (III; B);
- ✓ PET con FDG; si tratta di un esame ancora investigazionale (III; C). Tale esame ha dimostrato una sensibilità dell'80-90% e può essere utilizzato per escludere metastasi a distanza, anche se la sua applicazione viene ostacolata dai processi infiammatori concomitanti che possono dare risultati falsamente positivi (2);
- ✓ Esofagogastroduodenoscopia e colonscopia; possono essere indicati in pazienti affetti da neof ormazione epatica, con diagnosi istologica di adenocarcinoma NAS, al fine di escludere una primitività gastrica o colica (IV; C).

Stadiazione

I sistemi di stadiazione si diversificano in base alla sede del CC. La stadiazione sia clinica che patologica raccomandata e considerata di riferimento nella pratica clinica quotidiana è quella proposta ed aggiornata dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) secondo classificazione TNM (edizione 2010) ed è mostrata nelle *Tab. 1-4* (13).

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor invades lamina propria or muscular layer		
T1a	Tumor invades lamina propria		
T1b	Tumor invades muscular layer		
T2	Tumor invades perimuscular connective tissue; no extension beyond serosa or into liver		
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts		
T4	Tumor invades main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastases to nodes along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and/or portal vein		
N2	Metastases to periaortic, pericaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Tab. 1 Colangiocarcinoma della colecisti: stadiazione TNM

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ (intraductal tumor)		
T1	Solitary tumor without vascular invasion		
T2a	Solitary tumor with vascular invasion		
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion		
T3	Tumor perforating the visceral peritoneum or involving the local extra hepatic structures by direct invasion		
T4	Tumor with periductal invasion		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis present		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis present		
Stage grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Tab. 2 Colangiocarcinoma intraepatico: stadiazione TNM

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue		
T2a	Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue		
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma		
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery		
T4	Tumor invades main portal vein or its branches bilaterally, or the common hepatic artery; or the second-order biliary radicals bilaterally, or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis (including nodes along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and portal vein)		
N2	Metastasis to periaortic, pericaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Tab. 3 Colangiocarcinoma ilare: stadiazione TNM

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confined to the bile duct histologically		
T2	Tumor invades beyond the wall of the bile duct		
T3	Tumor invades the gallbladder, pancreas, duodenum, or other adjacent organs without involvement of the celiac axis, or the superior mesenteric artery		
T4	Tumor involves the celiac axis, or the superior mesenteric artery		
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)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tab. 4 Colangiocarcinoma distale: stadiazione TNM

FATTORI PROGNOSTICI

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia è del 15-70%. Il principale fattore prognostico è rappresentato dalla chirurgia radicale (margini di resezione negativi-R0), associato alla sede della neoplasia (14, 15). Inoltre sono stati identificati altri fattori prognostici rappresentati da stadio, stato linfonodale, invasione linfatica e perineurale, grado di differenziazione, valore basale di CA 19-9 (16-18). Complessivamente radicalità chirurgica, sede, stadio e grado di differenziazione della neoplasia, rappresentano i fattori prognostici principali.

Opzioni terapeutiche

L'incidenza, associata alla bassa percentuale di pazienti resecati, alla rarità di studi prospettici pubblicati e alla eterogeneità dei pazienti arruolati per sede di neoplasia, giustificano l'assenza di evidenze e le controversie nell'ambito dell'approccio terapeutico ottimale di tale neoplasia.

La chirurgia radicale (margini negativi - R0) rappresenta l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo (IIa; A). La resecabilità della neoplasia è riportata tra il 30% e il 70%, dipendendo, oltre che dall'estensione anche dalla sede di malattia (70% ampolla, 40-50% colecisti, vie biliari intraepatiche e extraepatiche distali, 30% lesioni ilari) (18, 19). Il tipo di chirurgia e la relativa prognosi dipendono dalla sede della neoplasia, con sopravvivenza globale a 5 anni del 20-40% per lesioni intraepatiche, 50-70% per la regione ampollare, 25-50% per lesioni extraepatiche distali e della colecisti, 15-40% per lesioni extraepatiche prossimali (ilari) (2, 14). Alla diagnosi la maggior parte dei pazienti con neoplasia delle vie biliari è considerata inoperabile e la percentuale di coinvolgimento dei margini di resezione chirurgici (R1) è stata riportata fino al 74% dei casi (20). La recidiva locoregionale di malattia si verifica in più della metà dei pazienti seppure radicalmente resecati (R0) (15, 16). La correlazione recidiva-sede di neoplasia dimostra che l'evento locale si verifica nel 15% dei pazienti con neoplasia della colecisti, 20% della regione periampollare e 60% della regione ilare. Di contro, la ripresa a distanza si verifica nell'85% dei pazienti con neoplasia della colecisti, 75% con neoplasia periampollare e 45% neoplasia ilare (16, 17). L'alta percentuale di ripresa locale e/o a distanza della malattia rappresenta una solida base razionale teorica all'uso di una terapia adiuvante.

Tipo chirurgia

Neoplasia della colecisti. Malattia resecabile. La colecistectomia estesa (che prevede l'asportazione del letto epatico per uno spessore di 2 cm) associata a linfadenectomia (porta hepatis, legamento gastroepatico e regione pancreaticoduodenale posteriore) rappresenta lo standard terapeutico (10, 12, 21, 22) (**II; B**). Nei T3 resecabili si può rendere necessario la resezione epatica associata o meno al sacrificio della via biliare principale (**III; C**). In pazienti affetti da neoplasia incidentale della colecisti (cioè diagnosticata all'esame istopatologico del pezzo operatorio) sottoposti a colecistectomia semplice, è raccomandato re-intervento (resezione epatica e linfettomia) per stadio $p \geq T1b$. Al contrario, i pazienti con stadio pT1a sottoposti a colecistectomia semplice non beneficiano del re-intervento se la colecisti viene rimossa intera (**III; B**) (1, 10, 12, 22). Se la diagnosi di neoplasia della colecisti viene effettuata incidentalmente durante l'atto chirurgico e la malattia è resecabile, deve essere effettuata una colecistectomia estesa con linfadenectomia associata o meno a exeresi della via biliare (**II; B**) (1, 10).

Colangiocarcinoma vie biliari intraepatiche. Malattia resecabile. La resezione epatica (R0) rappresenta lo standard terapeutico, associata o meno a linfettomia loco-regionale (**III; C**). Fattori prognostici indipendenti sono la multicentricità e le dimensioni della neoplasia, invasione vascolare e linfonodale (10).

Colangiocarcinoma vie biliari extraepatiche. Per lesioni resecabili (ilari) del terzo prossimale è raccomandato un intervento di exeresi "en bloc" della neoplasia, resezione epatica associata a linfadenectomia (**II; B**). In particolare è consigliata la resezione del lobo caudato associata o meno all'asportazione della parte inferiore del IV segmento di Couinaud (**III; C**). Inoltre, studi retrospettivi documentano il beneficio della epatectomia parziale (**III; C**) (8, 10, 22). Il trapianto di fegato sembra essere l'unica opzione curativa per neoplasie ilari localmente avanzate, ma l'alta percentuale di recidiva della malattia e la morbilità-mortalità della procedura rendono tale approccio investigazionale e da considerare solo in casi altamente selezionati (8, 10) (**III; C**). Nelle neoplasie del terzo medio-distale l'intervento di scelta è rappresentato dalla duodenocefalopancreasectomia più linfadenectomia (**II; B**). Per casi selezionati con colangiocarcinomi del terzo medio (malattia localizzata non associata a metastasi linfonodali e negatività della trancia di resezione biliare all'esame estemporaneo) può essere indicata la resezione della via biliare principale associata a linfadenectomia (**III; C**) (12, 22).

Drenaggio biliare. Malattia resecabile. L'efficacia del drenaggio biliare preoperatorio in pazienti con ittero ostruttivo è controversa. Gli effetti collaterali della procedura

(colangiti, pancreatiti, insemensamento neoplastico, rischio di infezioni perioperatorie) associato ai risultati negativi di una recente meta-analisi, inducono a non raccomandare il drenaggio biliare in tutti i pazienti con ittero ostruttivo. Il drenaggio biliare preoperatorio è invece indicato in presenza di colangite, malnutrizione severa, coagulopatie e in pazienti per i quali è prevista una resezione epatica maggiore ad intento curativo (**II; B**) (8, 23). Malattia non resecabile. In pazienti con ostruzione delle vie biliari extraepatiche è raccomandato il drenaggio biliare associato a posizionamento di stent (per via endoscopica o percutanea) (**IIa; A**). Inoltre è raccomandato stent di natura metallica, specie per lesioni delle vie biliari distali e con aspettativa di vita di almeno 4 mesi (**Ib; A**) (4, 12, 22).

Trattamento radio-chemioterapico

Tumori della colecisti. Il trattamento appropriato in base allo stadio della malattia è ancora dibattuto perché i dati di prognosi provengono soprattutto da studi retrospettivi condotti su pazienti con caratteristiche disomogenee. Allo stato attuale, la chemioterapia associata o meno alla radioterapia è raccomandata nei pazienti con neoplasia non operabile o come terapia adiuvante in alcune categorie di pazienti (i.e. stadio patologico almeno T2 e/o N1) (24). Le linee guida Europee suggeriscono di utilizzare il trattamento combinato come possibile approccio adiuvante nel cancro della colecisti. I farmaci chemioterapici raccomandati in associazione alla radioterapia adiuvante sono le fluoropirimidine (5 FU o capecitabina) o la gemcitabina oppure la chemioterapia esclusiva adiuvante con gli stessi agenti (**categoria 2A**). Le recidive di malattia sono locali/locoregionali nel 15% dei casi mentre lo sviluppo di malattia sistemica con o senza recidiva locale si presenta nell'85% dei pazienti (16). In caso di malattia localmente avanzata inoperabile è raccomandato un trattamento combinato con Radioterapia (RT) e Chemioterapia (CHT) a base di fluoropirimidine o gemcitabina (**categoria 2A**), oppure un trattamento chemioterapico esclusivo con gemcitabina/cisplatino (**categoria 1B**).

In uno studio retrospettivo su 73 pazienti con neoplasia della colecisti è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza globale (OS - overall survival) dopo radio-chemioterapia (RT-CHT) adiuvante nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi. Uno studio randomizzato di fase III che valutava il ruolo della sola chemioterapia adiuvante con 5FU+MMC vs. osservazione in pazienti affetti da neoplasie pancreato-biliari ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza solo nei pazienti affetti da cancro della colecisti; nessuna differenza è stata invece documentata nei CC (25). Un altro

studio retrospettivo su 2325 pazienti affetti da cancro della colecisti (SEER database), documentava una sopravvivenza mediana di 14 mesi nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento RT-CHT adiuvante rispetto ai pazienti avviati alla sola osservazione che presentavano una sopravvivenza mediana di 8 mesi ($p < 0.0001$) (26). Il miglioramento della sopravvivenza è stato ancora più evidente nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi (16 mesi vs. 5 mesi; $p < 0.0001$). Il maggiore beneficio correlato alla radioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza sembrerebbe essere per i tumori in stadio localmente avanzato T3/T4 N0/ N+.

I dati riguardanti il trattamento RT-CHT neoadiuvante nei pazienti con cancro della colecisti sono molto limitati (27).

Il trial di fase III ABC-02 ha randomizzato 410 pazienti affetti da tumori delle vie biliari localmente avanzati o metastatici a ricevere gemcitabina e cisplatino o gemcitabina in monoterapia (28). Dopo una mediana di follow-up di 8.2 mesi è stato osservato un beneficio in termini di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con cancro della colecisti (circa il 30% del campione).

In conclusione, nei tumori della colecisti un trattamento adiuvante sembrerebbe migliorare il controllo locale della malattia in pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (quali G3, R+ ed età inferiore uguale a 50 anni, invasione perineurale e vascolare). Il trattamento chemioterapico o radio-chemioterapico è consigliato anche nel caso di tumori inoperabili localmente avanzati. Studi di fase III sono necessari per stabilire dei trattamenti più efficaci che siano basati sulle evidenze scientifiche.

CCI e CCE. Nei pazienti con CC del tratto biliare la prognosi è considerata sfavorevole e il trattamento combinato radio-chemioterapico andrebbe preso in considerazione al fine di migliorare il controllo locale ed eventualmente la sopravvivenza (2). La positività dei margini chirurgici è considerata il fattore prognostico più importante essendo associata a una sopravvivenza ridotta (29). I pazienti con margini positivi dopo resezione chirurgica (R1) costituiscono circa il 70-75% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con resezione R0 è del 20-78% mentre di quelli con resezione R1-R2 è dello 0-35% (30). L'invasione vascolare, la multifocalità e i linfonodi positivi sono stati considerati come altri fattori prognostici predittivi di sopravvivenza.

Generalmente i pazienti con margini chirurgici e linfonodi negativi vengono avviati all'osservazione o al trattamento radio-chemioterapico con fluoropirimidine. Il trattamento combinato radio-chemioterapico a base di 5FU o chemioterapico adiuvante con fluoropirimidine o gemcitabina è raccomandato dalle linee guida NCCN nei pazienti con margini chirurgici positivi (R1/R2) e/o linfonodi positivi all'esame istologico (**Livello 2A**) (10). Nei pazienti con malattia non operabile o metastatica viene raccomandato

un trattamento radio-chemioterapico combinato o chemioterapico esclusivo con fluoropirimidine o gemcitabina (**Livello 2A**) o gemcitabina + cisplatino (**livello 1**).

Il ruolo della radioterapia adiuvante associata o meno alla chemioterapia rimane ancora controverso per mancanza di studi randomizzati controllati. La maggior parte degli studi clinici presenti in letteratura sono retrospettivi e/o prospettici di fase II, generalmente monoistituzionali e che includono un limitato numero di pazienti con caratteristiche disomogenee. Il trattamento radio-chemioterapico adiuvante è comunque eseguito nella pratica clinica nella maggior parte dei centri del Nord America (71%), dell'Asia (55%) e dell'Europa (29%) (31).

Non esiste un chiaro beneficio della chemioterapia come trattamento adiuvante esclusivo. Gli studi di fase II/III dimostrano un miglioramento della sopravvivenza e del controllo di malattia dopo chemioterapia adiuvante esclusiva solo nei pazienti affetti da cancro della colecisti ma non in pazienti con diagnosi di CC. La radio-chemioterapia adiuvante a base di 5-FU ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza nei primi due anni successivi la chirurgia ma non nel lungo termine (32). Studi retrospettivi dimostrano che il trattamento adiuvante RT-CHT combinato aumenta la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione di malattia in pazienti operati con resezione R1 o linfonodi positivi sia nel caso di CCI che di CCE (33). Recentemente è stata utilizzata anche la capecitabina orale nel trattamento chemioterapico, farmaco che risulta meglio tollerato rispetto alla gemcitabina, caratterizzata da un maggior tasso di tossicità. Uno studio retrospettivo condotto dal SEER su 3839 pazienti con colangiocarcinoma intraepatico ha riportato solo un modesto miglioramento della sopravvivenza in pazienti trattati con chirurgia e radioterapia rispetto ai pazienti trattati con RT esclusiva (11 mesi vs. 7 mesi) (34). Uno studio simile condotto su 4758 pazienti con CCE ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza dopo radioterapia palliativa (35). Altri studi retrospettivi, invece, hanno mostrato risultati contrastanti in cui la radioterapia non migliorava la sopravvivenza ma aumentava in modo significativo la tossicità. Una recente meta-analisi del 2012 non ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a terapia adiuvante rispetto ai pazienti sottoposti a sola osservazione (30). Il trattamento combinato RT-CHT o la sola chemioterapia hanno determinato un maggiore beneficio rispetto alla radioterapia esclusiva ($p < 0.001$ e $p = 0.049$, rispettivamente). È stato altresì documentato un beneficio dopo trattamento adiuvante nel sottogruppo di pazienti con margini chirurgici positivi ($p = 0.002$) e i linfonodi positivi ($p = 0.004$).

La brachiterapia è stata utilizzata nel tentativo di ridurre le tossicità dovute al trattamento con radioterapia a fasci esterni, anche se sono state riportate morbidità importanti con

questa tecnica dovute a fistole biliari in un quarto dei pazienti (36). Inoltre è stato osservato che una dose totale superiore ai 55 Gy grazie all'associazione di EBRT e BRT potrebbe essere associato ad una ridotta sopravvivenza (37). Uno studio prospettico randomizzato condotto su una piccola coorte di pazienti con CC peri-ilare evidenziava un miglioramento della sopravvivenza nel braccio sottoposto a brachiterapia e radioterapia a fasci esterni rispetto al braccio sottoposto a sola osservazione. (Complessivamente studi di fase II o retrospettivi e con evidenza III, sembrerebbero dimostrare che l'aggiunta della BRT migliorerebbe il controllo locale e forse la OS).

I trial di fase III in corso sono due: l'UK NCRI BILCAP e il NCT01313377 che confrontano la chemioterapia adiuvante con capecitabina o GEMOX, rispettivamente vs. osservazione post-chirurgica; i risultati sono attesi nel 2014 (31).

La radioterapia e/o la chemioterapia a base di fluoropirimidine può essere utilizzata come approccio curativo/palliativo nella malattia localmente avanzata in pazienti inoperabili. Ad oggi, il più importante trial di fase III condotto è stato l'ABC-02 con 401 pazienti arruolati affetti da CC inoperabile avanzato o metastatico i quali sono stati randomizzati a ricevere gemcitabina e cisplatino o gemcitabina in monoterapia (28). Le percentuali di risposta ottenuta sono state dal 18% al 26%. Questo studio ha dimostrato un miglioramento dell'OS (11.7 mesi vs. 8.1 mesi, $p < 0.001$) a favore dello schema di trattamento combinato, e anche un miglioramento del PFS e del controllo locale. Anche altri studi riportano un aumento della sopravvivenza media in pazienti inoperabili dopo trattamento chemioterapico con gemcitabina e cisplatino (38). Diversi studi di fase II, condotti su pochi pazienti, mostrano risultati incoraggianti dopo trattamento chemioterapico in termini di down-staging della malattia localmente avanzata e di aumento della sopravvivenza (32). Sono in corso studi che stanno valutando il trattamento combinato con nuovi farmaci chemioterapici.

La radioterapia associata a chemioterapia concomitante è una scelta potenziale nel trattamento dei pazienti con malattia localmente avanzata ma in assenza di metastasi a distanza. I farmaci più comunemente utilizzati sono il 5-FU o la capecitabina. Tali modalità potrebbero controllare i sintomi dovuti al tumore e allungare la sopravvivenza, anche se attualmente esistono pochi studi clinici a riguardo. Recentemente, la radioterapia stereotassica è stata impiegata nel colangiocarcinoma localmente avanzato o nel caso delle recidive locali. Pochi studi con pochi pazienti sono presenti in letteratura (39). Le dosi totali utilizzate variano da 45 a 60 Gy in 3-5 frazioni. Buoni risultati sono stati ottenuti con una sopravvivenza mediana di 11-29 mesi.

Trial clinici di fase III hanno mostrato un beneficio in pazienti con stadi avanzati trattati con chemioterapia palliativa rispetto ai pazienti trattati con sola terapia di supporto.

Diversi farmaci sono stati utilizzati ma sembrerebbe che la chemioterapia combinata con gemcitabina e cisplatino porti un maggior beneficio in termini di palliazione.

In conclusione, il ruolo della radioterapia e/o della chemioterapia nel trattamento dei CCI e CCE non è ancora chiaro in termini di modalità, tempistica, dosaggi. Trial clinici di fase III sono necessari per determinare l'esatto ruolo del trattamento adiuvante o curativo/palliativo in pazienti con CC in stadio avanzato.

Tumori della papilla di Vater. I carcinomi della papilla di Vater sono stati in genere inclusi come sottogruppo in studi randomizzati condotti su tumori del pancreas o delle vie biliari. Non esistono quindi casistiche omogenee e la maggior parte dei dati presenti in letteratura provengono da studi retrospettivi condotti su pochi pazienti con caratteristiche eterogenee. La chirurgia rimane il trattamento di scelta nell'iter terapeutico considerando che circa il 70% dei pazienti sono operabili alla diagnosi (18). Negli stadi localmente avanzati o metastatici è utilizzato un trattamento chemioterapico o combinato RT-CHT (**categoria 2C**). Diversi regimi chemioterapici sono stati testati ma lo schema più efficace sembrerebbe essere la combinazione di gemcitabina con cisplatino (**Livello 1A**). La radioterapia adiuvante in associazione con la chemioterapia ha un impatto incerto in termini di sopravvivenza o di controllo locale (**Livello 2C**) e sembrano aumentare l'efficacia nella categorie a rischio (margini chirurgici positivi o linfonodi positivi), ma in mancanza di trial randomizzati il ruolo della terapia adiuvante rimane tuttora controverso (32).

In tre studi randomizzati i pazienti affetti da neoplasia della papilla di Vater sono stati valutati nell'analisi per sottogruppi: due di questi studi che confrontavano la radioterapia adiuvante associata a chemioterapia concomitante rispetto alla sola osservazione non hanno evidenziato nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza (17, 40); il terzo studio non ha trovato differenze significative di sopravvivenza tra i due regimi chemioterapici adiuvanti utilizzati. Uno studio prospettico di fase III condotto su 92 pazienti con adenocarcinoma dell'ampolla di Vater non evidenziava differenze in termini di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a radioterapia con chemioterapia concomitante rispetto ai pazienti sottoposti alla sola osservazione (40). Studi retrospettivi indicano un miglioramento del controllo locale nei pazienti con neoplasia dell'ampolla di Vater dopo trattamento combinato RT-CHT adiuvante, in particolar modo nelle categorie considerate a rischio (margini chirurgici positivi o linfonodi positivi) (33,41).

Complessivamente è stato osservato un aumento del controllo locale di malattia a 5 anni nei pazienti sottoposti a RT-CHT postoperatoria rispetto ai pazienti sottoposti alla sola chirurgia (65-80% vs. 40-50%). Uno studio randomizzato del 2011 (42) confrontava la chemioterapia adiuvante alla sola osservazione in 428 pazienti con adenocarcinoma

della papilla di Vater. Da questo trial di fase III è emerso che la chemioterapia adiuvante portava ad un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con margini chirurgici negativi (R0).

In conclusione non esistono schemi di trattamento standard di chemioterapia e/o radioterapia nel setting adiuvante. Studi su popolazioni di pazienti più ampie e omogenee sono necessari per meglio definire l'esatto ruolo del trattamento radio-chemioterapico.

Tecnica Radioterapica

La pianificazione del trattamento avviene attraverso l'esecuzione di una TC di centraggio su cui successivamente vengono delineati i volumi da irradiare e gli organi a rischio da proteggere. Il paziente è generalmente sistemato con le braccia sopra la testa in posizione supina attraverso sistemi d'immobilizzazione dedicati (e.g. wing-board).

I volumi di trattamento sono i seguenti: il GTV (gross tumor volume) che è rappresentato dalla malattia macroscopica, visibile alle immagini TC e/o RM; il CTV (clinical target volume) costituisce la malattia subclinica ed è creato con l'espansione del GTV stesso di 2 cm in senso cranio-caudale e di 1.5 cm in tutte le altre direzioni; il PTV (planning target volume) viene creato aggiungendo un margine di 1.5 cm in cranio-caudale e di 1 cm in AP/PA al CTV e tiene conto degli errori di set-up e del movimento degli organi interni. In particolare il CTV si estende lungo le vie di drenaggio linfatico e biliare. Nel caso di neoplasia non resecabile il GTV include il tumore primitivo e i linfonodi clinicamente positivi con diametro minimo di 1 cm alla TC. Per definire meglio il GTV e CTV si possono utilizzare software dedicati in grado di co-registrare la TC di centratura con altre indagini diagnostiche quali TC con mdc, RM, PET.

Nel caso di trattamento radiante adiuvante, il CTV dovrà comprendere il letto chirurgico (includendo anche le clips chirurgiche) e i linfonodi locoregionali in base al distretto interessato dalla neoplasia: 1. colecisti: linfonodi dell'ilo epatico, pancreatico-duodenali, pericoli, del tripode celiaco; 2. vie biliari intraepatiche: linfonodi del dotto biliare comune, dell'arteria epatica, della vena porta, del dotto cistico; 3. vie biliari extraepatiche: linfonodi dell'ilo epatico, del dotto cistico, para-aortici, paracavali, del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore; 4. ampolla di Vater: linfonodi dell'ilo epatico, pancreatico-duodenali, soprapancreatici). Il PTV viene quindi generato espandendo il CTV di 5-10 mm in tutte le direzioni. Le immagini TC/RM pre- e post-chirurgiche andrebbero utilizzate per meglio evidenziare le aree da includere nel campo di trattamento.

La radioterapia è erogata attraverso acceleratori lineari con fotoni ad alta energia (10-15MV) con tecnica conformazionale 3D. La dose totale prescritta è di 45-50 Gy in frazioni da 1.8-2 Gy al giorno per 5 giorni alla settimana. In presenza di malattia macroscopica può essere effettuato un sovradossaggio sul GTV tramite RT a fasci esterni, brachiterapia intraluminale (20-25 Gy) o con la radioterapia intraoperatoria (IORT) durante l'intervento chirurgico. Gli organi a rischio (OAR) circostanti quali fegato, reni, intestino tenue e midollo spinale devono ricevere dosi di RT limitate al fine di ridurre il rischio di tossicità acute e tardive. La tabella 5 descrive i limiti di dose per gli OAR.

Esami pre-trattamento radioterapico.

- ✓ Se RT adiuvante è necessario avere descrizione dell'intervento chirurgico (estensione malattia, tipo chirurgia, estensione linfadenectomia, eventuali residui di malattia, posizionamento clips) e referto anatomopatologico definitivo;
- ✓ Valutazione nutrizionale pre-trattamento;
- ✓ Se chemioterapia pre-trattamento, è opportuno ripetere TC torace-addome-pelvi con mdc.

Tabella 5: limiti di dose, endpoint clinici e percentuale di rischio di sviluppare tossicità per singolo organo a rischio in base al tipo di tecnica radioterapica utilizzata (43)

OAR	Tipo di radio-terapia*	Endpoint	Limiti di dose	Percentuale di rischio (%)	Note
Midollo spinale	3D-CRT 3D-CRT 3D-CRT	Mielopatia Mielopatia Mielopatia	Dmax: 50 Gy Dmax: 60 Gy Dmax: 69 Gy	0.2 6 50	
Fegato	3D-CRT 3D-CRT	RILD RILD	Mean dose <30-32 Mean dose <42	<5 <50	Pazienti in assenza di epatopatia o carcinoma epatocellulare
Fegato	3D-CRT 3D-CRT	RILD RILD	Mean dose <28 Mean dose <36	<5 <50	Pazienti con carcinoma epatocellulare o epatopatia pre-esistente con classe Child-Pugh A
Fegato	SBRT SBRT	RILD RILD	Mean dose <13 Mean dose <18 Mean dose <15 Mean dose <20	<5 <5 <5 <5	3 fx/ tumore primitivo epatico 6 fx/ tumore primitivo epatico 3 fx/ metastasi epatiche 6 fx/ metastasi epatiche
Intestino tenue	3D-CRT	tossicità acuta ≥3	V15<120 cc	<10	Basato sulla delimitazione delle singole anse intestinali

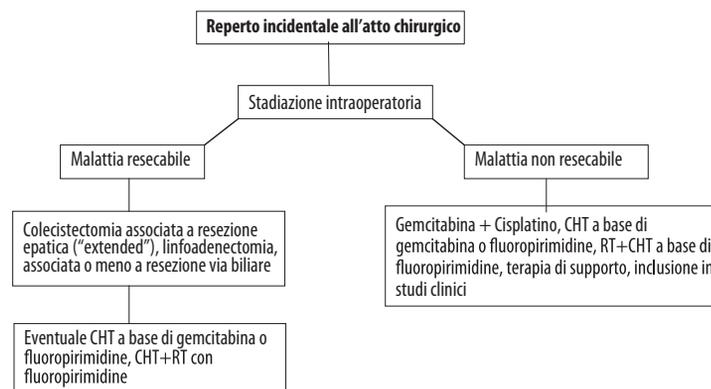
Intestino tenue	3D-CRT	tossicità acuta ≥3	V45<195 cc	<10	Basato sulla delimitazione dell'intera cavità peritoneale
Rene	3D-CRT 3D-CRT 3D-CRT 3D-CRT 3D-CRT	nefropatia clinicamente rilevante	Mean dose <15-18 Mean dose <28 V12<55% V20<32% V23<30% V28<20%	<5 <50 <5 <5 <5 <5	Singolo rene Singolo rene Entrambi i reni Entrambi i reni Entrambi i reni

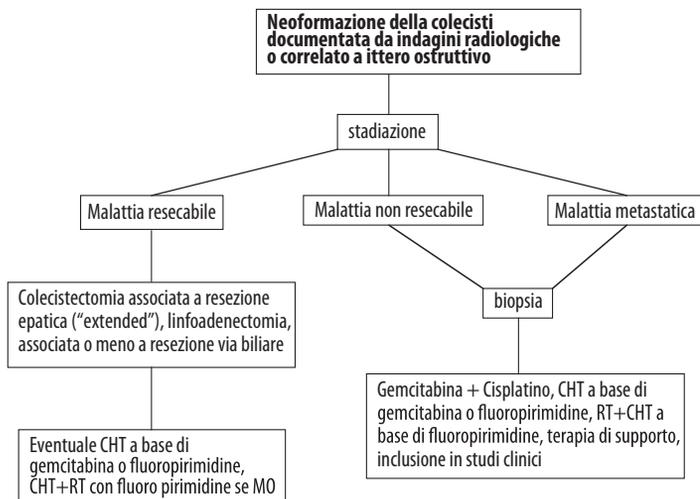
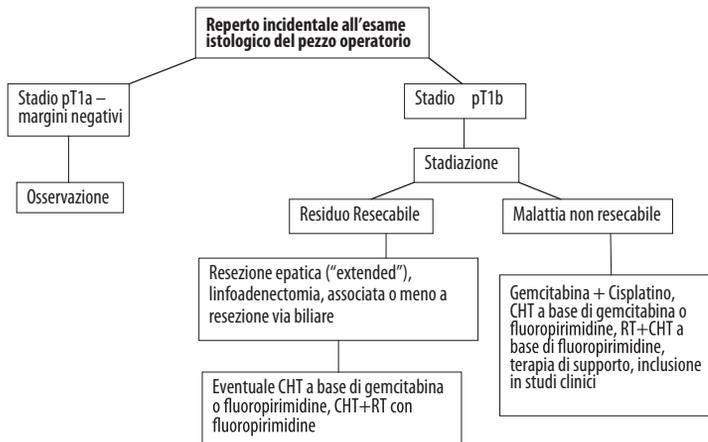
OAR: organo a rischio; RILD: malattia epatica indotta dalle radiazioni; 3D-CRT: radioterapia conformazionale 3D; SBRT radioterapia stereotassica corporea

*3D-CRT: 1.8-2 Gy per frazione giornaliera.

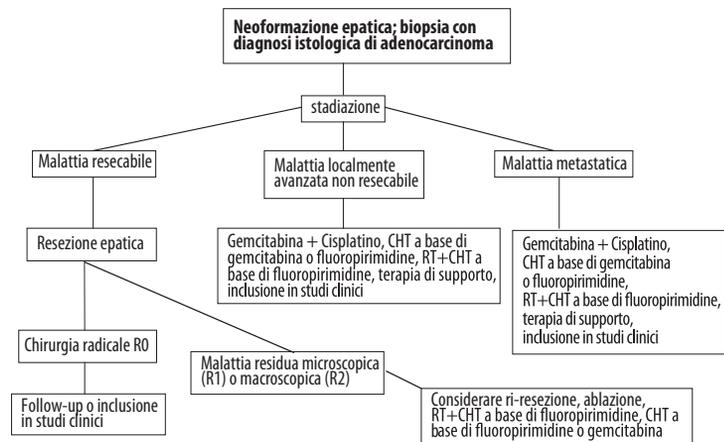
Algoritmo diagnostico-terapeutico ripilogativo (1, 10, 12)

Neoplasia della colecisti

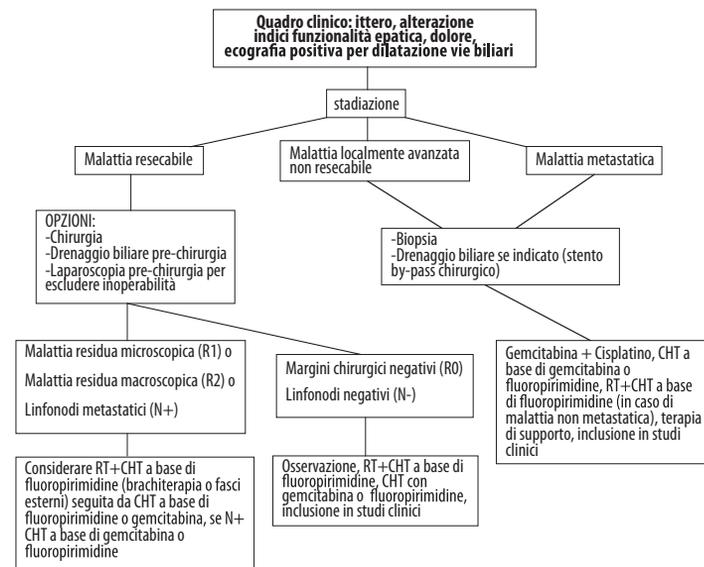




Colangiocarcinoma intraepatico



Colangiocarcinoma extraepatico



Follow-up

Non vi sono evidenze cliniche che il follow-up intensivo dopo un atto terapeutico definitivo possa modificare la sopravvivenza. (**III; D**) (1, 9). Dopo chirurgia radicale può essere consigliato esame clinico e strumentale ogni 6 mesi per i primi due anni (9) (**IV; C**).

Bibliografia

1. Eckel F, Brunner T, Jelic S, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v65–v69, 2010.
2. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009 September 14; 15(34): 4240-4262
3. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-1378
4. Alvaro D, Cannizzaro R, Labianca R, Valvo F, Farinati F. Cholangiocarcinoma: A position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), the Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO), the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO). *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 831–838
5. Cardinale V, Carpino G, Reid L, Gaudio E, Alvaro D. Multiple cells of origin in cholangiocarcinoma underlie biological, epidemiological and clinical heterogeneity *World J Gastrointest Oncol* 2012 May 15; 4(5): 94-102
6. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *SurgGynecol Obstet* 1975; 140: 170-178
7. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Uesaka K. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998; 227: 405-411
8. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011 February 10; 2(2): 94-107
9. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 308-311
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Hepatobiliary Cancers, version 02-2012
11. Nakayama A, Imamura H, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. *Surgery* 1999; 125: 514-521
12. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, I Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, and Miura F. Flowcharts for the management of biliary tract and

- ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2008) 15:7–14
13. SB Edge; DR Byrd; CC Compton. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th Ed. New York; Springer Verlag 2010
 14. Heron DE, Stein DE, Eschelmann DJ, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 422-428
 15. Jan YY, Yeh CN, Yeh TS, Chen TC. Prognostic analysis of surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1779-1784
 16. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Wagman R, Blumgart LH, Fong Y. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98: 1689-1700
 17. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, van Cutsem E, van Dekken H, Klinkenbijn JH, Jeekel J. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007; 246: 734-740
 18. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoie KD, Yeo CJ, Cameron JL. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 1997; 225: 590-599.
 19. Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, Futakawa S, Kakita A, Kawarada H, Matsuno M, Takada T, Takasaki K, Tanimura H, Tashiro S, Yamaoka Y. Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 569-575
 20. Qiao QL, Zhang TP, Guo JC, Zhan HX, Zhao JX, Liu YC, Wan YL, Leng XS, Zhao YP. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1445-1448
 21. Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: Rational extent, technical details, and patient outcomes. *World J Gastroenterol* 2012 June 14; 18(22): 2775-2783.
 22. Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, Kayahara M, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Hirano S, Amano H, and Miura F Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2008) 15:41–54.
 23. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236: 17-27.
 24. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker GV, Fuller CD, Kim JS, Thomas Jr CR. Nomogram for Predicting the Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy for Resected Gallbladder Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(35): 4627-32.
 25. Takada J, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T. Is post-operative useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicentre prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95(8): 1685-1695.
 26. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 2007; 96(1): 8-13.
 27. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Cartes R, Silva J, Yañez E, Araya JC, Villaseca M, Quijada I, Vittini C. Preoperative chemoradiotherapy in the treatment of gallbladder cancer. *Am Surg* 1999; 65(3): 241-246.
 28. Valle WJ, Wasan H, Palmer DH, et al; ABC-02 Trials Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med* 2010; 362(14): 1273-1281.
 29. Inoue K, Macuuchi m, Takayama T, Torzilli G, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Konishi M, Kinoshita T, Miyagawa S, Kawasaki S. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 2000; 127: 498-505.
 30. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1934-1940.
 31. Skipworth JRA, Olde Damink SWM, Imber C, et al. Review article: surgical, neo-adjuvant and adjuvant management strategies in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(9): 1063-1078.
 32. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma; an update. *Gut* 2012. article in press.
 33. Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 4414-419.
 34. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with

- improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5):1495-1501.
35. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1191-1198.
 36. González González D, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, Koedooder C. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 215-220.
 37. Gerhards MF, van Gulik TM, González González D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27: 173-179.
 38. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103(4): 496-474.
 39. Barney BM, Kenneth R Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 7:67.
 40. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999, 230(6):776-82.
 41. Cereda S, Belli C, Reni M. Adjuvant treatment in biliary tract cancer: to treat or not to treat? *World J Gastroenterol* 2012;18(21): 2591-2596.
 42. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Dervenis C, Smith D, Glimelius B, Charnley RM, Lacaine F, Scarfe AG, Middleton MR, Anthony A, Ghaneh P, Halloran CM, Lerch MM, Oláh A, Rawcliffe CL, Verbeke CS, Campbell F, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308(2):147-56.
 43. Marks LB, Yorke ED, Jackson , et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10–S19.

capitolo 5

RETTO

Retto

M.L. Friso (Padova); C. Capirci (Rovigo); L. Turri (Novara); M.A. Gambacorta (Roma); A. Ciabattoni (Roma); D. Musio (Roma); G. Arcangeli (Latina)

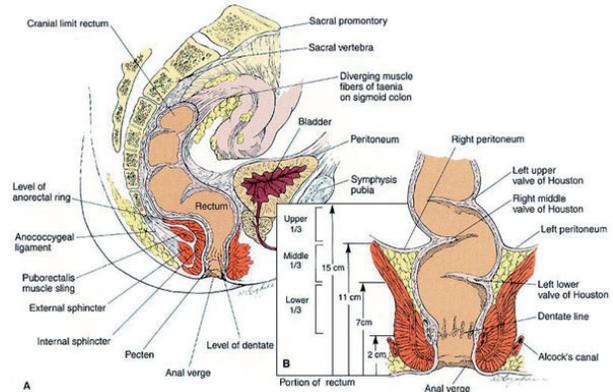
INTRODUZIONE

Il carcinoma colo-rettale è una neoplasia comune nei paesi occidentali. E' il terzo più frequente in entrambi i sessi in Europa, dove si stima che ogni anno vengano diagnosticati circa 300.000 nuovi casi.

Il 30% di questi ha origine nel retto. E' più frequente nel sesso maschile. L'incidenza e la mortalità aumentano con l'aumentare dell'età. La sopravvivenza a 5 anni in Europa è del 54% ed è correlata allo stadio di malattia al momento della diagnosi (1).

In relazione alla sede di insorgenza si distinguono tumori del retto alto, medio e basso. Il retto alto inizia ad una distanza dal margine anale superiore a 11-12 cm e si estende per 3-4 cm (questa misurazione può variare in base alla metodica utilizzata) fino alla giunzione con il sigma. Questa parte è rivestita da peritoneo e le neoplasie insorte in questa sede hanno un comportamento biologico simile a quelle insorte nel colon e come tali possono essere usualmente trattate.

Il retto medio è situato tra gli 11 e i 7 cm, mentre il retto basso ad una distanza inferiore ai 7 cm dal margine anale. Il limite distale è rappresentato dalla linea pettinea (o linea dentata) che definisce l'inizio del canale anale.



Il retto medio e basso o retto extraperitoneale è avvolto dal mesoretto che è il tessuto linfovascolare, adiposo e nervoso che lo circonda. Esso è delimitato dalla sua fascia viscerale, che origina dal promontorio sacrale e termina a livello della fascia che ricopre i muscoli elevatori dell'ano. Il drenaggio linfatico è satellite delle arterie e avviene principalmente in tre direzioni: a) il primo livello è localizzato nel mesoretto e drena in senso craniale verso i linfonodi mesenterici inferiori; b) lateralmente nei linfonodi iliaci interni e, con minore incidenza, c) caudalmente nei linfonodi iliaci esterni e negli inguinali.

La stadiazione clinica e patologica considerata di riferimento è quella aggiornata di recente dall'AJCC secondo la classificazione TNM 7a edizione del 2010 (2), anche se spesso si utilizza ancora la stadiazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller.

Classificazione TNM-UICC 2009

TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	tumore che invade direttamente altri organi o strutture
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	metastasi in 1 linfonodo
N1b	metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali

N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	metastasi in più di un organo o nel peritoneo

Suddivisione in stadi

Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
	T2N0M0
Stadio IIa	T3N0M0
Stadio IIb	T4aN0M0
Stadio IIc	T4bN0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b

Note

cTNM: classificazione clinica.

pTNM: classificazione patologica.

Prefisso "y": tumori rettali classificati dopo trattamento neoadiuvante.

Prefisso "r": tumori rettali recidivati dopo un intervallo libero da malattia.

Definizione del TRG (Tumor Regression Grade)

Esistono 2 classificazioni speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce

Grado (sec. Mandard)

1. non cellule tumorali residue
2. occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
3. marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
4. abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
5. non regressione tumorale

Grado (sec. Dworack)

TRG 0: assenza di regressione

TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa

TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua

TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale

TRG 4: Regressione completa

Diagnosi e Stadiazione

Le metodiche di indagine raccomandate sono le seguenti:

1. Esplorazione digitale per definire i rapporti della neoplasia con gli sfinteri;
2. Rettoscopia con rettoscopio rigido per definire la sede (retto alto, medio o basso), l'estensione longitudinale e le caratteristiche del tumore (vegetante, infiltrante, stenosante, sanguinante etc.);
3. Biopsia per definire l'istologia;
4. Pancoloscopia per escludere neoplasie coliche sincrone;
5. Esami biochimici generali e CEA;
6. Ecoendoscopia trans rettale (EUS) per valutare la profondità di invasione. Ha un'accuratezza del 90 % sulla definizione di T. Permette di differenziare i T1 rispetto ai T2 e nei T1, in base alla profondità di invasione, il rischio di coinvolgimento linfonodale. La valutazione di N è meno accurata (73-83%). Il mesoretto e il peritoneo e quindi il margine circonfenziale (CRM) non può essere definito dall'EUS. Non può essere utilizzato nelle forme stenosanti;

7. TC torace e addome è utile per la definizione del parametro M. E' meno accurata per la definizione di T ed N;
8. RM pelvi è lo studio di scelta per la definizione di T ed N (24). Essa è di particolare utilità nella programmazione della radioterapia in quanto definisce con accuratezza la sede della neoplasia, l'estensione in senso longitudinale, la sua distanza e i rapporti con l'apparato sfinteriale, l'eventuale coinvolgimento della fascia mesoretale, i rapporti con gli organi vicini e l'eventuale piano di clivaggio, la sede, il numero, la dimensione e le caratteristiche dei linfonodi sospetti. Lo studio Mercury (23) definisce una elevata accuratezza nella definizione di T (94%) e di N (85%) e del CRM (92%);
9. PET-CT può essere utilizzata per la definizione di neoplasie sincrone occulte o di M. Può essere utilizzata nella pianificazione della radioterapia e nella valutazione precoce di risposta al trattamento preoperatorio.

OPZIONI TERAPEUTICHE

1. RADIO(CHEMIO)TERAPIA PREOPERATORIA

Obiettivi

- riduzione della percentuale di recidive locali;
- riduzione del volume tumorale (downsizing);
- aumento del tasso di reseccabilità di neoplasie inizialmente voluminose, fisse o parzialmente fisse o localizzate molto vicino alla fascia mesoretale.

Nei tumori del retto basso l'obiettivo è la preservazione sfinterica: poiché la radiochemioterapia preoperatoria è in grado di determinare downstaging della neoplasia rettale che può consentire la riduzione degli interventi di resezione addominoperineale, evitando una stomia definitiva, il suo impiego deve essere considerato in tutti i pazienti con lesioni del retto basso non candidabili ad escissione locale;

NB: tutti i casi di tumori candidati a resezione addominoperineale devono quindi essere sempre valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione sfinterica (**IA**)

Esistono due modalità di trattamento radiante preoperatorio:

Radioterapia concomitante alla chemioterapia (CRT long-course):

- *Ciclo lungo (long-course) di radioterapia:* dose di 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die (**II A**) (boost non mandatorio fino a 55.4 Gy) (**II C**) (brachiterapia o IORT sono modalità di boost locale, ma ancora sperimentali (**III C**) con *Chemioterapia concomitante con fluoropirimidine (I A)* (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/mq/bid per os per tutta la durata della RT).

La IORT appare indicata in tutte le situazioni che possono essere a rischio di recidiva locale. Nella maggior parte delle esperienze riportate in letteratura essa viene utilizzata in combinazione multimodale con l'irradiazione preoperatoria (con o senza CT concomitante) e la resezione chirurgica, in tutti i casi di residuo, margini di resezione positivi, o aderenza/infiltrazione delle strutture limitrofe (38,45-49). Le dosi tipicamente riportate variano da 10 a 20 Gy in base al tipo di resezione (R0, R1 o R2).

I tassi attuariali di controllo locale e di sopravvivenza malattia-specifica dopo IORT sono dipendenti dal tipo di resezione chirurgica.

Ad oggi non esistono livelli di evidenza definiti e chiari per indicare tale trattamento nella terapia routinaria del cancro del retto localmente avanzato o nelle recidive, anche se le serie più recenti ne riconoscono il ruolo per il miglioramento del controllo locale (21, 22).

Farmaci in Associazione

Ruolo della Capecitabina versus i.c. di 5FU: in due studi (11,14) i due farmaci sono considerati equivalenti (provata non inferiorità della capecitabina verso il 5FU). La capecitabina viene considerata una alternativa al 5FU in quanto non necessita del posizionamento di un accesso venoso centrale (**I B**).

NB: la dose ottimale di capecitabina non è conosciuta.

Associazione con altri farmaci chemioterapici: (5FU/oxaliplatino, capecitabina/oxaliplatino, Irinotecan) (12-15): i dati di studi randomizzati fino ad ora disponibili, non hanno dimostrato vantaggi effettivi in termini di risposte patologiche complete evidenziando invece un aumento di tossicità; allo stato attuale l'aggiunta di altri farmaci nel trattamento concomitante preoperatorio rimane sperimentale e non dovrebbe essere usato di routine.

Associazione con farmaci target (Bevacizumab, Cetuximab): sono in fase di studio, si sconsiglia l'utilizzo fuori da trial clinici (53).

TIMING CON LA CHIRURGIA: tra il termine del trattamento neoadiuvante

radiochemioterapico e il successivo intervento chirurgico devono intercorrere non meno di 6 settimane e non più di 8-10 settimane (**III B**) (17,52,53).

INDICAZIONI:

- **cT2N0 retto basso**, con la finalità di una preservazione sfinterica o in caso di rifiuto di un intervento chirurgico con stomia permanente: RCT long course e dopo 6-8 settimane eventuale resezione locale (**III B**);

- **cT3 (MRF-/+)** **N0 retto basso**, **cT3-4 N0-2 M0 (I A)** (4,8,13,35) (vedi algoritmi).

Radioterapia esclusiva

- *ciclo breve (short course)* di 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die seguita da chirurgia entro 3-4 gg dal termine della radioterapia (**II A**).

INDICAZIONI:

- **cT3 se sono presenti controindicazioni assolute alla associazione con chemioterapia** tipo cardiopatia grave, età avanzata, allergie farmacologiche, etc.

- **cT3 (MRF-) N0 M0 retto medio-alto (vedi algoritmi)**

Questa modalità di trattamento non ottiene downsizing del tumore, per cui non va utilizzata se si vuole ottenere una preservazione sfinterica o se il tumore ha interessato o è vicino alla fascia mesorettale (≤ 1 mm).

Recenti studi, alcuni ancora in corso, hanno dimostrato che si può ottenere downsizing se si ritarda la chirurgia fino a 6-8 settimane (36,37,7).

Vantaggi del ciclo short (in quei tumori in cui non è richiesto un downsizing e che sono MRF-):

- il ciclo di RT short sembra essere equivalente alla CRT in termini di recidive locali;
- è caratterizzato da tempi totali di trattamento più contratti;
- ha minor tossicità acuta e costi minori.

2. RADIO(CHEMIO)TERAPIA POSTOPERATORIA

OBIETTIVI

Nei pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria, con fattori di rischio di recidiva locale:

- Stadi II e III (estensione del tumore a pieno spessore e oltre la parete del viscere e/o in presenza di linfonodi positivi) (**I A**);
- pazienti che non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto;

- margini circonfenziali coinvolti (CRM+) o con infiltrazione tumorale a 1 mm o meno dal margine circonfenziale;
- G3;
- perforazione nell'area tumorale;
- manovre durante l'atto chirurgico;
- inadeguata radicalità chirurgica;
- asportazione di un numero non corretto di linfonodi (<12).

MODALITA'

Ciclo lungo (long-course) di radioterapia: dose di 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die con Chemioterapia concomitante con fluoropirimidine (I A) a bolo o in infusione continua (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/mq/bid per os per tutta la durata della Radioterapia).

La Radioterapia postoperatoria come singola modalità di trattamento adiuvante senza Chemioterapia concomitante è obsoleta.

INDICAZIONI

-pT3 (CRM+) N0-2 M0, pT4N0-2 M0 (I A) (39-42) (vedi algoritmi).

Nei casi pT3 (CRM-) N0 del retto alto con TME completa, R0, numero di linfonodi asportati adeguato, G1-G2, assenza di invasione linfovascolare: il trattamento adiuvante potrebbe essere omesso (53).

Radioterapia postoperatoria dopo sola escissione locale (vedi algoritmi):

-pT1N0 o pT2N0 con alto rischio di recidiva (interessamento dei margini, G3, sm3 inteso come infiltrazione profonda nella sottomucosa, invasione linfovascolare o perineurale): in caso di rifiuto del paziente ad eseguire una radicalizzazione chirurgica con TME (II,A) o in presenza di controindicazioni cliniche all'intervento chirurgico, valutare indicazione a Radioterapia (+/- associata a Chemioterapia); la sola Chemioterapia adiuvante non è indicata (32,29,30,33) **(III,B)**.

Rispetto alla Radioterapia (Chemioterapia) preoperatoria:

Svantaggi: aumento tossicità in base alla maggiore quantità di anse intestinali nel

volume di trattamento RT o necessità di irradiare la cicatrice perineale dopo APR (Miles) e/o presenza di cellule tumorali più radioresistenti per aree iposiche postchirurgiche. Rispetto al trattamento preoperatorio CRT *long-course* si registra una maggiore tossicità acuta e tardiva

Vantaggio: migliore selezione dei pazienti in base allo stadio patologico

E' stato dimostrato che CRT long-course preoperatoria seguita da Chemioterapia adiuvante versus con CRT postoperatoria adiuvante:

riduce il tasso di recidive locali;

ha un minor tossicità acuta e tardiva;

nel retto basso consente un più elevato tasso di preservazione sfinterica per la sua capacità di ottenere un downsizing.

Tuttavia la percentuale di riprese a distanza e la OS sono simili per entrambi gli approcci **(I,A)** (4,14,44).

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

INDICAZIONI

La chemioterapia adiuvante a base di fluorofolati è indicata negli stadi II e III in associazione alla radioterapia in tutti i pazienti non sottoposti a trattamento neoadiuvante **(I A)** (43).

La chemioterapia postoperatoria dopo trattamento neoadiuvante non ha un ruolo sicuro anche se i dati dello studio di confronto di CRT pre e postoperatoria sembrano essere favorevoli.

Il trattamento chemioterapico andrebbe somministrato per un totale di 6 mesi. Pertanto, se un paziente è già stato sottoposto ad un trattamento preoperatorio radio-chemioterapico, sussiste l'indicazione alla sola Chemioterapia adiuvante per 4 mesi **(I,A)**. Farmaci: 5FU/LV **(I,A)** (11,14,44) o Capecitabina **(I,B)** (11,14) eventualmente associato ad Oxaliplatino.

Timing del trattamento postoperatorio radio-chemioterapico: l'ottimale sequenza tra Radioterapia e chemioterapia non è conosciuta. La maggior parte degli studi dimostra la fattibilità della tecnica "sandwich" in cui 1 o 2 cicli di chemioterapia sono seguiti dal trattamento combinato integrato di RT e CT e successiva CT (39).

In molti centri la somministrazione di 5FU in i.c è ancora preferita alla somministrazione orale di Capecitabina in quanto non è ancora stata dimostrata la sua equivalenza a lungo termine.

3. RADIOTERAPIA PALLIATIVA

La radioterapia palliativa è una terapia utilizzabile nei pazienti inoperabili e negli stadi M1b (malattia macrometastatica).

Obbiettivi

- riduzione del dolore loco-regionale (da compressione e/o infiltrazione)/riduzione del Sanguinamento. Si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 4 Gy/die in 5-6 frazioni;
 - riduzione della massa neoplastica : 45 Gy (1.8 Gy/die in 25 sedute) +/- Chemioterapia. E' sempre opportuna una rivalutazione della risposta entro 3 settimane dal termine della Radioterapia perchè in taluni casi la RP è tale da rendere possibile o una resezione chirurgica nel paziente senza metastasi (vedi Radioterapia preoperatoria), oppure la prosecuzione della Radioterapia con un sovradosaggio (boost di 10-20 Gy).
 - trattamento delle metastasi sintomatiche (osse, polmonari, encefaliche) ove si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20 Gy (4 Gy/die) o mediante monofrazione antalgica di 8 Gy (I,A).
- Da valutare sempre la possibilità di Radioterapia stereotassica nel caso di metastasi cerebrali/polmonari (II,A) in alternativa alla chirurgia (III,A).

TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA PELVICA M0 (vedi algoritmi)

Opzioni terapeutiche

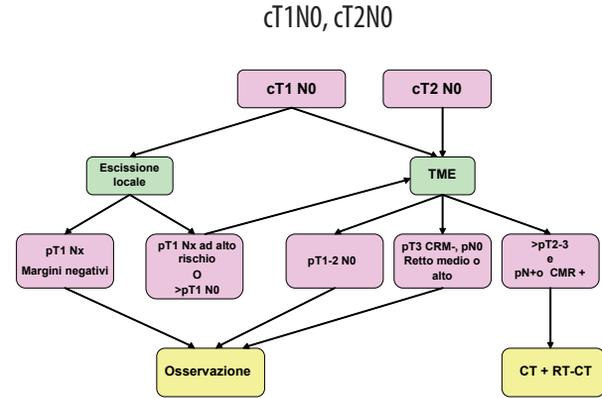
Paziente non pretrattato con pregressa Radioterapia pelvica

- **Se operabile:** chemioradioterapia pre-operatoria CRT long-course seguita da chirurgia (IIA) +/- IORT dopo 6-8 settimane, seguita da Chemioterapia adiuvante (19);
- **Se non operabile:** si cerca di ottenere una reseccabilità della lesione con lo schema sopra indicato.

Pz già pretrattato con pregressa Radioterapia pelvica:

- **Se reseccabile:** Chirurgia seguita da Chemioterapia adiuvante, oppure valutare la possibilità di un ritrattamento con RT-CT seguito da Chirurgia;
- **Se non reseccabile:** valutare un ritrattamento ai fini di ottenere una reseccabilità in base al tempo intercorso dalla precedente irradiazione e associare possibilmente una chemioterapia radiosensibilizzante.

STRATEGIE TERAPEUTICHE E ALGORITMI (52)



cT1N0 basso rischio

Opzioni:

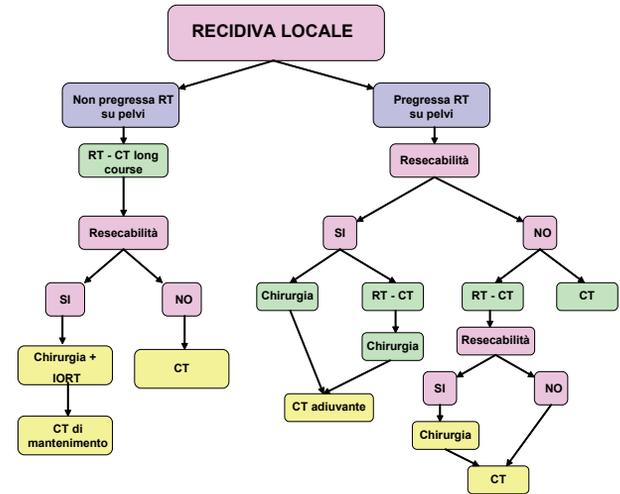
- Sola escissione locale (E.L.): Resezione transanale o TEM (microchirurgia transanale microscopica) (III,B) (25-31);
 - Alternativa alla chirurgia locale: Radioterapia da contatto (Tecnica di Papillon) o Brachiterapia (esperienze limitate a centri specialistici (III,C) (20).
- I tumori T1 sono considerati a basso rischio di recidiva (rischio di metastasi linfonodali circa il 2%) se:
- T<3 cm;
 - localizzazione entro 8 cm dalla rima anale;
 - con morfologia non piatta o ulcerata;
 - G1-G2;
 - istologia non mucinosa;
 - Ca in situ o T1sm1 o sm2 (infiltrazione confinata alla sottomucosa);
 - Assenza di infiltrazione linfatica o vascolare;
 - Escissione completa R0 (report anatomo-patologico);
 - T con distanza dal margine anale tale da consentire escissione transanale tecnicamente fattibile
 - Asportazione fino al grasso perirettale;

- margine circonfrenziale di escissione chirurgica negativo.
 I tumori T1 si considerano ad alto rischio quando presentano almeno un fattore sfavorevole (G3, infiltrazione linfovascolare, escissione non completa, sm3 ecc).

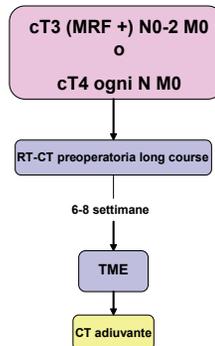
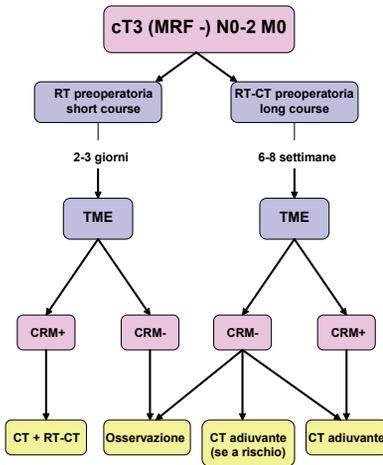
cT1N0 alto rischio e T2N0 retto medio-alto

Opzioni:

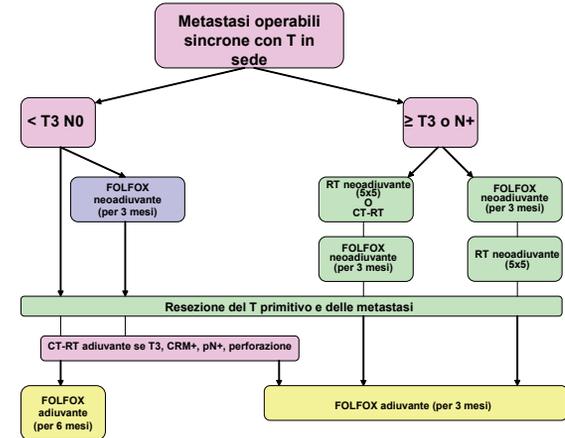
- Chirurgia esclusiva TME (II,A) (28,29,30,32,33)
 Nel cT2 N0 retto basso, con la finalità di una preservazione sfinterica, o in caso di rifiuto di un intervento chirurgico con stomia permanente: CRT long-course e, dopo 6-8 settimane, eventuale resezione locale (III,B).



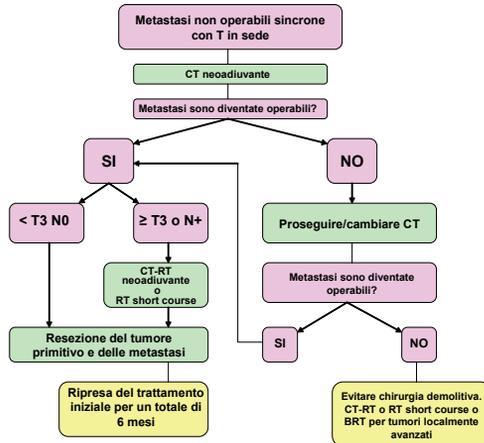
cT3(MRF +/-)-cT4 N0-2 M0



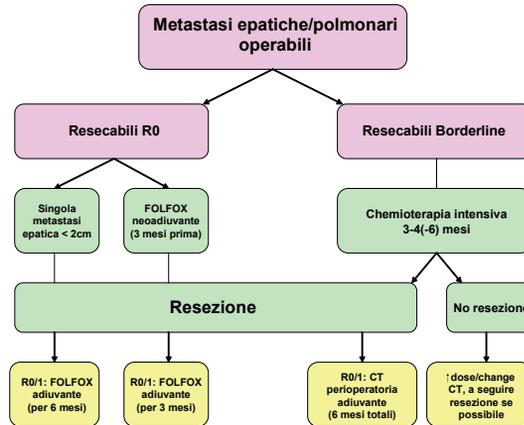
cM1 sincrone resecabili



cM1 sincrone non resecabili



cM1 non sincrone resecabili (52)



NOTE DI TECNICA

1) Prescrizione della dose

- **Radioterapia preoperatoria**

Short - course 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy /die;
Long - course 45-50.4 Gy in 25-28 frazioni di 1.8 Gy.

- **Radioterapia post-operatoria**

Rischio standard: 45-50.4 Gy in 25-28 frazioni di 1.8 Gy;
Rischio elevato per R1: sovradosaggio con volume ridotto 10-15 Gy.

2) Set up:

Si raccomanda:

- Posizione prona o in procubito del paziente;
- Posizione supina nei casi in cui la posizione prona può risultare poco riproducibile;
- Vescica distesa (47);
- Utilizzazione di un sistema di immobilizzazione personalizzato che contribuisca alla riduzione dell'errore nel set-up del paziente;
- Utilizzazione di sistemi atti alla dislocazione dell'intestino tenue (es. Belly Board)(47).

3) Individuazione dei volumi di interesse

L'individuazione dei volumi di interesse viene effettuata con la TC. Il paziente viene sottoposto ad una TC senza o con mezzo di contrasto, nella posizione del trattamento per l'acquisizione dei dati anatomici relativi alla regione da trattare, fondamentale per la definizione precisa dei volumi di irradiazione (GrossTumor Volume GTV, ClinicalTumor Volume CTV, Planning Tumor Volume PTV e degli Organi a rischio OAR) secondo ICRU 62 (48).

Definizione dei volumi radioterapici:

GTV Il GTV T e GTVN sono definiti sulle scansioni TC con l'ausilio delle immagini

diagnostiche acquisite nella fase di stadiazione.

CTV Il CTV è rappresentato dall'intero volume pelvico. Il CTV va modulato in accordo allo stadio ed alla sede del T come segue:

- 1) i linfonodi mesoretali, iliaci interni e presacrali vanno sempre inclusi;
- 2) i linfonodi otturatori vanno inclusi nei tumori al di sotto della riflessione peritoneale;
- 3) i linfonodi iliaci esterni devono essere inclusi in caso di infiltrazione da parte del T degli organi pelvici anteriori (cT4);

- 4) i linfonodi inguinali possono essere inclusi in caso di infiltrazione del canale anale al di sotto della linea dentata e/o in casi di infiltrazione del terzo inferiore della vagina;
- 5) il canale anale è da escludere per quanto possibile se il T è nel retto medio alto; se il T arriva alla giunzione ano-rettale 1 cm di canale anale può essere incluso; se il T infiltra il canale anale e/o lo sfintere ed è prevista una resezione addomino-perineale il complesso sfinterico deve essere incluso con un margine di circa 0.5 cm nelle fosse ischioirettali;
- 7) le fosse ischioirettali queste devono essere incluse se infiltrate dal tumore(49-51).

Nel trattamento post-chirurgico con resezione addomino-perineale sec. Miles deve essere compreso anche il perineo.

Quando è previsto un boost il CTV comprende il mesoretto corrispondente al GTV-T e GTV-N mesoretale con l'aggiunta di un margine craniocaudale di 1.5 cm; nel caso di T e/o N extramesoretali, essi vanno compresi nel CTV con un margine GTV-CTV di 1 cm (50).

L'inclusione dei volumi nel CTV è riassunta nella tabella 1.

	PS	M	IIN	ON	EIN	IN	SC	IRF
cT3 alto (sopra la PR)	+	+	+					
cT3 mid-low (sotto la PR)	+	+	+	+				
Ogni cTcon massivo IIN +	+	+	+	+	+	+	+	+
					(se cT4 per organi anteriori)	(se cT4 per canale anale, SC, 1/3inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
Ogni cTcon massivo ON+	+	+	+	+	+	+	+	+
						(se cT4 per canale anale, SC, 1/3inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
cT4 per organi anteriori	+	+	+	+	+	+	+	+
						(se cT4 per 1/3inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
cT4 per canale anale, sfintere, terzo inf vagina	+	+	+	+	+	+	+	+
								(se infiltrate)

Tab 1: definizione del CTV nei tumori del retto in base allo stadio ed alla sede del tumore. Mod. da Gambacorta et al (51)

PS: spazio presacrale; **M:** mesoretto; **IIN:** linfonodi iliaci interni; **ON:** linfonodi otturatori; **EIN:** linfonodi iliaci esterni; **IN:** linfonodi inguinali; **SC:** complesso sfinteriale; **IRF:** fosse ischioirettali; **PR:** riflessione peritoneale; **APR:** resezione addomino-perineale.

PTV CTV + margine per compensare l'errore del set-up ed il movimento d'organo. Il margine dovrebbe essere calcolato in ogni Centro in base alla misurazione degli errori sistematici e random legati al set-up ed all'organ motion. Se ciò non è possibile deve almeno essere calcolato 1 cm di margine CTV-PTV.

OAR In base ai criteri ICRU 62 sono definiti OAR l'intestino tenue (classe I), i genitali e le teste femorali (classe II) le vie urinarie e la cute (classe III) (48).

4) Planning radioterapico

La tecnica attualmente considerata standard è quella 3D conformazionale multiportale isocentrica a 3 campi (1 posteriore e 2 laterali) o a 4 campi (tecnica box: 2 campi latero-laterali e 2 campi AP-PA con eventuali modificatori del fascio).

I fasci devono essere sagomati con collimatori multi lamellari (MLC). E' necessaria la registrazione della dose al PTV e agli OARs con calcolo dell'istogramma dose-volume (DVH). In casi selezionati è consigliata la tecnica IMRT (radioterapia ad intensità modulata di dose), specie se è prevedibile una non ottimale distribuzione di dose a danno di tessuti sani limitrofi.

Reporting:

PTV

Il Planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e quindi la dose massima e minima al PTV secondo le normative ICRU 62. La variazione di dose assorbita all'interno del PTV dovrebbe essere contenuta tra +/- 5%.

Organi a rischio

Il Planning deve riportare la dose assorbita agli organi a rischio.

I "dose constraints":

Organo	Constraints	Endpoint	Rischio
Intestino tenue Singole anse Intera cavità peritoneale	V15 < 120 cc V45 < 195 cc	Tossicità acuta \geq G3	<10%
Vescica	D max < 65 Gy V65 < 50% V70 < 35% V75 < 25% V80 < 15%	Tossicità tardiva \geq G3	<6%
Teste femori (7)	V52 < 10% (70% della dose totale)	Osteonecrosi	<1%
Ano (8)	\leq 30 GySAI \leq 10 GySAE \leq 50 GyPM \leq 40 GyEA	Urgenza	
Bulbopenieno (9)	D70 < 40Gy	Disfunzione erettile	<1%
Vagina (9)	Evitare 1/3 inferiore	Secchezza Dispareunia	

5) La delivery

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore Lineare (LINAC) con fascio di fotoni con potenziale nominale di accelerazione uguale o superiore a 6 MV.

Controlli di qualità

Durante il trattamento devono essere programmati dei controlli per valutare le variazioni di set-up e, se possibile, di organ motion al fine di ridurre l'errore random e sistematico. Gli errori di set-up vanno controllati con immagini portali seriali durante il trattamento la cui frequenza è Centro dipendente.

Quando possibile è anche consigliato il controllo dell'organ motion mediante cone-beam a kilovoltaggio o a megavoltaggio.

La cadenza dei controlli non è codificata. Nei trattamenti short-course è consigliato il controllo quotidiano con di immagini portali, mentre nei trattamenti *long-course* il controllo quotidiano è consigliato nei primi 5 giorni e poi settimanalmente al fine di individuare e minimizzare l'errore sistematico e random (21).

Monitoraggio dei risultati e degli effetti collaterali acuti

Durante il trattamento è consigliabile una visita clinica e un controllo ematochimico settimanale. Al termine del trattamento neoadiuvante eseguito con chemio-radioterapia *long-course* si raccomanda una valutazione della tossicità alla 3°-4° settimana. Il periodo ottimale per la valutazione della risposta al trattamento è non prima delle 6 settimane.

FOLLOW-UP

Il follow-up ha i seguenti obiettivi:

Diagnosi di recidive locali e/o a distanza;

Diagnosi di neoplasie metacrone;

Controllo della tossicità cronica e della qualità di vita dei pazienti.

Programma di Follow-up attivo (53)

	1 - 3	4 - 5	Dal 5 anno
Anamnesi + Esame Obiettivo	Trimestrale	Semestrale	Annuale
CEA	Trimestrale	Semestrale	Annuale
TC torace-addome senza e con mdc	Annuale	*	*
Colonscopia	La prima va eseguita a 6-12 mesi Se neg. dopo 3 anni e dopo ulteriori 5 anni Se pos. annuale		
Rettoscopia	Semestrale	semestrale	*
Rx torace, Ecogr. Addome, RM e PET-TC	*	*	*

* su indicazione clinica

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592
2. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition)2010
3. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50
4. Sauer R, Becker H, Hoyerberger W For the German Rectal Cancer Study Group et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
5. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH, et al. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; 69: 613-616
6. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. The Dutch colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
7. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR 07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811-820
8. Bosset JF, Collette L, Calais G EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123
9. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 92 J *Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625
10. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223
11. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al . Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU) – based (neo)-adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Safety results of a randomized , phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 155
12. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al Primary tumor response to preoperative

- chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773-2780
13. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 – prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-1644
 14. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl; abstract 3503)
 15. Rodel C, Becker H, Fietkau R et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: first results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl; abstract LBA 3505)
 16. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European rectal cancer consensus conference (EURECA – CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 148-163
 17. Valentini V, Coco C, Picciocchi A et al: Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 664-674
 18. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al: Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99-107
 19. Calvo FA : What is the contribution of IORT in tailoring local therapy in primary or recurrent rectal cancer? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 155-161
 20. Gérard JP, Vuong T, Hannoun-Lévi JM et al: What is the contribution of brachytherapy in tailoring local therapy? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 163-169
 21. M. Kusters, V. Valentini, F. A. Calvo et al.: Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Annals of Oncology* 2010; 21:1279-1284
 22. Kusters M, Holman FA, Martijn H et al.: Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol.* 2009; 92(2):221-5
 23. Mercury Study Group : Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the Mercury study. *Radiology* 2007; 243: 132-139
 24. Brown G, Radcliffe RG, Newcombe N et al: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90: 355-364
 25. Nascimbeni R, Bugart LJ, Nivatvongs S et al. Risk of lymphnode metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (2): 200-6
 26. Nash GM, Welser MR, Guillem JG et al. Long term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis colon Rectum* 2009;52:577-82
 27. Palma P, Freudenberg S, Samuel S et al. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis* 2004; 6(5):350-5
 28. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48:328-342
 29. Benson R, Wong CS, Cummings BJ et al. Local excision and postoperative radiotherapy for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1309-16
 30. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R et al. Oncological outcome after local excision of rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11):3101-8
 31. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curation for T1 rectal cancer Justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009; 48: 343-353
 32. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20):3186-95
 33. Paty PB, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236(4): 522
 34. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386

35. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650
36. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312
37. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693-701
38. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687-3694
39. Kim TW, Lee JH, Ahn JH et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10 year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1025-1031
40. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507
41. Tveit KM, Guldvogli, Hagen S et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84:1130-1135
42. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715
43. Quasar Collaborative Group. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007;370:2020-2029
44. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:564-572
45. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (4):1129-1139
46. Prajnan D, Delclos ME, Skibber JM et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1): 60-65
47. Kim TH, Chie EK, Kim DY et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 6(3): 769-775
48. ICRU (international Commission on Radiation Units and Measurements) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1990
49. Roels S, Duthog W, Haustermans K et al: Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1129-1142
50. Myerson RJ, Garofalo MC, Naqa IE et al: Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a RTOG consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 3: 824-8
51. Gambacorta MA, Valentini V: Should we tailor the delineation of pelvic structures according to tumor presentation? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 117-127
52. Valentini V, Schmoll HJ., van de Velde CJH. : What is the ongoing recommendation in the management of rectal cancer. In Valentini V. et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 9-18
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines version 02-2012

capitolo 6

ANO

CANALE ANALE

F. Valvo (Milano); M. E. Rosetto (Viterbo); G. Mantello (Ancona)

Introduzione

Il carcinoma del canale anale è una neoplasia rara, rappresenta il 4% di tutti i tumori del grosso intestino ed è più frequente nel sesso femminile (1.5-2 volte) [1]. L'età mediana alla diagnosi è di circa 60 anni, con un ampio range (30-80). La sua incidenza è andata progressivamente aumentando parallelamente alle infezioni virali sessualmente trasmesse.

Definizione di CANALE ANALE:

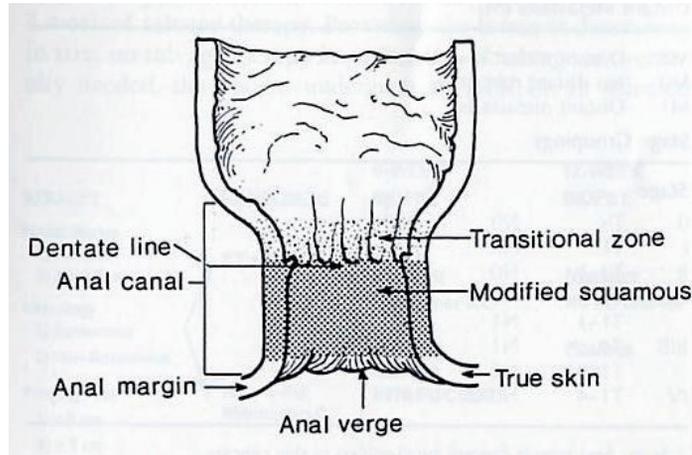
Il canale anale è la porzione terminale dell'intestino lunga 3-4 cm, che si estende dall'anello ano-rettale (Ano- rectal ring) alla giunzione con la cute perineale (Anal Verge).

L'anello ano-rettale, chiaramente identificato all'esplorazione rettale, è definito come il fascio muscolare formato dalla intersezione delle fibre muscolari della porzione superiore dello sfintere interno, della porzione distale del muscolo longitudinale puborettale e della porzione profonda dello sfintere anale esterno. L'*epitelio* che riveste questa parte del canale anale è di tipo *colonnare*.

La Linea dentata o pettinata è la sede in cui si aprono le ghiandole anali e rappresenta la zona di transizione tra l'*epitelio* colonnare del canale prossimale e l'*epitelio* squamoso stratificato del canale distale. L'*epitelio* che riveste questo tratto di canale anale è detto di transizione e contiene *epitelio di tipo colonnare, cuboidale, squamoso e transizionale*.

Definizione di MARGINE ANALE:

il margine anale è la regione cutanea che si sviluppa concentricamente per un raggio di 5 cm a partire dall'Anal Verge ed è rivestita da *epitelio squamoso cheratinizzato* contenente follicoli piliferi.



Drenaggio linfatico

Il canale anale presenta una ricca rete linfatica che drena in 3 principali gruppi linfonodali: linfonodi mesorettali, linfonodi otturatori, linfonodi inguinali.

I linfatici del margine anale drenano nei linfonodi inguino-femorali, che a loro volta drenano negli iliaci esterni e comuni; anche i linfatici del canale anale, nel tratto al di sotto della linea pettinata, drenano principalmente nei linfonodi inguinali. Circa il 10% dei pazienti presenta localizzazioni inguinali.

Istologia

Circa l'80% dei tumori primitivi del canale anale sono di istologia squamosa. Vengono identificati differenti sottotipi: a grandi cellule cheratinizzanti, a grandi cellule non cheratinizzanti (transizionali), e basaloidi. Il termine Cloacogenico viene usato per questi ultimi due sottotipi. Circa il 15% delle neoplasie del canale anale presentano un istotipo adenocarcinomatoso. Il rimanente 5% si presenta con neoplasia a piccole cellule, indifferenziata o melanoma.

Le neoplasie primitive del margine anale sono assimilabili alle neoplasie cutanee di altri

distretti: *ca squamocellulari, ca a cellule basali, malattia di Bowen, sarcoma di Kaposi, malattia di Paget e Melanomi*. Queste ultime hanno un comportamento differente da quelle del canale anale e, quando e' possibile una escissione chirurgica completa (wide excision), presentano una sopravvivenza a 5 anni dell'80%.

I tumori della porzione distale del canale anale tendono ad essere più frequentemente delle forme cheratinizzate, al contrario dei tumori della porzione prossimale del canale anale che si presentano come forme cloacogeniche o basaloidi da cui tuttavia non differiscono per comportamento. Esiste una variante aggressiva della forma basaloide, cosiddetta a piccole cellule che ha una tendenza alla rapida diffusione.

Gli adenocarcinomi a partenza dalle ghiandole o dai dotti ghiandolari hanno un comportamento simile agli adenocarcinomi del retto.

La stadiazione TNM ed i raggruppamenti in stadi dei tumori anali sono riportati nella tabella 1 (American Joint Committee on Cancer (AJCC) edizione 2010).

Tabella 1

T0 non evidenza di tumore	N0 nessun linfonodo regionale
Tis carcinoma in situ, malattia di Bowen, lesione intraepiteliale di alto grado, neoplasia anale intraepiteliale	N1 linfonodi perirettali
T1 carcinoma ≤ 2 cm	N2 linfonodi inguinali e/o iliaci unilaterali
T2 carcinoma > 2 cm ≤ 5 cm	N3 linfonodi perirettali e inguinali e/o iliaci interni bilaterali e/o inguinali bilaterali
T3 carcinoma > 5 cm	M0 assenza di metastasi a distanza
T4 carcinoma di qualsiasi dimensione che infiltra organi adiacenti (vagina, uretra, vescica)	M1 presenza di metastasi a distanza

Esami Clinico-Strumentali

Stadio/Raggruppamento prognostico			
Stadio 0	Tis/ Displasia di alto grado	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2-3	N0	M0
Stadio IIIA	T1-T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadio IIIB	T4	N1	M0
	Ogni T	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

- biopsia con diagnosi istologica di neoplasia spinocellulare del canale anale
- anamnesi patologica remota, familiare e oncologica.
- ECG
- esami ematochimici, comprendenti la funzionalità epatica e renale e la ricerca HIV.
- Esame obiettivo generale
- Esplorazione rettale ± visita ginecologica
- Ano-retto-sigmoidoscopia, possibilmente con documentazione fotografica della lesione;
- Ecoendoscopia transanale
- RMN pelvi
- TAC torace, addome e pelvi: è consigliabile estendere sistematicamente le scansioni almeno cm. 5-6, distalmente alle tuberosità ischiatiche.
- Ecografia inguinale in casi di linfonodi clinicamente dubbi
- Agoaspirato o biopsia di linfonodi inguinali dubbi.
- Per i pz HIV positivi è necessaria la valutazione immunologica ed il rapporto CD4/CD8
- TC-PET ove disponibile

Nei pazienti maschi in età fertile si consiglia il deposito del liquido seminale. Nelle giovani pazienti che esprimono la volontà di avere figli, si può consigliare il prelievo e la conservazione degli ovociti.

In generale le donne in premenopausa devono essere informate sulla disfunzione ormonale indotta dalla radioterapia e sulla possibilità di essere avviate a terapia ormonale sostitutiva.

Opzioni Terapeutiche ed Algoritmi

Stadio 0

escissione chirurgica limitatamente alla area interessata per via tradizionale o (ca in situ) mediante laser. [2, 3]

Stadio I - II - III

la strategia terapeutica generale si avvale di trattamenti conservativi radiochemioterapici. [6-11] con finalità curativa.

Esistono due opzioni terapeutiche:

- associazione di 5-Fluorouracile + Mitomicina C + Radioterapia 45-59 Gy (FUMIR)
- associazione di 5-Fluorouracile + Cis-platino + Radioterapia 45-59 Gy (PLAFUR).

- Lo schema FUMIR è lo standard di trattamento [4-11]. (Ib,A)
- L'impiego della Radioterapia esclusiva può essere riservato soltanto a quei casi in cui il paziente ha controindicazioni assolute alla Chemioterapia.
- Studi di fase II [7,8] e studi di fase III (EORTC [9], UKCCR [4,10]) **hanno dimostrato che il trattamento combinato con 5FU e Mitomicina è migliore della Radioterapia esclusiva. (Ib,A)**
- L'impiego della MTC + 5FU è vantaggioso rispetto al solo 5FU (fase III RTOG 8704/ EOCG 1289 [11]) (Ib,A)
- **Il CDDP rappresenta una valida alternativa** alla MMC soprattutto laddove sia necessario evitare la tossicità ematologica. *Molti studi di fase II [12-16] e fase III (ACT II [17]) hanno riportato una efficacia terapeutica del PLAFUR sovrapponibile a quella dello schema FUMIR in termini di controllo locale e conservazione dello sfintere [12-15]; in alcuni studi è stata evidenziata una ridotta tossicità [13]. (Ib,B)*
- L'utilizzo di una **chemioterapia di mantenimento** dopo la fase di radiochemioterapia concomitante non modifica la sopravvivenza libera da recidiva

- pertanto non è consigliato. (fase III UK ACT II [17]) **(Ib,B)** la **chemioterapia di induzione** con Platino e Fluoro ha portato a risultati contrastanti (fase III **RTOG 98-11 [18]**, **ACCORD 03 [19]**) pertanto il suo impiego non può essere considerato uno standard di trattamento. **(Ib,B)** Lo studio di fase II **CALGB 9281 [20]** ha dato risultati positivi su pazienti con malattia localmente avanzata T3-4 e/o N2-N3. **(IIa,C)**
- La chirurgia demolitiva può essere considerata come salvataggio in caso di non risposta o di recidiva dopo Radio-chemioterapia. **[21] (Ib,A)**
- Una temporanea colostomia può essere necessaria in pazienti con malattia avanzata, per consentire loro di eseguire i trattamenti integrati radio-chemioterapici oppure in pazienti con fistola retto-vaginale.

Stadio IV:

Per questo stadio non può essere indicato un trattamento standard. È consigliata la palliazione dei sintomi mediante varie opzioni terapeutiche:

- a)chirurgia palliativa
- b)radioterapia palliativa
- c)radio-chemioterapia palliativa

Trattamento di pazienti HIV positivi

L' infezione da HIV, in pazienti in terapia con farmaci retro virali, non modifica la probabilità di risposta agli schemi Radiochemioterapici e la sopravvivenza [22-23] È raccomandata la **valutazione immunologica (conta CD4CD8) prima di avviare il trattamento standard.**

Poiché lo schema con CDDP sembra essere meno mielotossico della MMC può rappresentare una valida opzione per questo gruppo di pazienti. [24] **(IV,C)**

Gli adenocarcinomi del canale anale

Gli *adenocarcinomi* del canale anale devono essere trattati come i tumori rettali e si rinvia pertanto alle linee guida del retto

Controindicazioni al trattamento radiante

- a) *Absolute*: pregressa radioterapia pelvica, paziente non collaborante, gravidanza in atto;
- b) *Relative*: malattie autoimmuni, malattie croniche intestinali, diabete insulino-dipendente

La valutazione della Risposta al trattamento Radio-Chemioterapico

Valutazione della risposta durante il trattamento

Durante il trattamento è anche consigliato un monitoraggio clinico della risposta (esplorazione rettale). Nei pazienti con presenza di malattia anche in regione perineale può essere d'ausilio l'acquisizione di foto.

Valutazione della risposta dopo RT e follow up

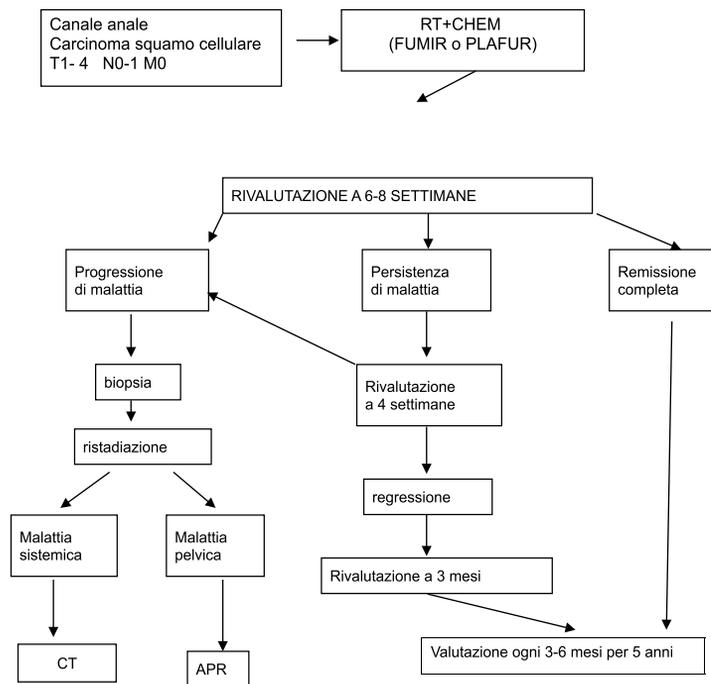
Si consiglia una prima valutazione clinica a tre-quattro settimane dalla fine della Radiochemioterapia. L'Ecografia trans anale viene consigliata nel monitoraggio del GTV di T. La risposta clinica e strumentale viene valutata a 8 - 12 settimane dal termine del trattamento radio chemioterapico, data la **lenta *dearance* di questa neoplasia.** [25]

Una malattia residua che tende progressivamente a ridursi può essere ancora definita in risposta e non va sottoposta ad accertamento bioptico, per il potenziale rischio di complicanze locali dovute alla manovra. (A)

In quest'ambito può essere di ausilio la PET da effettuarsi non prima di 2 mesi [21, 26-29] dalla fine della radio chemioterapia.

- - In caso di *risposta non completa* al primo trattamento curativo lo standard è rappresentato dalla chirurgia demolitiva. **(Ib,A)**
- - In caso di *recidiva locale* dopo una iniziale risposta completa è indicata una chirurgia radicale demolitiva. **(Ib,A)** In alternativa, una chemioterapia con schema differente da quello effettuato concomitante ad un ritrattamento radiante (anche con brachiterapia se indicata) può essere considerata in casi selezionati al fine di perseguire ancora una conservazione sfinteriale.

Algoritmo decisionale



Note di Tecnica Radioterapica

Set up

Si raccomanda la posizione prona, la vescica piena ed il tatuaggio sulla cute di almeno quattro punti di repere; si consiglia l'uso di sistemi di dislocazione del tenue (Belly Board, Up Down Table ecc.) in pazienti collaboranti, dopo averne verificato l'efficacia,

Individuazione dei volumi di interesse

Le immagini TC devono essere acquisite, con un passo massimo di 5 mm, su una regione che si estende dal limite superiore di L4 fino a 10 cm sotto le tuberosità ischiatiche. Un repere radioopaco sull'orifizio anale esterno o, nel caso in cui ci sia coinvolgimento del margine anale, sul limite inferiore della neoplasia può essere d'aiuto per la contornazione. La somministrazione per os di 10 cc di Gastrografin + 250cc d'acqua, 15' prima dell'acquisizione può essere utile per evidenziare il tenue nel caso in cui la contornazione dell'OAR tenue preveda la delineazione delle singole anse.

Definizione dei volumi radioterapici

Il GTV è il tumore primitivo ed i linfonodi positivi ed è definito sulle scansioni TC con l'ausilio di immagini diagnostiche acquisite nella fase di stadiazione;

Il CTVa è costituito da canale anale, mesoretto, fossa ischio rettale, linfonodi iliaci interni, linfonodi otturatorii, linfonodi presacrali.

Il CTVb è costituito dai linfonodi iliaci esterni

Il CTVc è costituito dai linfonodi inguinali

OAR (organi a rischio) gli organi critici da evidenziare durante la pianificazione sono: intestino tenue, vescica, teste femorali, gonadi

Per la contornazione del CTV linfonodale e degli OAR si fa riferimento alla più recente letteratura ed alle linee guida RTOG [30-32]

Il PTV deve essere valutato centro per centro e scelto in base all'accuratezza del sistema di immobilizzazione utilizzato ed al protocollo di controllo del set in bunker.

Prescrizione della Dose radioterapica

Viene suggerita una modulazione di dose e di volumi guidata dallo stadio iniziale di malattia e dalla riduzione delle dimensioni della stessa neoplasia durante il corso della radioterapia:

T1N0: **CTV a** = 45 Gy
CTVb e CTV c = 36Gy
GTV = 50 - 54 Gy

T2 – 4 N0
 o ogni T N1-3: **CTV a** = 50 Gy
CTV b = 45 Gy
CTV c = 45Gy
GTV = 54 - 59 Gy

Questi dosaggi possono essere erogati adottando una tecnica “shrinking field”, con boost sequenziale o, se IMRT, con Simultaneous Integrated Boost (SIB).

Il frazionamento consigliato e' 1.8 – 2 Gy/fr, se 3DCRT; 1.8-2 Gy/fr su malattia macroscopica e 1.7 – 1.5 Gy/fr su malattia microscopica, se IMRT con SIB. Lo studio di fase III in corso RTOG 0529 [33-34] puo' essere di riferimento per la scelta della dose /frazione ai diversi CTV.

L'irradiazione profilattica del volume inguinale con una dose di 45 Gy aumenta il controllo locale e deve pertanto essere raccomandata nei casi T3- T4. **(Ib,A)** Nei pazienti con malattia allo stadio iniziale , la scelta rimane discutibile; in questi casi deve comunque essere considerato il rischio di recidiva locale pari al 10% (fase III CORS – 03 [35])

La pausa programmata (SPLIT) puo' compromettere i risultati [42-44]. **(Ib,A).** Una interruzione (di necessita') di massimo 7-15 gg puo' essere ammessa dopo la IV° settimana nel caso di reazione cutanea particolarmente vivace.

Una dose totale di radioterapia superiore a 59 Gy nel trattamento combinato non ha dimostrato beneficio aggiuntivo (fase III ACCORD-03, fase III RTOG 92-08). [19, 45-46]. **(Ib,B)**

Nei pazienti con controindicazioni alla chemioterapia puo' essere valutata una intensificazione radioterapica da effettuarsi con la tecnologia disponibile in ogni Centro (3D CRT- concomitant boost, SIB, BRT).

Planning radioterapico

Il piano di cura deve essere elaborato seguendo le normative ICRU 62 per trattamenti 3DCRT ed ICRU 83 per IMRT.

E' fortemente raccomandato effettuare il planning radioterapico con metodica 3D-Conformazionale sia per il grande volume che per il volume-boost soprattutto nelle associazioni radio-chemioterapiche al fine di ridurne la tossicità.

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) presenta vantaggi in termini di limitazione di dose agli organi a rischio (OARs) ma il suo impiego deve essere valutato caso per caso. [36]
 L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con potenziale nominale di accelerazione uguale o superiore a 6MV (6-10-15 MV). E' raccomandabile che la tecnica di trattamento standard (3D-CRT) e le sue evoluzioni (IMRT) siano possibilmente assistite da metodiche di Image Guided Radiotherapy (IGRT). [37]

Limiti di dose agli OAR :

I limiti di dose agli OAR sono riportati nella seguente tabella [38-41]:

OAR	constraints	NOTE
TENUE	V50Gy < 35 cc** /100 cc** V45Gy < 100 cc* /250 cc** V40Gy < 150 cc* /350 cc** V30Gy < 300 cc* /500 cc**	*cavita' peritoneale con esclusione del PTV/ ** intera cavita' peritoneale
	V15 < 120 cc ***	*** singole anse
VESCICA	Dmax <65 V60 <50%	La dose al PTV non supera i 60 Gy, pertanto non possono essere consigliati i constraints proposti in QUANTEC, mutuati dal protocollo RTOG
TESTE FEMORALI	V52 < 10%	
BULBO PENIENO	Dmean 52 V50 < 90	

- schemi di chemioterapia concomitante:

FUMIR:

5FU infusione continua 1000 mg/mq giorni 1-4, 29-32

MTC bolo 10mg/mq giorno 1 e 29

PLAFUR

5FU infusione continua 1000 mg/m² giorni 1-4, 29-32

CDDP bolo 75 mg/mq giorno 1 e 29

In pazienti con comorbidità o in pazienti anziani è consentito l'uso del solo 5FU concomitante alla RT.

Note di Brachiterapia

La brachiterapia interstiziale (BRT) nel trattamento del canale anale, può essere impiegata, con lo scopo di somministrare una dose supplementare sul letto tumorale o sul residuo al termine del tempo radiochemioterapico, per incrementare il controllo locale preservando la funzionalità sfinterica.

La BRT è stata anche suggerita come salvataggio di piccole recidive locali.

Tecnica consigliata: Impianto con 192Ir (tecnica after-loading HDR) mediante uso di template perineale per facilitare la disposizione dei preparati secondo geometrie che evitino le zone di sovradosaggio al fine di prevenire la stenosi del canale.

Volumi consigliati: se assenza di residuo: impianto monoplanare sull'emicirconfenza anale inizialmente coinvolta dalla malattia; se residuo: impianto monoplanare o multiplanare conformato al residuo

Timing consigliato: dalle due settimane ai due mesi dal termine della Radiochemioterapia (data la lenta clearance della neoplasia anale e il recupero dei tessuti sani)

Dose consigliata: 15-25 Gy (a seconda della presenza o assenza di residuo, della dose precedentemente somministrata e delle dimensioni dell'impianto).

Controindicazioni alla BRT:

- infiltrazione anulare all'esordio > 2/3 della circonferenza del canale anale
- infiltrazione longitudinale residua superiore a cm 5
- spessore dell'infiltrazione residua > cm 1.5
- diffusione alla cute perianale all'esordio che non permette una adeguata copertura da parte dell'impianto

Follow-up

Si suggerisce di impostare il follow up secondo il seguente schema:

	1°-2° anno	3°-5° anno
Esame obiettivo ed E.R.	Trimestrale	Semestrale
Ecoendoscopia	Trimestrale	Semestrale
RNM pelvi	Semestrale	Annuale
Tac torace e addome completo	Semestrale	Annuale
Anoscopia	Trimestrale	Annuale
Esami ematochimici e markers	Trimestrali	Semestrali
Visita ginecologica e colposcopia*	Semestrale	Annuale
Pap test	Annuale	Annuale

*se positiva all'esordio

Monitoraggio della Qualità della vita

La valutazione della qualità di vita riveste un'importante ruolo nelle misurazione del risultato terapeutico, soprattutto in considerazione dell'impiego di trattamenti conservativi dell'organo e della sua funzione.

È consigliabile pertanto l'impiego di questionari pertinenti (funzione intestinale, sfinterica, urinaria e sessuale). Si consiglia l'impiego di terapie sostitutive ormonali nelle donne giovani.

Bibliografia

1. Greenlee RT, Murray T, et al. Cancer statistics ,2000. *CA Cancer J Clin* 2000 ; 50 : 7-33
2. Scholefield JH, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis.* 2011 Feb;13 Suppl 1:3-10.
3. Simpson JA, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *BMJ.* 2011 Nov 4;343
4. Arnott SJ, Cunningham D et al. Epidermoid anal cancer : results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy ,5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-1054
5. Peiffert D, Bey P et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumor control and complication . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997,37:310-324
6. Nigro ND, Vaitnevicus VK et al. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356
7. Cummings B, Keane T et al Results and toxicity of treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984;54:2062-68
8. Papillon J, Montbarbon JF et al :Epidermoid carcinoma of the anal canal: a serie of 276 cases: *Dis Colon Rectum* 1987;30:324-33
9. Bartelink H, Roelofsens F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and treatment of cancer Radiotherapy and gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-49
10. J Northover, R Glynne-Jones, D Sebag-Montefiore et al . Chemoradiation For The Treatment Of Epidermoid Anal Cancer: 13-Year Follow-Up Of The First Randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (Act I). *British Journal of Cancer* 102, 1123 – 1128, 2010.
11. Flam M, John M et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy , and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal : results of a phase III randomized intergroup study (RTOG 87-04). *J Clin Oncol* 1996; 14:2527-39
12. Rich TA, Ajani JA et al. Chemoradiation therapy for anal cancer : radiation plus continous infusion of fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993; 27: 209-15
13. Doci R, Zucali R et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3121-3125
14. Martenson JA, Lipsitz SR et al. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5 fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): a Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;35:745-49
15. Gerard JP, Ayzac L et al Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998;46:249-56
16. Peiffert D, Seits JF et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5FU with CDDP chemotherapy for patients with anal cancer: a French Cooperative Study. *Annals Oncology* 1997; 8: 575-581
17. James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts).* 2009;27: Abstract LBA4009.
18. L. L. Gunderson, K. A. Winter, J. A. Ajani et al Long-term update of U.S. GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Comparison of concurrent chemoradiation with 5FU-mitomycin versus 5FU-cisplatin for disease-free and overall survival. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 367)
19. D. Peiffert, L. Tournier-Rangeard, J.P. Gerard, et al. Induction Chemotherapy and Dose Intensification of the Radiation Boost in Locally Advanced Anal Canal Carcinoma: Final Analysis of the Randomized UNICANCER ACCORD 03 Trial. *J Clin Oncol* 30:1941-1948, 2012
20. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, et al. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281). *J Clin Oncol* 2008;26:3229–3234.
21. R. Glynne-Jones, F.Lim. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, 5, 1290–1301, 2011
22. Fraunholz I, Weiss C , et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5FU and MTC for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2010; 76 1425 – 32
23. Seo Y, Kinsella MT et al. Outcome of chemoradiotherapy with 5FU and MTC for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2009;75:143-149.
24. Clinicaltrials.gov. Cisplatin, fluorouracil, cetuximab, and radiation therapy in treating patients with HIV and stage I, stage II, or stage III anal cancer

- (NCT00324415). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324415>.
25. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115–1125.
 26. P. Bannas, C. Weber, G. Adam, et al. Contrast-Enhanced [18f] Fluoro deoxyglucose - Positron Emission Tomography/Computed Tomography For Staging And Radiotherapy Planning In Patients With Anal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 2, 445–451, 2011
 27. Trautmann TG, Zuger JH. Positron emission tomography for pre-treatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005;7:309–313.
 28. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Ricardi U, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):66-72.
 29. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:180–186.
 30. R. J. Myerson, M. C. Garofalo, I.El Naqa Et Al. Elective Clinical Target Volumes For Conformal Therapy In Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, 3, 824–830, 2009
 31. M. Ng, T. Leong, S. Chander et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity- Modulated Radiotherapy in Anal Cancer *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012 in press doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.058
 32. H. A. Gay, H. J.Barthold, E. O'Meara, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012 in press doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.023
 33. <http://cancer.gov/clinicaltrials/ RTOG 0529>
 34. Kachnic L, Winter K, Myerson R, et al. RTOG 0529: A phase II evaluation of dose painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and Mitomycin C for reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009;75(3) suppl Proc ASTRO S5(abstract 10)
 35. C. Ortholan, M. Resbeut et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 82, 5, 1988–1995, 2012
 36. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, et al. Dose painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multiinstitutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153–8.
 37. Chen YJ, Suh S, et al. Setup variations in radiotherapy of anal cancer: advantages of target volume reduction using image-guided radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:289-95.
 38. C. Fiorino, R. Valdagni, T. Rancati, G.Sanguineti. Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis Radiotherapy and Oncology 93 153–167, 2009
 39. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:738–44, 2005.
 40. Bedford JL, Khoo VS, Webb S, Dearnaley DP. Optimization of coplanar six-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:231–8. 2000;
 41. QUANTEC *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No.3, Supplement, 2010
 42. E. Ben-Josef, J. Moughan, J. A. Ajani, M.Flam, et al. Impact of Overall Treatment Time on Survival and Local Control in Patients With Anal Cancer: A Pooled Data Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 28:5061-5066, 2010
 43. R. Glynne-Jones, R. James, H. Meadows et al. Optimum Time To Assess Complete Clinical Response (CR) Following Chemoradiation (CRT) Using Mitomycin (MMC) Or Cisplatin (CISP), With Or Without Maintenance CISP/5FU In Squamous Cell Carcinoma Of The Anus: Results Of Act II. *Journal Of Clinical Oncology Vol 30, No 15_Suppl* 2012: 4004
 44. R. Glynne-Jones, D.Sebag-Montefiore, R.Adams, et al. “Mind The Gap”—The Impact Of Variations In The Duration Of The Treatment Gap And Overall Treatment Time In The First Uk Anal Cancer Trial (Act I). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 5, 1488–1494, 2011
 45. John M, Pajak I, Flam M, et al. Dose-escalation in chemoradiation for anal cancer: Preliminary results of RTOG 9208. *Cancer J Sci Am*; 2:205, 1996
 46. Konski A, Garcia M, John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: Update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 114–118, 2008.

capitolo 7

**NUOVI CAMPI DI SVILUPPO:
FEGATO**

Nuovi Campi di Sviluppo: Fegato

R. Niespolo (Monza); A. Guarneri (Torino); F. Dionisi (Trento); M.C. Leonardi (Milano); V. Dell'Acqua (Milano)

Epatocarcinoma

In Italia i tumori primitivi del fegato rappresentano il 7° tumore come frequenza negli uomini (4% di tutti i tumori), il 13° nelle donne (2.3% di tutti i tumori) con 12.800 nuovi casi attesi nel 2012 e progressivo aumento nelle prossime due decadi (14.400 nel 2020, 16.600 nel 2020) con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine. L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta la 4° causa di morte per tumore nei maschi (7%), la 3° (8%) nella fascia di età tra i 50 e i 69 anni. La mortalità presenta una riduzione in entrambi i sessi, più significativa nella popolazione maschile.

In Italia, la sopravvivenza relativa ed aggiustata a 5 anni dalla diagnosi del paziente con tumore primitivo del fegato è pari al 15%, senza significative differenze sul territorio nazionale. Il rapporto incidenza/mortalità annua, pari a 1.3 indica l'elevata letalità a breve termine del tumore.

Circa il 90% degli HCC insorge su fegato cirrotico, come lesione unica o malattia multifocale, quest'ultima come esito di disseminazione intra-epatica per via portale o, più frequentemente nei pazienti con infezione HBV, come esito di carcinogenesi sincra multicentrica. Il 90% degli HCC sono associati a fattori di rischio conosciuti quali: i virus dell'epatite B e C, contaminazione delle derrate alimentari da parte dell'aflatossina (specie in Asia orientale e nell'Africa sub-sahariana), consumo di alcool. Meno definito è il contributo di altri fattori quali diabete, obesità, steatosi non alcolica, uso di tabacco ed esposizioni occupazionali.¹

Sorveglianza

- L'attivazione di programmi di sorveglianza consente la diagnosi precoce ed un aumento della sopravvivenza dei pazienti con HCC. **(Ia, B).**²

- Categorie nei quali è raccomandata la sorveglianza

1. Paziente con cirrosi, Child-Pugh A-B (III, B)
2. Paziente con cirrosi, Child-Pugh C in attesa di trapianto epatico (III, B)
3. Paziente HBV positivo in assenza di cirrosi con infezione attiva o familiarità per HCC (III, C)
4. Paziente in assenza di cirrosi con infezione HCV cronica e fibrosi epatica severa (III, B)
5. Pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato (III, B)

- Il programma deve essere condotto da personale esperto in tutte le popolazioni a rischio con ecografia addominale (sensibilità del 65-80%, specificità del 90%) ogni 6 mesi (III, C).^{3,4}

Eccezione: in presenza di nodulo di diametro < 1 cm e in corso di follow-up dopo resezione chirurgica o terapie loco-regionale valutazione ogni 3-4 mesi, (III, C).⁵⁻⁸

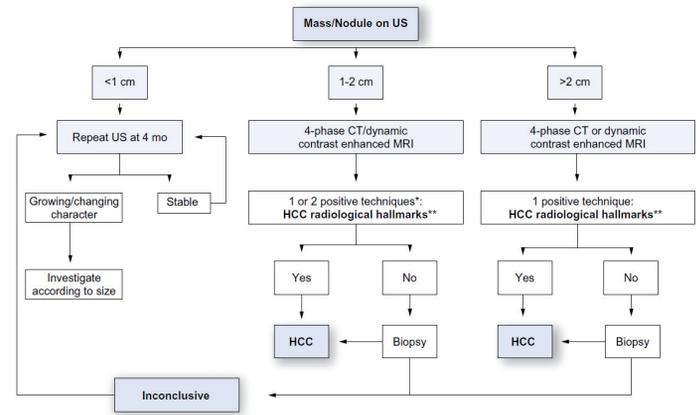
Le lesioni caratterizzate da displasia di alto grado devono prevedere regolari monitoraggi strumentali, in considerazione del fatto che almeno un terzo di esse può dare origine ad un fenotipo maligno.

- I dati disponibili sui biomarcatori testati (AFP, AFP-L3 e DCP) mostrano questi test come non ottimali per la pratica clinica di routine (IIa, C). Il dosaggio dell'AFP (sensibilità del 39-64%, specificità 76-91%) deve essere utilizzato solo in associazione all'ecografia, aumentandone la sensibilità, anche se incrementa il rischio di falsi positivi.^{9,10}

Politica di Richiamo

- Pazienti con cirrosi con un nodulo di diametro < 1cm rilevato con l'ecografia devono essere sottoposti a controlli ogni 4 mesi il primo anno e poi ogni 6 mesi. (III, C)¹¹
- Nei pazienti con cirrosi, la diagnosi di HCC per noduli di 1-2 cm di diametro dovrebbe essere basata su criteri non invasivi o istopatologici. In quest'ultimo caso, si raccomanda che il materiale bioptico venga valutato da personale esperto. Una seconda biopsia è raccomandata in caso di risultati inconcludenti, o se in corso di follow-up è stato riscontrato incremento dimensionale o variazione del profilo contrastografico della lesione. (IIA, B)¹²

- Nei pazienti con cirrosi, la diagnosi di HCC di noduli di diametro > 2 cm può essere eseguita sulla base delle caratteristiche radiologiche. In caso di incertezza o atipici reperti radiologici, la diagnosi deve essere confermata con una biopsia. (IIA, A)¹²



EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2012

Diagnosi

- La diagnosi di HCC si basa su criteri radiologici o criteri istopatologici (IIB, A).¹³
- la diagnosi istopatologica di HCC si basa sulle raccomandazioni dell'International Consensus Panel ed è consigliata per tutti i noduli in pazienti non-cirrotici, e in pazienti con cirrosi per quei casi con inconcludenti o atipici profili contrastografici all'imaging.
- la diagnosi non invasiva mediante diagnostica per immagini può essere utilizzata, come unica modalità di diagnosi, solo in pazienti con cirrosi e deve prevedere tecniche di imaging quali la TC quadrifasica o la RM dinamica con mdc. Le tipiche caratteristiche contrastografiche con ipervascolarizzazione in fase arteriosa ("wash-in"), seguita da ipovascolarizzazione in fase portale e/o tardiva ("wash-out"), sono altamente specifiche di HCC.
- Come da indicazioni del recente aggiornamento delle linee guida AASLD

(American Association for the Study of Liver Disease) in presenza di un nodulo con diametro >1cm è sufficiente per la diagnosi di HCC il profilo contrastografico tipico in una sola tecnica di imaging (TC, RMN) (IIA, C)¹³. In assenza del tipico profilo contrastografico diviene mandatoria la biopsia. La diagnosi radiologica deve essere eseguita da personale esperto.

- Il ruolo dell'ecografia con mdc (CEUS) e dell'angiografia rimane controverso. Lo studio PET non è consigliato.

Stadiazione

Ad oggi non vi sono sistemi di stadiazione ben codificati ed universalmente accettati. Si raccomanda l'uso della stadiazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) che prevede una stratificazione dei pazienti in 5 gruppi, valutando caratteristiche del tumore, funzionalità epatica residua, performance status ed indicazioni terapeutiche, fornendo una valutazione prognostica. (Ib, A)^{14,15}

Il sistema di stadiazione del tumore secondo BCLC

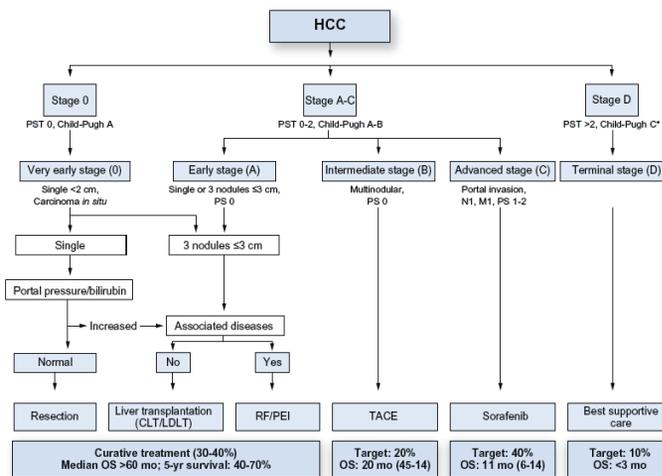
Stadio	Caratteristiche del tumore	Parametri epatici
Stadio A0 (molto precoce)	Nodulo unico <2cm	
A1 PST 0 (precoce)	Nodulo unico 2-5 cm	Assenza di ipertensione portale, livelli di bilirubina nella norma
A2 PST 0 (precoce)	Nodulo unico ≤5cm	Ipertensione portale, livelli di bilirubina nella norma
A3 PST 0 (precoce)	Nodulo unico ≤5cm	Ipertensione portale, livelli di bilirubina elevati
A4 PST 0 (precoce)	3 noduli, ≤3 cm	Child-Pugh A-B
B (intermedio) PST 0	Multinodulare (estesi)	Child-Pugh A-B
C (avanzato) PST 1-2	Invasione vascolare ed estensione extraepatica (N1,M1)	Child-Pugh A-B
D (terminale) PST 3-4	qualunque	Child-Pugh C

PST: Performance Status Test; Stadio A e B tutti i criteri devono essere soddisfatti; Stadio C e D almeno un criterio

Classificazione di Child-Pugh

Punteggio	Bilirubina (mg %)	Attività protrombinica	Albumina (g %)	Ascite	Encefalopatia (grado)
1	< 1.5	> 70%	> 3.5	Assente	0
2	1.5-2.3	40-70%	2.8-3.5	Trattabile	1-2
3	> 2.3	< 40 %	< 2.8	Non trattabile	3-4

Stadio	Punteggio
A	5-6
B	7-9
C	≥ 10



EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2012

Opzioni terapeutiche

Il trattamento di scelta si basa sul sistema di assegnazione BCLC.

Resezione chirurgica

- Trattamento di scelta nei pazienti con nodulo solitario e funzione epatica molto ben conservata, definita come bilirubina nella norma, gradiente di pressione venosa epatica ≤ 10 mmHg o conta piastrinica ≥ 100.000 (**IIA, B**). Sono raccomandate resezioni anatomiche. (**III, C**)^{16,17}
- In pazienti con tumori multifocali che soddisfano i criteri di Milano (≤ 3 noduli ≤ 3 cm) o con ipertensione portale lieve non candidabili al trapianto di fegato. (**III, C**)¹⁷
- La mortalità peri-operatoria da resezione chirurgica nei pazienti cirrotici è del 2-3%.¹⁸⁻²⁴ La recidiva tumorale si presenta nel 70% dei pazienti a 5 anni come metastasi intraepatica/ vera recidiva o metastasi de novo.
- L'impiego di terapie neo-adiuvanti o adiuvanti non hanno dimostrato di migliorare l'outcome di pazienti sottoposti a trattamenti locali (resezione chirurgica o ablazione locale). (**Ib, C**)^{25,26}

Trapianto di fegato

- Trattamento di I linea in pazienti con tumore singolo con diametro <5 cm o con un numero di noduli ≤ 3 noduli e di dimensioni ≤ 3 cm (Criteri di Milano) non candidabili alla resezione chirurgica. (**IIa, A**)²⁷
- La mortalità peri-operatoria e mortalità ad 1 anno pari al 3% è inferiore al 10%.²⁸
- Una eventuale estensione dei criteri relativi alle dimensioni della lesione per poter candidare un paziente con HCC a trapianto di fegato non è stata stabilita. (**IIb, B**) Il trattamento neo-adiuvante può essere considerato per terapie loco-regionali se la lista d'attesa al trapianto supera i 6 mesi, anche se l'impatto a lungo termine rimane incerto (**IIa, B**). Trattamenti con funzione di down-staging per HCC di dimensioni superiori ai criteri convenzionali non possono essere raccomandati e devono essere valutati esclusivamente nell'ambito di studi prospettici. (**IIa, B**). Il downstaging deve essere valutato secondo i criteri RECIST modificati.

Ablazione locale

- Prevede impiego di radiofrequenze (RFA, Radio-Frequency Ablation) o iniezione percutanea di etanolo. (PEI, Percutaneous Ethanol Injection).

- Standard terapeutico per i pazienti con BCLC 0-A non candidabili a resezione chirurgica. (**IIa, B**).²⁹
- La RFA è raccomandata nei tumori con diametro <5 cm. (**Ia, A**)³⁰⁻³⁴
- La PEI è raccomandata nei casi in cui la RFA non sia tecnicamente eseguibile (circa il 10-15% dei casi).³⁵⁻³⁷
- Nelle lesioni di diametro <2 cm, BCLC 0, entrambe le tecniche raggiungono una risposta completa in più del 90% dei casi con buon esito a lungo termine. Rimane incerto un possibile ruolo competitivo con la resezione chirurgica. (**Ia, A**)³⁸

Chemoembolizzazione endoarteriosa (TACE, transcatheter arterial chemoembolization)

- Raccomandata nei pazienti in stadio BCLC B. (**Ia, A**)
- Sconsigliata nei pazienti in stadio BCLC C e D. (**Ia, A**)

Radioterapia conformazionale 3D

- Non ci sono evidenze in letteratura a sostegno di questo approccio terapeutico nella gestione di pazienti con HCC. (**III, C**)

Radioterapia Stereotassica Ablativa

- Si rimanda al Capitolo dedicato

Terapie sistemiche

Il Sorafenib è la terapia sistemica standard per l'HCC (**Ia, A**)³⁹ e trova indicazione nei pazienti con funzione epatica ben conservata (Child-Pugh A) e in stadio BCLC C o in malattia in progressione dopo terapie loco-regionali. (**Ia, A**) Non sono stati identificati biomarcatori clinici o molecolari per individuare pazienti che più potrebbero beneficiare del Sorafenib. (**Ia, B**)³⁹

Chemioterapia sistemica, tamoxifene, immunoterapia e antiandrogeni non trovano indicazione. (**Ib, A**)

Non è disponibile alcun trattamento di seconda linea per i pazienti con intolleranza o progressione di malattia in corso di Sorafenib. Per questa categoria di pazienti è raccomandata la terapia di supporto o l'inclusione dei pazienti in studi clinici.

I pazienti in stadio BCLC D dovrebbero ricevere un trattamento palliativo che comprenda gestione del dolore, supporto nutrizionale e psicologico.⁴⁰⁻⁴²

Valutazione risposta e protocollo di follow-up

- La valutazione della risposta dovrebbe essere basata sui criteri RECIST modificati e prevede l'esecuzione di TC addome o RMN con mdc, impiegate per valutare la risposta un mese dopo la resezione chirurgica o dopo trattamenti loco regionali o sistemici.
- Le strategie di follow-up prevedono una tecnica di imaging ogni 3 mesi durante il primo anno, e successivamente, ogni sei mesi per almeno due anni. In seguito, regolare controllo ecografico è raccomandato ogni 6 mesi.
- Nella valutazione del tempo alla progressione si consiglia l'esecuzione di TC quadrifasica e/o RMN con mdc ogni 6-8 settimane.
- L'uso di biomarcatori sierici per valutazione della risposta (es AFP) è in corso di valutazione.

Target lesions		
Response category	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD	Any cases that do not qualify for either PR or PD	Any cases that do not qualify for either PR or PD
PD	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started
Non-target lesions		
Response category	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all non-target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all non-target lesions
IR/SD	Persistence of one or more non-target lesions	Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions
PD	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions
mRECIST recommendations		
Pleural effusion and ascites	Cytopathologic confirmation of the neoplastic nature of any effusion that appears or worsens during treatment is required to declare PD.	
Porta hepatis lymph node	Lymph nodes detected at the porta hepatis can be considered malignant if the lymph node short axis is at least 2 cm.	
Portal vein thrombosis	Malignant portal vein thrombosis should be considered as a non-measurable lesion and thus included in the non-target lesion group.	
New lesion	A new lesion can be classified as HCC if its longest diameter is at least 1 cm and the enhancement pattern is typical for HCC. A lesion with atypical radiological pattern can be diagnosed as HCC by evidence of at least 1 cm interval growth.	

EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2012

2. Metastasi epatiche

Il fegato è sede di metastasi nel 30-50% dei pazienti affetti da un tumore, in particolare nelle neoplasie del colon-retto (carcinoma del colon-retto, CCR), dove rappresenta il primo sito di comparsa di lesioni secondarie nel 15-25% dei pazienti. Nel 40% di questi, come dimostrano i reperti autoptici, la malattia metastatica è limitata al solo parenchima epatico.

Seguono i tumori del polmone, mammella, vescica, esofago, distretto cervico-cefalico, pancreas, colangiocarcinoma e melanoma oculare¹, ma anche rare forme tumorali, quali i tumori neuroendocrini² e gli adenocarcinomi dell'ovaio³.

Circa il 15% dei 15.000 casi/anno di metastasi epatiche in Italia possono beneficiare di un approccio chirurgico, mentre in circa il 12.5% dei casi⁴, trattamenti oncologici di "induzione" possono ricondurre alla reseccabilità chirurgica, con tassi di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibile ai primi.

Pazienti ben selezionati con limitata malattia metastatica epatica, cosiddetti "oligometastatici" possono beneficiare di un trattamento locale con un incremento del tempo alla progressione di malattia e della sopravvivenza globale.

Opzioni terapeutiche

Chirurgia

Rappresenta il trattamento standard delle metastasi epatiche che soddisfano i criteri di reseccabilità.^{7,9,10} La mortalità peri-operatoria da resezione epatica nei pazienti cirrotici è inferiore all'1%.^{4,7} I trattamenti sistemici non incrementano la sopravvivenza dopo resezione chirurgica.

Dimensioni della lesione superiori a 5-6 cm, numero di lesioni superiore a 3-4 noduli, elevato numero di segmenti interessati, invasione delle strutture epatiche vascolari maggiori, ridotto volume epatico residuo (secondo la classificazione di Okuda) sono da considerarsi fattori prognostici negativi condizionanti la reseccabilità.

Chemioterapia

Con funzione di down-staging permette di ricandidare fino al 12.5% dei pazienti alla resezione chirurgica.⁶

Ablazione con radiofrequenze (RFA)

Trattamento di scelta nei pazienti non resecabili, con soddisfacenti risultati in termini di controllo locale e sopravvivenza, seppur inferiori rispetto alle casistiche chirurgiche¹³ e profilo di tossicità contenuto.¹⁴ La sopravvivenza a 3 anni è pari al 30-40% rispetto al 70% della resezione chirurgica. Secondo i dati di una recente revisione sistematica sull'impiego della RFA nel trattamento delle metastasi epatiche da cancro del colon-retto, non vi è sufficiente evidenza scientifica per considerare la RF un trattamento radicale (15). **(Ia, C)**

Alcoolizzazione percutanea

Indicazione nelle localizzazioni tumorali difficilmente raggiungibili con la RFA.¹⁶

Chemoembolizzazione arteriosa (TACE)

Trattamento dalla finalità essenzialmente palliativa, specialmente se utilizzata in monoterapia.¹⁷

Radioembolizzazione

Opzione terapeutica relativamente recente che sembra aumentare l'intervallo libero da progressione di malattia nelle metastasi epatiche da colon retto rispetto alla sola chemioterapia.¹⁸ Non è una tecnica scevra da complicanze, che possono consistere in un peggioramento della funzionalità epatica, in tossicità polmonare e gastroenterica.¹⁹

Radioterapia Stereotassica Ablativa

Si rimanda al Capitolo dedicato

Diagnosi di metastasi epatiche

La TC addome con mdc rappresenta il gold standard per la stadiazione delle metastasi epatiche (sensibilità dell'85%). Limiti tecnici emergono per lesioni superficiali e/o di dimensioni sub-centimetriche.

Eventuali ulteriori accertamenti diagnostici sono da valutare in relazione al tumore primitivo.

3. Radioterapia stereotassica ablativa

Nel trattamento delle lesioni epatiche la radioterapia ha avuto storicamente un ruolo marginale in relazione alla radiosensibilità del parenchima epatico e al conseguente rischio di tossicità nell'impiego delle alte dosi su ampi volumi di parenchima epatico sano. L'introduzione della tecnica stereotassica extracranica, consentendo di somministrare alte dosi di radiazioni al volume bersaglio minimizzando l'esposizione dei tessuti sani circostanti la lesione, ha aperto nuovi scenari nel trattamento radioterapico di questo setting di pazienti.

I dati della letteratura sono ancora limitati e **non vi sono raccomandazioni definitive ed univoche in termini di indicazioni, modalità di frazionamento e dose totale di prescrizione, valutazione della tossicità e della risposta locale al trattamento**. Gli studi clinici di fase I/II confermano le premesse teoriche, riportando tassi di controllo locale tra il 60% e il 100% in pazienti affetti da HCC e da metastasi epatiche. L'ampia variabilità dei risultati riportati in letteratura è dovuta all'eterogeneità nella selezione dei pazienti, nei volumi tumorali trattati, schedule di trattamento impiegate nei precedenti trattamenti eseguiti. Un dato condiviso da tutti gli studi è il basso profilo di tossicità della metodica che la rende sicura e con elevata compliance da parte dei pazienti.

Indicazioni cliniche –SABR in HCC (1-4)

Indicazioni e Selezione dei Pazienti (5-10)

1. Pazienti non candidabili a resezione chirurgica o a trattamenti ablativi loco-regionali, o che rifiutino gli stessi. (BLCL stadio A-B)
2. Pazienti con recidiva di malattia **dopo** trattamenti loco-regionali.
3. Pazienti in stadio (BLCL stadio B) in associazione a trattamenti loco-regionali (es. TACE).
4. Per ricondurre al trapianto o a terapie loco-regionali pazienti inizialmente non candidabili.

Non vi sono controindicazioni legate alla presenza di trombosi della vena porta (BLCL stadio C) o in base alla sede della lesione.

Criteria di elegibilità-SABR in HCC

1. Paziente con diagnosi istopatologia o radiologica di metastasi epatica
2. Singola lesione con/senza lesioni satelliti
3. Multiple lesioni: numero di lesioni ≤ 3 , di diametro ≤ 6 cm
4. Funzionalità epatica conservata (Child Pugh A-B)
5. Assenza di malattia extraepatica (N1-M1)
6. Performance status 0-1 (ECOG).

Indicazioni cliniche –SABR nelle metastasi epatiche

1. Paziente non candidabile a resezione chirurgica o ad altri trattamenti loco-regionali o che rifiutino tali trattamenti.
2. Pazienti con recidiva di malattia dopo resezione chirurgica o altri trattamenti loco-regionali.

Criteria di elegibilità-SABR nelle metastasi epatiche

1. Paziente con diagnosi istopatologia o radiologica di metastasi epatica
2. Performance Status 0-1
3. Adeguata funzionalità epatica
4. Assenza/stabilità di malattia extraepatica
5. Tumore primitivo controllato
6. Numero e diametro delle lesioni: risultati più favorevoli in presenza di ≤ 3 lesioni con diametro $\leq 6-8$ cm. Queste indicazioni rappresentano dei suggerimenti, il fattore importante rimane rappresentato dalla quota di parenchima epatico risparmiato dalle alte dosi di radiazioni ($>700\text{cc} < 15$ Gy in 3 frazioni).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO (11-21)

1. Posizionamento del paziente

- Paziente in posizione supina con le braccia sollevate sopra la testa con un sistema di immobilizzazione personalizzato tale da garantire una posizione comoda e riproducibile.
- Preferibile l'utilizzo di sistemi di "breathing control" per limitare il movimento d'organo (compressore diaframmatico, "styrofoam blocks", gating and tracking).
- A digiuno da almeno 3 ore

2. Procedura di TC simulazione

- E' fortemente consigliata l'esecuzione di 4D-TC, da eseguirsi, ove possibile, con mdc iodato. Laddove ciò non fosse possibile, sarebbe utile disporre di un software di fusione di immagini che permetta di co-registrare in maniera adeguata le immagini della TC basale per piano di cura con le immagini della TC quadrifasica diagnostica. E' dunque preferibile, al fine di facilitare le procedure di fusione, che nella TC per piano di cura e nella TC diagnostica la posizione del paziente sia la stessa.
- Qualora non fosse possibile l'acquisizione di uno studio 4D-CT, la valutazione del movimento d'organo può essere effettuata mediante fluoroscopia o studio TC con immagini in massima espirazione e massima inspirazione.
- L'impianto di fiducials è opzionale. Possono essere utilizzati come riferimento calcificazioni o clips chirurgiche.

3. Definizione dei volumi di trattamento

- Gross Tumor Volume (GTV): identificato su scansioni TC con mezzo di contrasto (integrando le informazioni, ove disponibili con RMN con mdc).
- Internal target Volume (ITV): identificato attraverso l'unione dei GTV delineati su immagini 4D-TC.
- Clinical Target Volume (CTV): coincide con il GTV, poiché non è prevista l'espansione che tenga conto dell'eventuale coinvolgimento microscopico. E' possibile considerare un'espansione di 5 mm isotropici per lesioni di HCC con diametro superiore a 5 cm.
- Planning Target Volume (PTV): GTV-CTV + espansione isotropica non inferiore ai 3-5 mm, elaborata e personalizzata per singolo Centro (superiore qualora non fosse possibile determinare un ITV).
- Organi a rischio: parenchima epatico, colecisti, stomaco, intestino tenue e crasso, esofago, reni, midollo spinale, cuore, parete toracica, polmoni, pancreas, aorta.

4. Pianificazione del trattamento radioterapico e delivery

Prescrizione e frazionamento della dose:

Schedule di frazionamento HCC e Metastasi epatiche

Non è stata individuata una schedula di frazionamento della dose ottimale. Di seguito sono riportate le schedule di frazionamento utilizzate negli studi clinici più rilevanti.

	HCC/colangiocarcinoma(CC)/ metastasi epatiche(ME)	No pazienti	Schedula di frazionamento
Blomgren 1998	20 HCC e CC; 21 ME	41	30 Gy/2-3 frazioni
Herfarth, 2001	4 HCC e CC; 56 ME	37	14-26 Gy/1 frazione
Fuss, 2004	1 HCC; 17 ME	15	36Gy/3-6 frazioni
Schefter 2005	18 ME	18	36-66 Gy/3 frazioni
Wulf, 2006	5 HCC; 34 ME	44	21-36/1-3 frazioni
Mendez-Romero, 2006	11HCC; 34 ME	25	25-37.5 Gy/3-5 frazioni
Hoyer, 2006	44 ME	64	45 Gy/3 frazioni
Kavanagh, 2006	36 ME	36	60 Gy/3 frazioni
Kats, 2007	174 ME	69	30-55 Gy/7-20 frazioni
Tse, 2008	31 HCC; 10 CC	41	24-54 Gy/6 frazioni
Rusthoven, 2009	63 ME	47	60Gy/3frazioni
Lee, 2009	68 ME	68	27-60 Gy/6 frazioni
Ambrosino, 2009	27 ME	27	25-60 Gy/3 frazioni
Goodman, 2009	7 HCC e CC; 19 ME	26	18-30 Gy /1 frazione
Van der Pool, 2010	31 ME	20	37.5 Gy/3 frazioni
Cardenas, 2010	25 HCC	17	36-48 Gy/3 frazioni
Dewas, 2012	48 HCC; 6 CC; 99 ME	120	27-45 Gy/2-4 frazioni
Mancuso, 2012	11HCC; 62 ME	73	75Gy/3frazioni

Limiti di dose agli organi a rischio derivano dalle considerazioni riportate in AAPM (2010)

	(1 frazione)	(3 frazioni)	(5 frazioni)
Organi Paralleli	D. Max al volume critico	D. Max al volume critico	D. Max al volume critico
Fegato sano (Fegato-CTV) Volume critico minimo: 700 cc Almeno 1000 cc di fegato sano	9,1 Gy	15 Gy	21 Gy
Reni Volume critico minimo: 200cc	8,4 Gy	16 Gy	17,5 Gy
Organi seriali	D. Max al volume critico	D. Max al volume critico	D. Max a volume critico
Stomaco Volume critico massimo: <10cc	11,2 Gy	16,5 Gy	18 Gy
Intestino Volume critico massimo <5cc	11,9 Gy	17,7 Gy	19,5 Gy
Esofago Volume critico massimo <5cc	11,9 Gy	17,7 Gy	19,5 Gy
Midollo spinale Volume critico massimo <0,35cc	10 Gy	18 Gy	23 Gy
Cuore Volume critico massimo <15cc	16 Gy	24 Gy	32 Gy
Parete toracica Volume critico massimo <1cc	22 Gy	28,8 Gy	35 Gy
Cute Volume critico massimo <10cc	23 Gy	30 Gy	36,5 Gy

Benedict et al. Stereotactic body Radiation Therapy: the report of TG101. *Medical Physics* 2010
Limiti di dose al fegato nell'HCC (riportati da documento QUANTEC)

HCC	D media
Fegato-CTV	<13 Gy in 3 frazioni <18 Gy in 6 frazioni <6 Gy in 4-6 Gy a frazione se Child B

Pan et al Radiation-associated liver injury Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010

5. Piano di trattamento

La dose è prescritta sull'isodose periferica che copre il 95% del PTV (in letteratura sono riportate prescrizioni su isodosi variabili tra il 65% e il 95%).

- Tecnica 3D statica con fasci multipli coplanari
- Tecnica 3D statica con fasci multipli non coplanari
- Tecnica 3D dinamica con archi conformati
- Tecnica ad intensità modulata (campi statici, volumetrica, Tomoterapia)
- Tecnica robotizzata (Cyber-knife)

6. Verifica del trattamento

La verifica della corretta posizione dell'isocentro e della fase di delivery deve prevedere l'impiego di metodiche IGRT.

Valutazione durante la SABR

- Valutazione clinica e registrazione della tossicità acuta ad ogni singola seduta di trattamento secondo scala (RTOG, LENT-SOMA, CTCAE)
- Terapia profilattica con corticosteroidi, antiemetici, gastroprotettori, altro a discrezione del medico
- Valutazione sierologia degli indici di citolisi epatica, colestasi e funzionalità epatica a discrezione del medico

Valutazione dopo SABR

- La valutazione clinica con registrazione della tossicità acuta e cronica secondo scala RTOG, LENT-SOMA o CTCAE e con imaging strumentale con TC con mdc, viene effettuata a distanza di 20 giorni dal termine del trattamento, successivamente con cadenza trimestrale per il primo anno, e quindi ogni 6 mesi. La valutazione sierologica degli indici di citolisi epatica, colestasi e funzionalità epatica viene effettuata con la stessa cadenza temporale dell'imaging diagnostico. La

valutazione strumentale con TC è eseguita secondo criteri RECIST modificati.

- E' opportuno sottolineare come la letteratura riporti alterazioni dell'imaging TC (in termini di ipodensità) e alterazioni metaboliche alla PET-CT (modesti incrementi del SUVmax) nei primi mesi dopo la SABR tali da simulare una progressione di malattia.

Valutazione della tossicità

- Registrazione della tossicità acuta e cronica secondo scala RTOG, LENT-SOMA, CTCAE.
- I dati della letteratura riportano complessivamente un basso profilo di tossicità, con frequenti tossicità di Grado 1-2 a carico dell'apparato gastrointestinale, ma rare tossicità Grado ≥ 3 .

Radiation Induced Liver Disease (RILD)

La RILD classica, più comune nelle metastasi epatiche, si manifesta tipicamente a 2 settimane-4 mesi dalla fine del trattamento con un quadro di epatomegalia anitterica, ascite ed innalzamento della fosfatasi alcalina (ALP>AST/ALT) di un valore doppio del limite superiore della norma o del valore pretrattamento.

La forma di RILD non classica, più comune nell'HCC, in presenza di cirrosi ed infezione da HBV, si differenzia per un innalzamento delle transaminasi di 5 volte il limite superiore della norma o il valore pretrattamento, con peggioramento della funzionalità epatica.

Bibliografia

HCC

1. AIRTUM <http://www.registri-tumori.it/cms>
2. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14: 117–128.
3. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–1084.
4. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.
5. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.
6. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289–298.
7. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259–266.
8. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–1997.
9. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–148.
10. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Desgamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–1121.
11. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
13. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
14. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
15. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
16. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
17. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
18. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
19. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
20. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611.
21. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44: 1543–1554.
22. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
23. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527–1536.
24. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114–117.
25. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900–909.
26. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130–1137.
27. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits

- does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
28. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587–2596.
 29. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453–459.
 30. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
 31. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
 32. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
 33. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
 34. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
 35. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453–459.
 36. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380–388.
 37. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Metaanalysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
 38. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796–802.
 39. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.

40. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
41. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
42. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225.

Metastasi epatiche

1. Grover A, Alexander Jr HR. The past decade of experience with isolated hepatic perfusion. *Oncologist* 2004;9(6):653–64
2. Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(4):322–30
3. Bojalian MO, Machado GR, Swensen R, Reevers ME. Radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian adenocarcinoma: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):557–60
4. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg U, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150(3):195–203
<http://www.registri-tumori.it/cms/>
5. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–57. Discussion 657–8
7. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005;23(33):8490–9
8. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2007;16(1):33–45
9. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(10):1161–76. 1179; discussion 1179–80, 1185–6.
10. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7125–34
11. Choti MA, Stizmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759–66
12. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23(20):4553–60
13. Guenette PJ, Dupuy DE. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases. *Jour Surg Oncol* 2010(102):978–87
14. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with

- percutaneous radiofrequency-ablation: complications encountered in a multicenter study *Radiology* 2003(226):441-51
15. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C et al Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer *Cochrane database*
 16. Kwon HJ Is percutaneous ethanol injection therapy still effective for hepatocellular carcinoma in the era of radiofrequency ablation? *Gut and liv.* 2010(4):s105-12
 17. Meng BM, Cui YL, Lu Y Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis *Radioth Onc* 2009(92):84-94
 18. Gray B, Van Hazel G, Hope M et al Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer *Ann Oncol* 2001 (12):1711-1720
 19. Memon K, Lewandowsky RJ, Kulik L et al Radioembolisation for primary and metastatic liver cancer *Semin in Radiat Oncol* 2011 (21):294-302

Radioterapia stereotassica ablativa

1. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009 45:2947-2959.
2. Krishnan S, Lin EH, Gunn GB, et al: Conformal radiotherapy of the dominant liver metastasis: a viable strategy for treatment of unresectable chemotherapy refractory cancer liver metastases. *Am J Clin Oncol* 2006, 29:562-567
3. Mendez Romero A, Høyer M: Radiation therapy for liver metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012, 6:97-102.
4. Cardenas HR. Role of stereotactic body radiotherapy in the management of primary hepatocellular carcinoma. Rationale, technique and results. *Clin Transl Oncol* 2009, 11:276-283
5. Dawson LA. Overview: Where Does Radiation Therapy Fit in the Spectrum of Liver Cancer Local-Regional Therapies? *Semin Radiat Oncol* 2011, 21:241-246
6. Huang WY, Jen YM, Lee MS. Stereotactic Body Radiation Therapy in Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84(2): 355-361
7. Kim JY, chung SM, Choi BO et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: improved treatment outcomes with external beam radiation therapy. *Hepatology research* 2011, 41:813-824
8. Kang JK, MS Kim, Cho CK et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma as a Local Salvage Treatment After Incomplete Transarterial Chemoembolization. *Cancer* 2012, 1:5424-5431
9. O'Connor JK, trotter J, Davis GL et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Traspl* 2012, 18:949-954

10. Lee JJ, Seong J. The optimal selection of radiotherapy treatment for hepatocellular carcinoma. *Gut and Liver* 2012, 6(2):139-148
11. Brock KK. Imaging and Image-guided Radiation Therapy in liver cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011, 21:247-255
12. De Bari B, Sellal N, Mornex F. 4D-CT scan and radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Role in the definition of internal target volume (ITV). *Cancer/Radiothérapie* 2011, 15: 43-48
13. Ayadi M, Ginestet C, Gassa F et al. Linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy *Bull Cancer* 2010, 97(7):791791-806
14. Case RB, Moseley DJ, Sonke JJ et al. Interfraction and intrafraction changes in amplitude of breathing motion in stereotactic liver radiotherapy. 2010 *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 77(3): 918-925
15. Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS. Nonsurgical Options for Hepatocellular Carcinoma: Evolving Role of External Beam Radiotherapy. *Cancer Control* 2010,17(2):100-110
16. Wunderink W, Mendez Romero A, Seppenwoolde Y et al. Potentials and limitations of guiding liver stereotactic body radiation therapy set-up on liver-implanted fiducial markers. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2010, 77(5): 1573-1583
17. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X et al. Prognostic factor local control of hepatic tumors treated by stereotactic body radiation therapy. *Radiation Oncol* 2012, 7:166
18. Takeda A, Oku Y, Sanuki N et al. Dose volume histogram analysis of focal liver reaction in follow-up multiphasic CT following stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 374-378
19. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Cirrhosis: Evaluation of Radiological and Pathological Response *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:692-698
20. Stinauer MA, Diot Q, Westerly DC et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomotherapy response and normal tissue regeneration after Stereotactic Body Radiotherapy to liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 83(5): e613-e618
21. Son SH, Choi BO, Ryu MR et al. Stereotactic Body Radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 78(4): 1073-1080

