

# LA RADIOTERAPIA DEI TUMORI GASTROINTESTINALI

## Indicazioni e Criteri Guida



*Tascabile 2014*



Associazione Italiana  
Radioterapia Oncologica

Gruppo di Studio per i Tumori Gastrointestinali

# **La Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali**

*Indicazioni e Criteri Guida*  
*2014*



## **Gruppo di Studio AIRO per i Tumori Gastrointestinali**

### **Coordinatore**

**Giovanna Mantello** SOD Radioterapia, AOU Ospedali Riuniti, **Ancona**

### **Referenti per Patologia**

#### *Esofago*

**Domenico Genovesi** Radioterapia Osp Clinicizzato, Univ. G' Annunzio **Chieti**  
**Lucia Turri** Radioterapia Ospedale Maggiore **Novara**

#### *Giunzione Esofago-Gastrica*

**Antonino De Paoli** Radioterapia-Istituto Nazionale Tumori **Aviano**  
**Francesco Cellini** Radioterapia Policl. Univ. Campus Biomedico **Roma**  
**Gian Carlo Mattiucci** Radioterapia Univ. Cattolica del Sacro Cuore **Roma**  
**Domenico Genovesi** Radioterapia Osp Clinicizzato, Università G' Annunzio **Chieti**

#### *Stomaco*

**Antonino De Paoli** Radioterapia-Istituto Nazionale Tumori **Aviano**  
**Gian Carlo Mattiucci** Radioterapia Univ. Cattolica del Sacro Cuore **Roma**

#### *Pancreas*

**Aldo Sainato** Radioterapia PO S. Chiara Università di Pisa **Pisa**  
**Gabriella Macchia** Radioterapia Univ Cattolica del Sacro Cuore **Campobasso**

#### *Vie Biliari*

**Marco Lupattelli** Radioterapia Oncologica Università di Perugia **Perugia**  
**Mattia F. Osti** Radioterapia Osp. S. Andrea II Facoltà Univ. **La Sapienza**  
**Roma**

#### *Retto*

**Maria Luisa Friso** Radioterapia-Istituto Oncologico Veneto **Padova**  
**Maria A. Gambacorta** Radioterapia Univ Cattolica Sacro Cuore **Roma**

#### *Ano*

**Giovanna Mantello** Radioterapia, AOU Ospedali Riuniti **Ancona**  
**Francesca Valvo** Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) **Pavia**

#### *Fegato*

**Rita Niespolo** Radioterapia Oncologica Ospedale S. Gerardo **Monza**  
**Alessia Guarneri** Radioterapia Università degli Studi di Torino **Torino**  
**Francesco Dionisi** Radioterapia Oncologica Ospedale "S. Chiara" **Trento**

## **Partecipanti**

<b>Linda Agolli</b>	Radioterapia Osp.S.Andrea-IIFacoltà Univ. <b>LaSapienza Roma</b>
<b>Giancarlo Arcangeli</b>	Radioterapia Oncologica Ospedale S.Maria Goretti <b>Latina</b>
<b>Antonietta Augurio</b>	Radioterapia Ospedale Clinicizzato, Università G'Annunzio <b>Chieti</b>
<b>Almalina Bacigalupo</b>	Radioterapia Ist. Nazionale per la Ricerca sul Cancro <b>Genova</b>
<b>Giovanni Boz</b>	Radioterapia-Istituto Nazionale Tumori <b>Aviano</b>
<b>Luciana Caravatta</b>	Radioterapia Ospedale Oncologico Regionale <b>Cagliari</b>
<b>Carlo Capirci</b>	Radioterapia Ospedale Santa Maria della Misericordia <b>Rovigo</b>
<b>Francesco Cellini</b>	Radioterapia Policlinico Univ. Campus Biomedico <b>Roma</b>
<b>Antonella Ciabattoni</b>	Radioterapia A.C.O. "S. Filippo Neri" <b>Roma</b>
<b>Luigi Corti</b>	Radioterapia-Istituto Oncologico Veneto <b>Padova</b>
<b>M.Coppola</b>	Radioterapia Oncologica P.O. S. Chiara Univ. di Pisa <b>Pisa</b>
<b>Veronica Dell'Acqua</b>	Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia <b>Milano</b>
<b>Miche Fiore</b>	Radioterapia Policlinico Univ. Campus Biomedico <b>Roma</b>
<b>Vincenzo Fusco</b>	Radioterapia IRCCS <b>Rionero in Vulture</b>
<b>Alessandra Galardi</b>	Radioterapia Pol. Careggi-Univ. degli studi di Firenze <b>Firenze</b>
<b>Massimo Giannini</b>	Radioterapia Oncologica <b>Macerata</b>
<b>Roberto Innocente</b>	Radioterapia Istituto Nazionale Tumori <b>Aviano</b>
<b>Mariangela La Macchia</b>	Radioterapia AOU Ospedali Riuniti <b>Ancona</b>
<b>Valentina Lancellotta</b>	Radioterapia Oncologica Università di Perugia <b>Perugia</b>
<b>Maria Cristina Leonardi</b>	Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia <b>Milano</b>
<b>Manuela Margaritelli</b>	Radioterapia AOU Ospedali Riuniti <b>Ancona</b>
<b>Gian Carlo Mattiucci</b>	Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore <b>Roma</b>
<b>Francesca Maurizi</b>	Radioterapia A O Ospedali Riuniti Marche Nord <b>Pesaro</b>
<b>Daniela Musio</b>	Radioterapia Univ. La Sapienza- Policlinico Umberto I <b>Roma</b>
<b>Giuseppe Pani</b>	Radioterapia Oncologica Ospedale "S. Chiara" <b>Trento</b>
<b>Maria Elena Rosetto</b>	Radioterapia Ospedale Belcolle <b>Viterbo</b>
<b>Piera Sciacero</b>	Radioterapia Ospedale Civile ASL TO4 <b>Ivrea</b>
<b>Melissa Scricciolo</b>	Radioterapia AOU Ospedali Riuniti <b>Ancona</b>
<b>Lucia Turri</b>	Radioterapia AO Universitaria Maggiore della Carità <b>Novara</b>

## **Comitato di Revisione e Consenso**

<b>Cynthia Aristei</b>	Radioterapia Oncologica Università di Perugia <b>Perugia</b>
<b>Luca Cionini</b>	Radioterapia Centro Oncologico Fiorentino <b>Sesto Fiorentino</b>
<b>Renzo Corvò</b>	Radioterapia Ist Nazionale per la Ricerca sul Cancro <b>Genova</b>
<b>Alessio G. Morganti</b>	Radioterapia Univ.Cattolica del Sacro Cuore <b>Campobasso</b>
<b>Stefano Pergolizzi</b>	Radioterapia A. Ospedaliera-Universitaria G. Martino <b>Messina</b>
<b>Umberto Ricardi</b>	Radioterapia Università degli Studi di Torino <b>Torino</b>
<b>Vincenzo Valentini</b>	Radioterapia Università Cattolica Sacro Cuore <b>Roma</b>

*Si ringraziano*

***Luciana Caravatta, Melissa Scricciolo, Maria Elena Rosetto, Manuela Margaritelli e Francesco Dionisi, per aver curato l'aspetto editoriale e per aver uniformato il materiale fornito dai referenti di ogni singola patologia.***

# INDICE

**Prefazione**

**Classificazione dei Livelli di Evidenza e della Forza delle Raccomandazioni**

*Capitolo 1 – Esofago*

*Capitolo 2 – Giunzione Esofago - Gastrica*

*Capitolo 3 – Stomaco*

*Capitolo 4 – Pancreas*

*Capitolo 5– Vie Biliari*

*Capitolo 6 – Retto*

*Capitolo 7 – Ano*

*Capitolo 8 – Nuovi Campi di Sviluppo: Fegato*

## **Prefazione**

Finalmente delle linee guida che vengono aggiornate tempestivamente!

Troppo spesso infatti assistiamo alla esistenza di linee guida edite alcuni anni fa che rimangono immutate nel tempo su siti societari o di istituzioni più o meno scientifiche. La rapidità con la quale si acquisiscono nuove informazioni che cambiano le nostre conoscenze, influenzando i nostri comportamenti, è tale che le linee guida hanno un loro reale significato e sono di grande utilità solo se sono periodicamente aggiornate in modo da riflettere quello che è lo stato dell'arte altrimenti rischiano di essere dannose. I colleghi del gruppo di studio AIRO "Neoplasie Gastrointestinali" che da sempre si è contraddistinto per la sua efficienza e per la sua poliedrica e fervida attività caratterizzata dalla elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi e convegni, sempre improntata al massimo rigore scientifico, ben conosce questa esigenza e dopo due anni ha sentito il bisogno di aggiornare le linee guida per la Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali la cui prima edizione, che tanto successo ha riscosso tra i radioncologi italiani, era stata edita e diffusa in formato tascabile in occasione del XXII Congresso Nazionale AIRO. La nuova edizione conserva i pregi che avevano fatto apprezzare la precedente che era caratterizzata da una trattazione sistematica, semplice e chiara, facile da tradurre in processi decisionali di utilità pratica.

Dal testo traspare con evidenza la conoscenza dell'argomento da parte degli estensori ma anche la attitudine e la consuetudine ad un lavoro di gruppo interdisciplinare imprescindibile nella oncologia moderna ma tanto più importante nella patologia oncologica gastroenterica.

Sono lieto ed orgoglioso di presentare questa edizione aggiornata delle linee guida per la Radioterapia dei tumori Gastrointestinali che è un'ulteriore dimostrazione del forte spirito di collaborazione e della voglia di incidere positivamente nella vita societaria che anima i colleghi del gruppo di studio AIRO "Neoplasie Gastrointestinali" che ha trovato degli ottimi catalizzatori nel precedente e nell'attuale coordinatore, prof. Domenico Genovese e dottoressa Giovanna Mantello. Il mio ringraziamento va pertanto a loro, ai componenti del Consiglio Direttivo ed ai colleghi che con competenza hanno contribuito alla stesura del documento.

Roma 29 ottobre 2014

Prof. Riccardo Maurizi Enrici

Presidente AIRO

# 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*

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

## *Gradi di Raccomandazione*

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



# ESOFAGO

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

## INTRODUZIONE

In Italia il numero di nuovi Tumori Esofagei stimato per il 2020 e il 2030 è, rispettivamente, di 2.500 e 2.800 con un incremento della sopravvivenza a 5 anni negli ultimi vent'anni, passando dal 7-9% all'inizio degli anni '90 al 13-17% per i casi (uomini/donne) insorti nel primo quinquennio degli anni 2000 (1).

Da un punto di vista anatomico-topografico ed endoscopico, l'esofago è 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 (2), **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 (2).

Le varianti istologiche principali sono il carcinoma squamocellulare (SCC) e l'adenocarcinoma: l'incidenza di quest'ultimo è drammaticamente cresciuta negli ultimi anni al punto che in molte serie epidemiologiche ha superato il SCC (3,4,5).

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: esofago distale o type 1: centro del tumore da 1 a 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 cardias"; type 3: centro del tumore da 2 a 5 cm al di sotto della giunzione esofago-gastrica detti anche "tumori sottocardiali" (3).

Negli ultimi anni si è assistito nel mondo occidentale a un incremento significativo e continuo dell'incidenza e della prevalenza del cancro della giunzione esofago-gastrica (GEG), trattandosi nel 90% dei casi di adenocarcinomi con caratteristiche evolutive e prognostiche particolari, al punto da venir considerati una entità a se stante, anche se l'ultima versione del TNM del 2010 (6) le accorpa nel capitolo dei tumori esofagei, facendo riferimento all'epicentro della localizzazione del T ed al coinvolgimento della GEG, differenziandoli dai tumori gastrici (3-5). Per quanto riguarda la stadiazione, la prognosi e le indicazioni terapeutiche relative a tale sottosede, si consiglia di fare riferimento al capitolo dedicato ai Tumori della giunzione esofago-gastrica, **Fig. 2**.

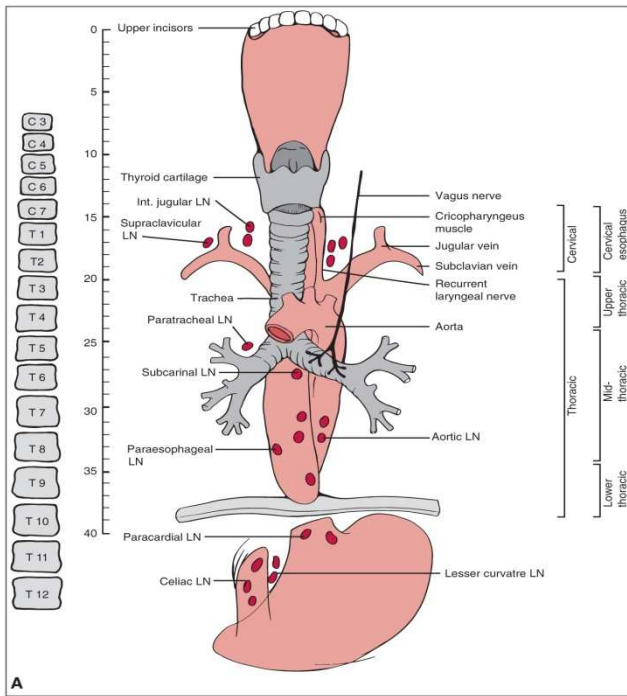


Fig. 1: L'esofago e la sua organizzazione per sedi anatomico-topografiche

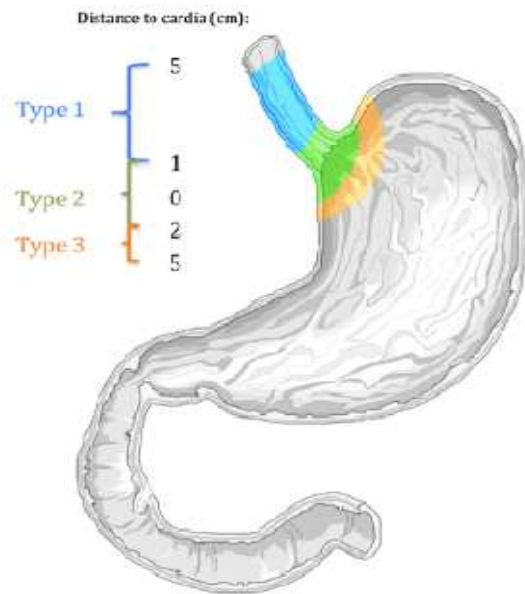


Fig. 2 Suddivisione della Giunzione Esofago-Gastrica secondo la Classificazione di Siewert

## 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 (VII edizione 2010) (6) ed è mostrata nella **Tab. 1**.

**Tab 1: Classificazione TNM e raggruppamento in stadi**

<p><b>T<sub>x</sub></b> Il tumore primitivo non può essere definito</p> <p><b>T<sub>0</sub></b> Non evidenza di tumore</p> <p><b>T<sub>is</sub></b> Carcinoma in situ/Displasia di alto grado</p> <p><b>T<sub>1</sub></b> Lamina propria, muscolaris mucosae o sottomucosa</p> <p>    <b>T<sub>1a</sub></b> lamina propria o muscolaris mucosae</p> <p>    <b>T<sub>1b</sub></b> sottomucosa</p> <p><b>T<sub>2</sub></b> Muscolaris propria</p> <p><b>T<sub>3</sub></b> Avventizia</p> <p><b>T<sub>4</sub></b> Strutture adiacenti</p> <p>    <b>T<sub>4a</sub></b> infiltrazione di pleura, pericardio o diaframma</p> <p>    <b>T<sub>4b</sub></b> infiltrazione di altre strutture adiacenti (aorta, corpo vertebrale, trachea)</p>	<p><b>N<sub>x</sub></b> Lo stato linfonodale non può essere definito</p> <p><b>N<sub>0</sub></b> Non metastasi nei linfonodi regionali</p> <p><b>N<sub>1</sub></b> Metastasi in massimo 2 linfonodi regionali</p> <p><b>N<sub>2</sub></b> Metastasi in 3 - 6 linfonodi regionali</p> <p><b>N<sub>3</sub></b> Metastasi in 7 o più linfonodi regionali</p> <p><b>M<sub>0</sub></b> No metastasi a distanza</p> <p><b>M<sub>1</sub></b> Metastasi a distanza</p>
--	--

<b>Raggruppamento in stadi</b>			
<b>Stadio 0</b>	Tis/Displasia di alto grado	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadio IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadio IIB</b>	T1-T2	N1	M0
<b>Stadio IIIA</b>	T1-T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stadio IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>Stadio IIIC</b>	T4a	N1-N2	M0
	T4b	N0-N3	M0
	T1-T4	N3	M0
<b>Stadio IV</b>	T1-T4	N0-N3	M1

## ESAMI CLINICO-STRUMENTALI

- ✓ Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con esame biptico (definizione e tipizzazione del T) (7) (**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 (8, 9) (**IIa; 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 (7) (**Ia; A**).
- ✓ RX Transito esofageo (definizione del T) (10) (**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) (7) (**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 (7) (**IIa; B**).
- ✓ PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) con 18-FDG per la stadiazione TNM pre-trattamento radio +/- chemioterapico o pre-chirurgia: presenta elevata sensibilità; non migliora in maniera statisticamente significativa l'accuratezza della stadiazione locale (7) (**IIa; B**). Per la valutazione della risposta ai trattamenti Radio-Chemioterapici, la PET sembra mostrare un valore predittivo nella identificazione dei pazienti in risposta completa (p CR) (15). La PET è un esame di elevata affidabilità per la diagnosi di malattia al IV Stadio (7). Deve essere sempre eseguita in associazione alla TC (11) (**IIa; B**).
- ✓ Descrizione dell'intervento e tipizzazione istologica (dimensioni del T, Grading, sede, esame dei linfonodi e studio dei margini di resezione) (11) (**IIa; B**).
- ✓ Tracheobroncoscopia con brushing e/o biopsia per neoplasie sovracarenali M0 (11) (**III; B**).

- ✓ PFR (Prove di Funzionalità Respiratoria) e Videat Cardiologico (ECG; Ecocardiogramma e Consulenza cardiologica), funzionalità renale ed epatica (11) (**IIa; B**).
- ✓ Specifica definizione della categoria Siewert per i tumori della giunzione esofago-gastrica (11) (**IV; C**).
- ✓ HER2-neu in caso di malattia metastatica certa o sospetta (10) (**IIb; B**).
- ✓ Valutazione nutrizionale nei pazienti con perdita di peso > 10% negli ultimi 3 mesi (10) (**IIa; B**).

## OPZIONI TERAPEUTICHE

### Stadio 0 (Tis/Displasia di alto grado)

#### Opzioni standard

1. Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione termica (11) (**IIa; B**)
2. Terapia fotodinamica (PDT) (10,11) (**IIa; B**)

<b>MALATTIA LOCALIZZATA M0</b>
--------------------------------

### Stadio IA (T1 N0) - Stadio IB (T2 N0)

#### Opzioni standard

1. T1a: Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione (13,16) (**IIa B**)
2. T1a esofago toracico: Esofagectomia (13,16) (**IIa; B**)
3. T1b- T2 esofago toracico: Esofagectomia con linfadenectomia a due campi (11) (**IIa A**);
4. T2 esofago toracico: Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU ) (7, 16-22, 25) (**Ia; A**);
5. T2 esofago toracico adenocarcinoma non fit per RT-CT integrata: Chemioterapia neoadiuvante (5FU e CDDP): (20, 28-30) (**B**);
6. In caso di dissezione linfonodale  $\leq$  D1 nei tumori della giunzione esofago-gastrica oppure in ogni caso R1 ed R2: Radio-chemioterapia adiuvante (31-33) (**Ib; A**).

<b>MALATTIA LOCO-REGIONALE OPERABILE O POTENZIALMENTE OPERABILE (ESOFAGO TORACICO) M0</b>
---

### Stadio IIA (T3 N0), Stadio IIB (T1-T2 N1), Stadio III (T3 N1; T4 N0-3; T1-3 N2-3)

#### Opzioni standard

1. Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU ) (7, 16-22, 25);(**A**).
2. Esofagectomia con linfadenectomia a due campi (11) (**IIa A**);
3. T2 esofago toracico adenocarcinoma non fit per RT-CT integrata: Chemioterapia neoadiuvante (5-FU e CDDP) (20,28-30) (**B**)

4. In caso di dissezione linfonodale  $\leq$  D1 nei tumori della giunzione esofago-gastrica oppure in ogni caso R1 ed R2: Radio-chemioterapia adiuvante (31-33) (**Ib; A**)

<p style="text-align: center;"><b>MALATTIA NON OPERABILE M0</b> <b>Esofago cervicale (&lt; 5 cm dal m. cricofaringeo) in stadio I-III</b> <b>o Esofago toracico non fit alla chirurgia</b></p>
--

**Radio-chemioterapia concomitante esclusiva** (50.4-64.8 Gy 1.8 Gy/die CDDP e 5-FU). In base alle linee guida NCCN 2014, la modalità di trattamento elettiva in questi pazienti consiste nella radio-chemioterapia esclusiva, riservando la chirurgia come trattamento di salvataggio, laddove possibile, per i pazienti con malattia residua o non responsivi, o in recidiva dopo una iniziale risposta clinica completa (14, 15, 34, 51) (**Ib; A**). Se paziente non fit per CT somministrare radioterapia esclusiva.

### **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 ai trattamenti (11, 18).

E' raccomandabile prescrivere farmaci antiemetici come profilassi prima dell'inizio dei trattamenti insieme a 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 indicata, un'alimentazione attraverso digiunostomia o sondino naso-gastrico può essere presa in considerazione per assicurare un 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 (7, 10):

- Endoscopia e/o Ecoendoscopia (preferibile);
- TC torace-addome sup con mdc.;
- PET-TC (raccomandabile in quanto altamente predittiva della risposta soprattutto nelle forme localmente avanzate con un *Livello di Evidenza IIa*. E' pertanto raccomandabile un esame PET/TC di base in questo setting di pazienti) (12).

Per quanto riguarda la valutazione istopatologica della risposta, il criterio deve basarsi sul modello di *Tumor Regression Grade (TRG)* che deve essere mandatoriamente specificato (e.g. 0: risposta completa; 1: risposta moderata; 2: risposta minima; 3: nessuna risposta) (10).

<p style="text-align: center;"><b>MALATTIA METASTATICA</b></p>
--

### **Stadio IV (T1-4 N0-3 M1)**

#### **Opzioni standard**

1. Chemioterapia (schemi; EOX= Epirubicina, Oxaliplatino, Xeloda; ECX= Epirubicina, CDDP, Xeloda ) (35-38) (**Ib; A**). Taxani (Paclitaxel, Docetaxel), Vinorelbina (forme

squamose), Irinotecan variamente combinati al CDDP o suoi derivati rappresentano le alternative più efficaci (7) (**IIa; 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 (7). (**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 (39) (**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 (7). (**B**)
3. Posizionamento di protesi autoespandibile (esofago toracico, giunzione esofago-gastrica) (7, 40): è 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 (2). (**IIa; 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) (2, 41,42). (**IIa; B**)
6. Terapie ablative endoscopiche (Laser; Coagulazione con Argon Plasma o APC e Terapia Fotodinamica) (7). (**III; B**)
7. Terapia di supporto esclusiva (Performance Status  $\leq$  60% se. Karnofsky o  $\leq$  2 sec. ECOG (10, 43) (**III; C**)

## **LA RECIDIVA LOCO-REGIONALE DELLA NEOPLASIA ESOFAGEA**

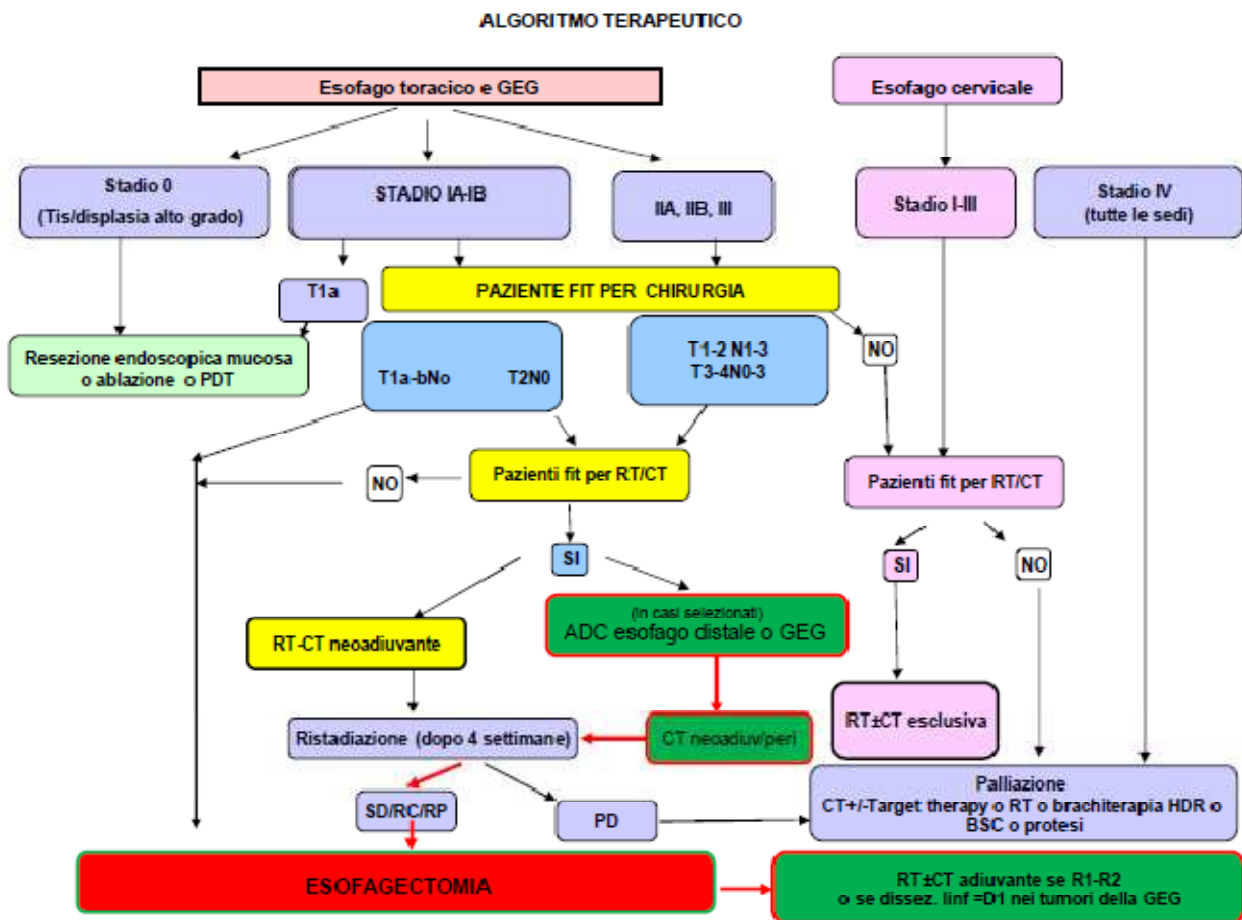
### **Opzioni standard**

#### **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) (10) (**A**)
2. Nuova resezione chirurgica (10) (**B**)
3. Chemioterapia (10) (**B**)
4. Terapia di supporto esclusiva (10) (**C**)

#### **Pazienti sottoposti a Radio-Chemioterapia e non sottoposti ad esofagectomia**

1. Pazienti resecabili e clinicamente operabili: Chirurgia (10) (**A**)
2. Pazienti non resecabili o clinicamente inoperabili: Chemioterapia (10) (**A**) o Terapia di supporto esclusiva (10) (**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 (44);
- 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 con laser mobili in sala TC: che prevede l'individuazione dei volumi radioterapici direttamente sulle scansioni TC;
- simulazione 2D-3D, senza laser mobili in sala TC: che prevede l'individuazione dei volumi radioterapici direttamente sulle scansioni TC;

## 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 radioopachi (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** (45). 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 (46). Un'acquisizione 4D-CT consente pertanto di personalizzare l'*Internal Target Margin (ITV)* per ogni paziente.

### Definizione dei volumi radioterapici (46):

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) in senso longitudinale sia craniale sia caudale lungo il viscere (esofago e stomaco) e 1,5 - 2 cm in senso radiale alla malattia bulky, modificando il CTV in base alle barriere anatomiche-OAR (con rispetto dei limiti anatomici così come il pericardio, i corpi vertebrali, la pleura e i vasi). Per i tumori dell'esofago distale l'estensione inferiore del CTV è personalizzata in accordo con l'anatomia ovvero può includere parte 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) esclusi i linfonodi celiaci con l'eccezione delle lesioni del 3° distale 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. Il CTV linfonodale include le sole stazioni linfonodali limitrofe alla malattia bulky. 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 (48, 49)

**CTV3a:** Piccolo volume o volume "boost" sul T primitivo + 2 -4 cm di margine in senso longitudinale sia craniale sia caudale lungo il viscere (esofago e stomaco) e 1,5 - 2 cm in senso radiale (modificando il CTV in base alle barriere anatomiche-OAR).

**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 in senso longitudinale) secondo le raccomandazioni dell'ICRU 62 (50, 52). 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 delineare durante la pianificazione del trattamento radiante di questo distretto sono: midollo spinale, polmone destro, polmone sinistro, 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 2D/3D

### Definizione dei limiti geometrici dei campi di irradiazione

Individuato l'isocentro provvisorio 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 la stessa precedentemente menzionata; l'unica differenza è rappresentata dall'identificazione dell'isocentro finale che verrà traslato, con relativi tatuaggi definitivi, in occasione della Simulazione di verifica (sul lettino del Simulatore universale di terapia) oppure direttamente sul lettino di trattamento ripartendo dall'isocentro provvisorio iniziale, seguendo tutti i parametri elaborati nel piano di trattamento (spostamenti su asse X, Y e Z) ed effettuando un "matching" finale tra le DRRs e le EPID per l'accettazione definitiva (così come per la simulazione di cui al punto 2.1).

## 3) Prescrizione della Dose radioterapica

- a) **Radio-chemioterapia esclusiva:** 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 (52,53) e senza associazione chemioterapica.

Dose totale: 45-50.4 Gy/64.8-70.2 Gy (con "boost") (50).

Cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (10).

5-FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup> i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m<sup>2</sup> i.c. (10).

Schedula terapeutica alternativa: Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> d1 + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus giorno 1, a seguire 1,600 mg/m<sup>2</sup> 46h i.c. con i primi 3 cicli somministrati durante RT (51).

- b) **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 (46).

Dose totale: 45-50.4 Gy (50).

Cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (10).  
In alternativa: Carboplatino AUC 6 i.v. giorno 1 della prima ed ultima settimana di Radioterapia (10).

5-FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup> i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m<sup>2</sup> i.c. (10).

Schedula terapeutica alternativa: Carboplatino AUC 2 e Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> settimanali per 5 settimane concomitanti al trattamento radioterapico con dose totale di 41.4 Gy (23)

c) **Radio-chemioterapia adiuvante:** 45-50.4 Gy (1.8 Gy/die) unicamente sul grande volume (letto operatorio/R1/R2 + linfonodi loco-regionali) (50).

5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> i.c x 4 giorni della prima ed ultima settimana di Radioterapia o 225 mg/m<sup>2</sup> i.c. (10).

d) **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) (2, 50).

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) (53-54).

#### 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 (54). 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 (55, 56) 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 (46).

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 (57,58)  V40 < 30% V25 < 50% (59)	Pericardium Pericardite  Whole organ. Long-term cardiac mortality
Reni	V28 < 20% V23 < 30% V20 < 32% V12 < 55% Dose media < 18 Gy (60)	Bilateral whole kidney
Fegato	Dose Media < 30-32 Gy (61)  V30 ≤ 30% (59)	Whole liver minus GTV
Polmone	V20 ≤ 30 Dose media: 20-23 Gy (62)	Whole organ. For combined lung
Intestino Tenue	V15 < 120 cc V45 < 195 cc (63)	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 di: funzionalità respiratoria (PFR), funzionalità cardiologica, peso e stato nutrizionale.

### Programma di follow-up attivo (10-11)

	<i>1°-2° anno</i>	<i>3°-5° anno</i>	<i>Dal 5° anno</i>
<b>Anamnesi + Esame Obiettivo</b>	Trimestrale	Semestrale	Annuale
<b>Esami ematochimici</b>	Trimestrale	Semestrale	Annuale
<b>Ecoendoscopia/Esofagoscopia/Rx esofago (transito)</b>	Semestrale	Annuale #	Annuale
<b>TC collo, torace, addome con e senza mdc</b>	Semestrale	Annuale #	Annuale
<b>Rx torace</b>	*	*	
<b>Ecografia addome</b>	*	*	
<b>Visita ORL</b>	*	*	*
<b>Broncoscopia</b>	*	*	*
<b>Scintigrafia Ossea</b>	*	*	*
<b>PET</b>	*	*	*

# in alternanza semestrale

\* su indicazione clinica

## BIBLIOGRAFIA

1. "I Numeri del Cancro in Italia 2013" (AIOM, CCM, AIRTUM). Intermedia Editore 2013
2. Carlos A. Perez, Brady L.W, Halperin E.C.: Principles and Practice of Radiation Oncology; 5<sup>^</sup> Ed.; 2008
3. 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
4. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*; 62:1406; 2013
5. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19:1468; 2010
6. SB Edge; DR Byrd; CC Compton. *AJCC Cancer Staging Manual*" 7<sup>th</sup> Ed. New York; Springer Verlag 2010
7. Linee Guida AIOM sul Carcinoma Esofageo, 2013
8. K Ziegler et al. Evaluation of endosonography in TN staging of esophageal cancer. *Gut*; 32 (1): 16-20; 1991
9. TL Tio et al. Preoperative TNM classification for esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology*; 37 (4): 376-381; 1990
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Esophageal and Esophago-gastric junction Cancers, version 01-2014
11. WH Allum, Blazeby J, Griffin SM. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*; 60; 1449-1472; 2011
12. Cervino AR, Evangelista L, Alfieri R, Castoro C, Sileni VC, Pomerri F, Corti L, Muzzio P Positron emission tomography/computed tomography and esophageal cancer in the clinical practice: How does it affect the prognosis? *C.J Cancer Res Ther.*; Oct-Dec;8(4):619-25; 2012
13. Pech; E Bollschweiler; H Manner et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett´s esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*; 254: 67–72; 2011
14. 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
15. Smith TJ et all:"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
16. JD Urschel; H Vasan. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery to surgery alone for respectable esophageal cancer. *Am J Surg*; 185; 538-543; 2003
17. F Fiorica; D Di Bona; F Schepis; Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*; 53; 925-930; 2004
18. 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
19. 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
20. 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

21. XF Cao; E XT; L Ji et al.. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*; 22 (6); 477-481; 2009
22. M Stahl; MK Walz; M Stuschke 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: 851–856; 2009
23. P Van Hagen; MC Hulshof; JJ van Lanschot et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*; 366; 2074-2084; 2012
24. M Kranzfelder; T Schuster; H Geinitz et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*; 98; 768–783; 2011.
25. DB Wang; X Zhang; HL Han et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a metanalysis. *Dig Dis Sci*; 57 (12); 3226-3233; 2012
26. EFW Courrech Staal; BMP Aleman; H Boot et al. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *British Journal of Surgery*; 97; 1482-1496; 2010
27. SG Swisher; W Hofstetter; R Komaki et al. Improved long-term outcome with Chemoradiotherapy Strategies in Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg*; 90; 892-899; 2010
28. 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;
29. 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
30. 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
31. 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
32. Macdonald 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
33. 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
34. Torrente S, Turri L, Deantonio L, Cena T, Gambaro G, Magnani C, Krenkli M. Concomitant chemo-radiotherapy for inoperabile esophageal cancer: mono-institutional study on 40 patients. *Rep Pract Oncol Radiother*, 17: 226-232, 2012
35. D Cunningham; N Starling; S Rao. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*; 358; 36-46; 2008
36. 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
37. 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
38. 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
39. MY Homs; EE Voest; PD Siersema. Emerging drugs for esophageal cancer. *Expert Opinion on Emerging drugs*; 14; 329-339; 2009

40. 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
41. 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
42. M Cwikel; V Cwikel; 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
43. National Cancer Institute (NCI), Esophageal Cancer Treatment (PDQ@) Last Modified 13.07.2012
44. 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
45. 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
46. FM Khan, BJ Gerbi. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Third Edition. Wolters Kluwer/Lippincott William & Wilkins 2012
47. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Japanese Gastric Cancer Association Gastric Cancer. 14: 101-12, 2011
48. JJ Lu; LW Brady. *Decision making in Radiation Oncology Volume 1*. Springer 2011
49. P. Tai; E Yu. Esophageal cancer management controversies: Radiation oncology point of view. *World J Gastrointest Oncol*; 6 (8); 263-274; 2014
50. 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
51. T Conroy; MP Galais; JL Raoul; et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*; 15: 305-14; 2014
52. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999
53. 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
54. 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
55. 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
56. A Konski et al. Preliminary analysis of incorporating PET and MRI scans into the treatment planning process for esophageal carcinoma. American Radium Society, 85<sup>o</sup> Annual Meeting, Houston TX, 2003
57. 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
58. G Gagliardi ; LS Constine ; V Moiseenko . Radiation Dose-Volume effects in the Heart; *IJROBP*; 76 (3); pp S77-S85; 2010
59. 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
60. LA Dawson, BD Brian, AC Paulino. Radiation-associated kidney injury *IJROBP*; 76 (3) pp108-115; 2010

61. CC Pan, BD Kavanagh, LA Dawson. Radiation associated liver injury; IJROBP; 76 (3), pp S94-S100; 2010
62. LB Marks, SM Bentzen, JO Deasy. Radiation Dose-Volume effects in the lung; IJROBP; 76 (3) pp S70-S76; 2010
63. BD Kavanagh ; CC Pan; LA Dawson. Radiation Dose-Volume effects in the Stomach and Small Bowel; IJROBP; 76 (3); pp S101-S107; 2010



# GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

*A. De Paoli (Aviano); F. Cellini (Roma Campus); G.C. Mattiucci (UCSC Roma); D. Genovesi (Chieti); F. Maurizi (Pesaro); M. La Macchia (Ancona)*

## 1. INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni nel mondo occidentale è stato registrato un incremento significativo e continuo dell'incidenza e della prevalenza del cancro della giunzione esofago-gastrica (GEG); l'ultima versione del TNM <sup>[1]</sup> ha accorpato queste lesioni a quelle esofagee (mentre in precedenza i differenti sottotipi di GEG sono stati parte di quelle esofagee o gastriche).

Circa questo tema sono presenti incertezze e controversie ancora non definitivamente risolte tra cui su tutte la definizione anatomica di GEG e la classificazione ed il trattamento di tali lesioni <sup>[2] [3]</sup>.

Le neoplasie che originano dalla giunzione esofago-gastrica sono nel 90% dei casi adenocarcinomi <sup>[4]</sup>.

Negli USA, in Canada, Svezia, Gran Bretagna e nella maggior parte dei paesi europei, dagli anni '70 mentre l'incidenza dell'adenocarcinoma gastrico (non cardiale) si è progressivamente ridotta, quella dell'adenocarcinoma esofageo e della GEG si è almeno raddoppiata nello stesso intervallo.

Spesso, soprattutto nei tumori in fase avanzata, non è possibile separare i carcinomi dell'esofago distale che si estendono allo stomaco, da quelli dello stomaco prossimale che si estendono all'esofago, per le difficoltà nel riconoscere l'esatta sede di origine. L'attuale versione del TNM fa riferimento alla localizzazione dell'epicentro del T, ed al coinvolgimento della GEG per discriminare l'appartenenza alle lesioni esofagee o gastriche <sup>[1]</sup>.

Da un punto di vista isto-patologico e molecolare, il carcinoma della GEG è più simile all'adenocarcinoma esofageo.

### 1.1. Definizione Anatomica

Dal punto di vista istologico, molti autori definiscono la GEG come la linea che segna il passaggio dall'epitelio squamoso esofageo (pavimentoso stratificato non cheratinizzato) all'epitelio colonnare secernente gastrico (linea Z). Questa linea rappresenta, nella maggioranza dei casi, il limite tra esofago e stomaco coincidendo, in tal caso, con l'orifizio cardiale. Ma la definizione di cardias resta ancora dibattuta.

Dal punto di vista anatomico-chirurgico, la GEG è quel tratto del canale alimentare disposto tra la porzione terminale dell'esofago e la porzione iniziale dello stomaco, comprendente quindi:

l'esofago diaframmatico ed addominale, l'orifizio cardiaco, l'incisura cardiaca e la parte cardiaca dello stomaco (che ha forma anulare e si estende per 5-30 mm ed accoglie nella sua tonaca mucosa le ghiandole cardiache impegnate nella secrezione di muco ed elettroliti).

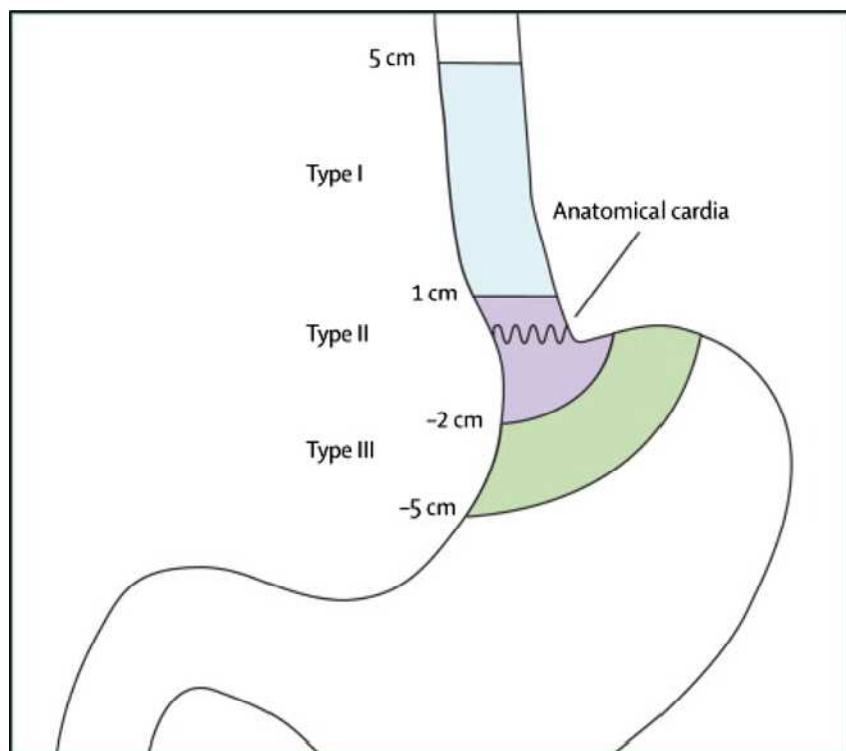
Dal punto di vista anatomico-topografico la GEG può essere collocata fra un piano trasversale, condotto per l'apice del processo xifoideo dello sterno che raggiunge in profondità il soma di D11 ed un altro piano, parallelo al precedente, posto circa 2 cm cranialmente.

Se per i fisiologi la sua localizzazione coincide con il limite distale dello sfintere esofageo inferiore (determinato attraverso la manometria), endoscopicamente la sua individuazione (linea Z o dal margine prossimale delle pieghe longitudinali) risulta più difficile per l'attività peristaltica dell'esofago distale<sup>[2]</sup> ma generalmente si colloca a circa 40 cm dall'arcata dentaria superiore.

### 1.2. Classificazione e stadiazione:

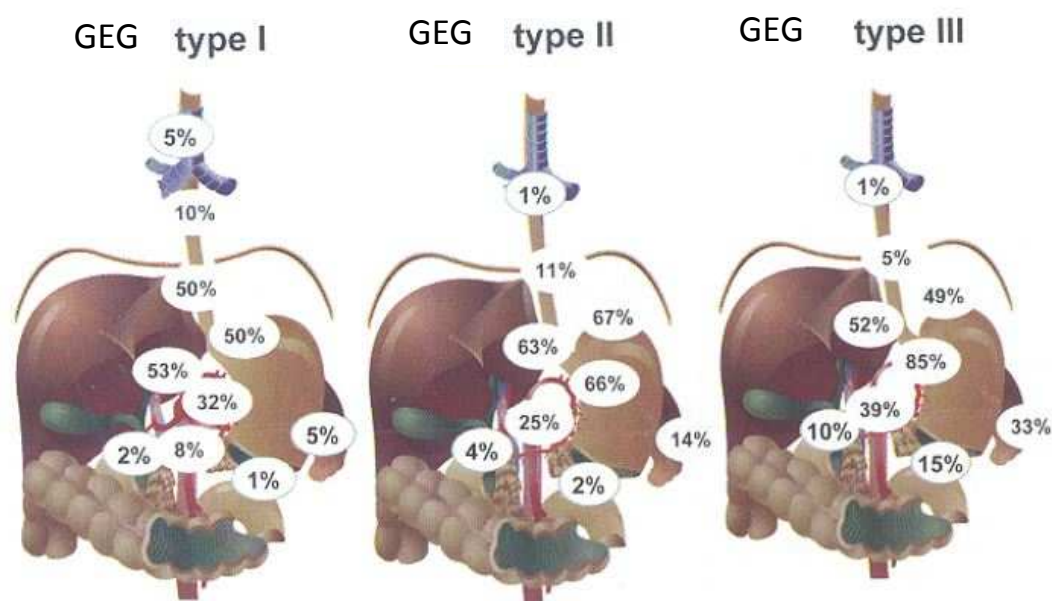
La classificazione proposta da Siewert e Colleghi<sup>[5] [6] [7]</sup> ha contribuito in modo significativo a ridurre le incertezze in termini di definizione e classificazione delle neoplasie della GEG ed è ancora ampiamente utilizzata. Essa distingue tre tipi di adenocarcinomi della giunzione (Figura 1):

- **Siewert tipo I** interessa l'esofago distale nel tratto da 5 a 1 cm sopra la linea Z e nella maggior parte dei casi, origina da aree di metaplasia intestinale-Esofago di Barrett;
- **Siewert tipo II** è limitato alla regione cardiaca propriamente detta (da 1 a 2 cm al di sotto della Z) ed origina dall'epitelio giunzionale o da segmenti corti di metaplasia intestinale;
- **Siewert tipo III** insorge nella regione sottocardiale (da 2 a 5 cm al di sotto della linea Z) e poi si estende dal basso alla GEG ed eventualmente all'esofago distale.



(Figura 1) – Siewert Tipo I, II, III; tratto da <sup>[8]</sup>

Il lavoro di Feith et al. <sup>[7]</sup>, ha analizzato 1602 soggetti con diagnosi di adenocarcinoma della GEG, stratificati nelle 3 tipologie di presentazione e trattati con chirurgia esclusiva. Essendo l'infiltrazione linfonodale, in questo lavoro, il principale fattore capace di condizionare la sopravvivenza, gli autori hanno anche analizzato (nella loro casistica) i principali patterns di diffusione linfatica per i tre differenti tipi di presentazione dell'adenocarcinoma della GEG, registrando una notevole variabilità del tasso di coinvolgimento delle stesse stazioni linfonodali in funzione del tipo di lesione (Siewert tipo I, II e III) come si può apprezzare nella figura di seguito riportata, tratta dallo stesso lavoro (Figura 2) (**IIb**).



(Figura 2) – Differenza dei tassi di coinvolgimento delle stazioni linfonodali di medesimo livello in differenti tipi di lesione GEG: Siewert I, II e III - modificato da [7]

Lavori recenti sottolineano l'importanza di fare riferimento alla classificazione proposta da Siewert nell'era dei trattamenti multimodali integrati, riconoscendo ad essa anche un valore prognostico: Curtis et al. [9], in accordo alle osservazioni di Feith et al. [7], che pazienti con diagnosi di neoplasia della GEG con lesione Siewert tipo III presentano più frequentemente tumori di maggiori dimensioni e aggressività.

La settima edizione del TNM pubblicata dall'AJCC nel 2010 [1], diversamente dalla precedente edizione, classifica i carcinomi della GEG (nei 3 tipi di lesione sec. Siewert) insieme a quelli dell'esofago e li differenzia nettamente dai tumori gastrici. In particolare per il corrispettivo della Siewert tipo III (più facilmente occasione di confusione rispetto a lesioni gastriche secondo la nuova classificazione): un tumore il cui epicentro sia situato entro 5 cm dalla GEG e che si estenda anche all'esofago è classificato e stadiato come tumore dell'esofago.

Diversamente: una lesione con epicentro nello stomaco, oppure con epicentro a più di 5 cm dalla GEG, o anche con epicentro entro 5 cm dalla GEG, ma senza estensione nell'esofago è classificata e stadiata come tumore gastrico.

Un altro elemento da sottolineare circa i nuovi criteri di classificazione dei linfonodi loco-regionali della settima edizione includono il numero e non la sede dei linfonodi metastatici (Figura 3).

■ T is carcinoma in situ / displasia di alto grado	■ N0 assenza di metastasi nei linfonodi regionali
■ T 1 lamina propria o sottomucosa	■ N1 metastasi in 1-2 linfonodi regionali
– T1a lamina propria o muscolaris mucosae	■ N2 metastasi in 3-6 linfonodi regionali
– T1b sottomucosa	■ N3 metastasi in 7 o più linfonodi regionali
■ T2 muscolare propria	
■ T3 Avventizia	M metastasi a distanza
■ T4 strutture adiacenti	■ M1 presenza di metastasi a distanza
– T4a pleura, pericardio, diaframma	
– T4b altre strutture adiacenti come aorta, corpi vertebrali, trachea	

(Figura 3 – TNM VII<sup>a</sup> Edizione- Esofago

In giallo sono evidenziate le variazioni introdotte dalla 7<sup>o</sup> Edizione)

Molti studi hanno tentato di comparare l'efficacia delle due classificazione (6<sup>a</sup> e la 7<sup>a</sup> Edizione UICC-AJCC) con risultati ancora non definitivi: alcuni di questi suggeriscono che l'impiego della 7<sup>a</sup> Edizione offre una migliore stratificazione prognostica dei pazienti (in termini di sopravvivenza) rispetto alla 6<sup>a</sup> Edizione soprattutto nei paesi occidentali <sup>[10] [11]</sup>.

Gli esami clinico-strumentali utili per la stadiazione delle neoplasie della GEG sono gli stessi utili nello staging delle neoplasie esofagee (Vedi Capitolo Tumori Esofagei).

In quest'ambito segnaliamo l'importanza dell'ecografia endoscopica, che fornisce maggiori informazioni rispetto all'esame endoscopico standard circa l'estensione sottomucosa esofagea della neoplasia ed il ruolo anche prognostico della Tomografia a Emissione di Positroni (PET) sia nella stadiazione, che nella valutazione della risposta al trattamento preoperatorio e nel follow-up.

## 2. ESAMI CLINICO-STRUMENTALI

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale), markers (CEA, Ca 19-9)
- Laparoscopia (con lavaggio peritoneale) è un esame raccomandabile per escludere □malattia peritoneale <sup>[12]</sup> (**B**).

Benché opzionale per lesioni esofagee in generale, può essere utilmente considerata per lesioni di tipo Siewert II e III per individuare eventuali metastasi non evidenziate radiologicamente <sup>[13]</sup> (**B**).

- Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con esame bioptico (definizione e tipizzazione del T) <sup>[14]</sup> (**A**)
- RX Transito esofageo (definizione del T) <sup>[13]</sup> (**C; opzionale**).

- Ecoendoscopia (EUS) per uno studio più dettagliato della profondità parietale delle lesioni (T) e per la stadiazione di N loco-regionale <sup>[15] [16]</sup> (**IIA;B**).
- EUS è maggiormente efficace in associazione alla TC consentendo agoaspirati eco guidati di linfonodi loco regionali (EUS + FNA) <sup>[14]</sup> (**A**).
- 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) <sup>[14]</sup> (**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 <sup>[14]</sup> (**B**).
- Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) 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 <sup>[14]</sup> (**B**). Per la valutazione della risposta ai trattamenti Radio- Chemioterapici, PET sembra mostrare un valore predittivo nella identificazione dei pazienti in risposta completa (pCR). PET è esame di elevata affidabilità per la diagnosi di malattia al IV Stadio <sup>[14]</sup>. Deve essere sempre eseguita in associazione alla TC <sup>[17]</sup> (**B**).
- Descrizione dell'intervento e tipizzazione istologica (dimensioni del T, Grading, sede, esame dei linfonodi e studio dei margini di resezione) <sup>[17]</sup> (**B**).
- PFR (Prove di Funzionalità Respiratoria) e Videat Cardiologico (ECG); Ecocardiogramma e Consulenza cardiologica), funzionalità renale ed epatica <sup>[17]</sup> (**B**).
- Specifica diagnostica o patologica della categoria Siewert <sup>[17]</sup> (**C**).
- HER2-neu in caso di malattia metastatica certa o sospetta (per le Siewert II-III specie se ad ampia estensione distale) <sup>[13]</sup> (**B**).
- Valutazione nutrizionale nei pazienti con perdita di peso > 10% negli ultimi 3 mesi <sup>[13]</sup> (**B**).

### 3. OPZIONI TERAPEUTICHE

#### 3.1. Aspetti generali

La classificazione di Siewert è stata usata spesso come guida al trattamento chirurgico e multimodale. L'approccio multidisciplinare per tali patologie è da considerarsi mandatorio o fortemente suggerito. I principali fattori per la scelta della terapia sono: stadio del tumore, sede, tipo istologico e condizioni cliniche generali del paziente <sup>[13]</sup>.

La terapia chirurgica si basa sulla localizzazione topografica della lesione: per cui si consiglia un approccio mirato caso per caso, previa accurata stadiazione preoperatoria che peraltro escluda, preferibilmente attraverso Laparoscopia o Eco-laparoscopia, una carcinosi peritoneale e/o metastasi epatiche.

La chirurgia resta il gold-standard per il trattamento dei tumori della GEG, la cui strategia dipende dal livello e tipo di diffusione neoplastica (diffusione intramurale e stato linfonodale) <sup>[18]</sup>.

La sopravvivenza con la sola chirurgia rimane ridotta, con una SVV a 5 anni che varia dal 17% al 35%, con un tasso di recidiva del 50% entro 12 mesi <sup>[7]</sup> (**IIa**) <sup>[19]</sup>.

In generale, le lesioni di tipo Siewert I e II possono essere trattate seguendo le indicazioni di base del trattamento per neoplasie esofagee, le lesioni di tipo Siewert III secondo quelle per neoplasie gastriche <sup>[13]</sup>.

### 3.2. Chirurgia:

- **Siewert I e II:** Gastrectomia prossimale ed esofagectomia subtotale con linfadenectomia addominale D2 e mediastinica è la tecnica chirurgica più utilizzata <sup>[8] [13] [18] [20] [17]</sup>.

Può essere eseguita mediante due differenti approcci chirurgici:

1. trans-toracico.
2. trans-iatale.

- **Siewert III:** gastrectomia totale ed esofagectomia distale con linfadenectomia addominale D2 e mediastinica inferiore <sup>[8] [13] [18] [20] [17]</sup>.

### 3.3. Radiochemioterapia

Il beneficio clinico delle terapie neoadiuvanti (in particolare la radiochemioterapia concomitante) è confermato dalle evidenze di letteratura per i tumori esofagei localmente avanzati (vedi capitolo dedicato). Inoltre, i trattamenti neoadiuvanti (valutati come CT, sia esclusiva che in forma di RTCT) hanno dimostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia con un beneficio assoluto a 5 anni del 9% ad una recente metanalisi (**Ia; A**) <sup>[21]</sup>, dato indipendentemente confermato (**Ia; A**) <sup>[22]</sup>, oltre ad incrementare i tassi di retrostadiazione, resezione R0, di retrostadiazione preoperatoria, di risposta linfonodale completa (particolarmente importante alla luce delle nuove codifiche del TNM per il parametro “N”), di induzione di risposte patologiche complete (**Ia; A**) <sup>[23] [24] [25] [26]</sup>, e sopravvivenza libera da malattia, senza rilevare un incremento globale delle complicanze postoperatorie. In analisi per sottogruppi, tale effetto era massimo per le lesioni GEG pure, seguite da quelle esofagee e infine da quelle gastriche. Il diretto confronto della RTCT con la CT ha rilevato un trend maggiore ma non significativo a favore della RTCT (p=0.38) in questo specifico setting di analisi. In alcune casistiche è stato anche registrato un

ridotto ma significativo beneficio nei tassi di disseminazione ematogena rispetto alla sola chirurgia **(Ia; C)** <sup>[27]</sup>.

Due recenti trial randomizzati (con caratteristiche più attinenti al dettaglio delle GEG) hanno confrontato direttamente RTCT contro CT nell'approccio preoperatorio per lesioni esofagee: uno di fase II che arruolava solo istologia adenocarcinomatosa dell'esofago toracico e della GEG **(Ia; C)** <sup>[28]</sup>, l'altro di fase III che arruolava adenocarcinomi Siewert I,II,III **(Ia; C)** <sup>[29]</sup>. Entrambi non hanno rilevato un vantaggio di sopravvivenza della RTCT rispetto a CT, benchè dovrebbero essere tenute in considerazione alcune limitazioni derivanti dalle scelte terapeutiche e metodologiche applicate <sup>[3]</sup>. Entrambi gli studi hanno rilevato un vantaggio statisticamente significativo in termini di tasso di radicalità della resezione chirurgica e di risposte patologiche ottenute a favore della RTCT. Ai pazienti con risposta patologica era associata una prognosi significativamente migliore, indipendentemente dal braccio di arruolamento. In uno dei due <sup>[29]</sup> è stato anche riscontrato un tasso statisticamente maggiore di pazienti con negatività anatomopatologica dello status linfonodale [pN0] (RTCT=64.4%, CT=36.7%; p= 0.01), elemento cui era associata una SVV a 3 anni significativamente superiore (pN0=64.2% vs pN+= 38.8%; p<0.001) a prescindere dal braccio di arruolamento **(Ia; C)**.

### **3.4. Opzioni Terapeutiche in Dettaglio**

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

##### *Opzioni standard*

1. Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione termica **(B)** <sup>[13] [17]</sup>
2. Terapia fotodinamica (PDT) **(B)** <sup>[17]</sup>

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

##### *Opzioni standard*

1. Resezione endoscopica mucosa per via endoscopica o ablazione (per T1a) **(B)** <sup>[13] [17]</sup>
2. Esofagectomia (T1a) **(B)** <sup>[13] [17]</sup>
3. Esofagectomia (T1b- T2N0M0 G1-2) **(A)** <sup>[13] [20] [17]</sup>



4. Radio-chemioterapia concomitante neoadiuvante (45-50.4 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) (T2N0M0 G1-2) <sup>[13] [20] [21] [25] [30] [31]</sup> (**Ia; C**)
5. Chemioterapia neoadiuvante (Peri/Preoperatoria) (5FU e CDDP) (T2 N0M0 G1-2) <sup>[13] [20] [21] [32] [33] [34] [35] [36]</sup> : riservato a pazienti non proponibili per la radiochemioterapia concomitante o per controindicazioni alla □Radioterapia o dopo discussione collegiale del caso (principalmente per pazienti con Siewert III) (**Ia; B**)
6. Radio-chemioterapia adiuvante in caso di R0 con N+ patologico (dissezione linfonodale ≤ D1), R1 ed R2 <sup>[37] [38]</sup> (**Ib; A**)

## **Stadio IIA (T2 N0 M0 G3) & Stadio IIB (T1-T2 N1 M0; T3 N0 M0) & 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) <sup>[21] [22] [25] [26] [27] [29] [30] [31] [32]</sup> (**Ia; A**)
2. Chemioterapia neoadiuvante (5FU e CDDP) (17-20): riservato a pazienti non proponibili per la radiochemioterapia concomitante o per controindicazioni alla □Radioterapia o dopo discussione collegiale del caso (principalmente per pazienti con Siewert III) <sup>[21] [22] [26] [27] [29] [32] [33] [34] [35] [36]</sup> (**Ia; B**)
3. Radio-chemioterapia (50.4-64.8 Gy 1.8 Gy/die; CDDP e 5-FU) concomitante definitiva (pazienti inoperabili “a priori”) <sup>[39] [40]</sup> (**Ib; A**)
4. Esofagectomia: per pazienti non-fit sia per radioterapia che per chemioterapia <sup>[13] [17] [21] [22, 26] [27] [32]</sup> (**IIa; A**)
5. Radio-chemioterapia adiuvante in caso di R0 con N+ patologico (dissezione linfonodale ≤ D1), R1 ed R2 <sup>[37] [38]</sup> (**Ib; A**)

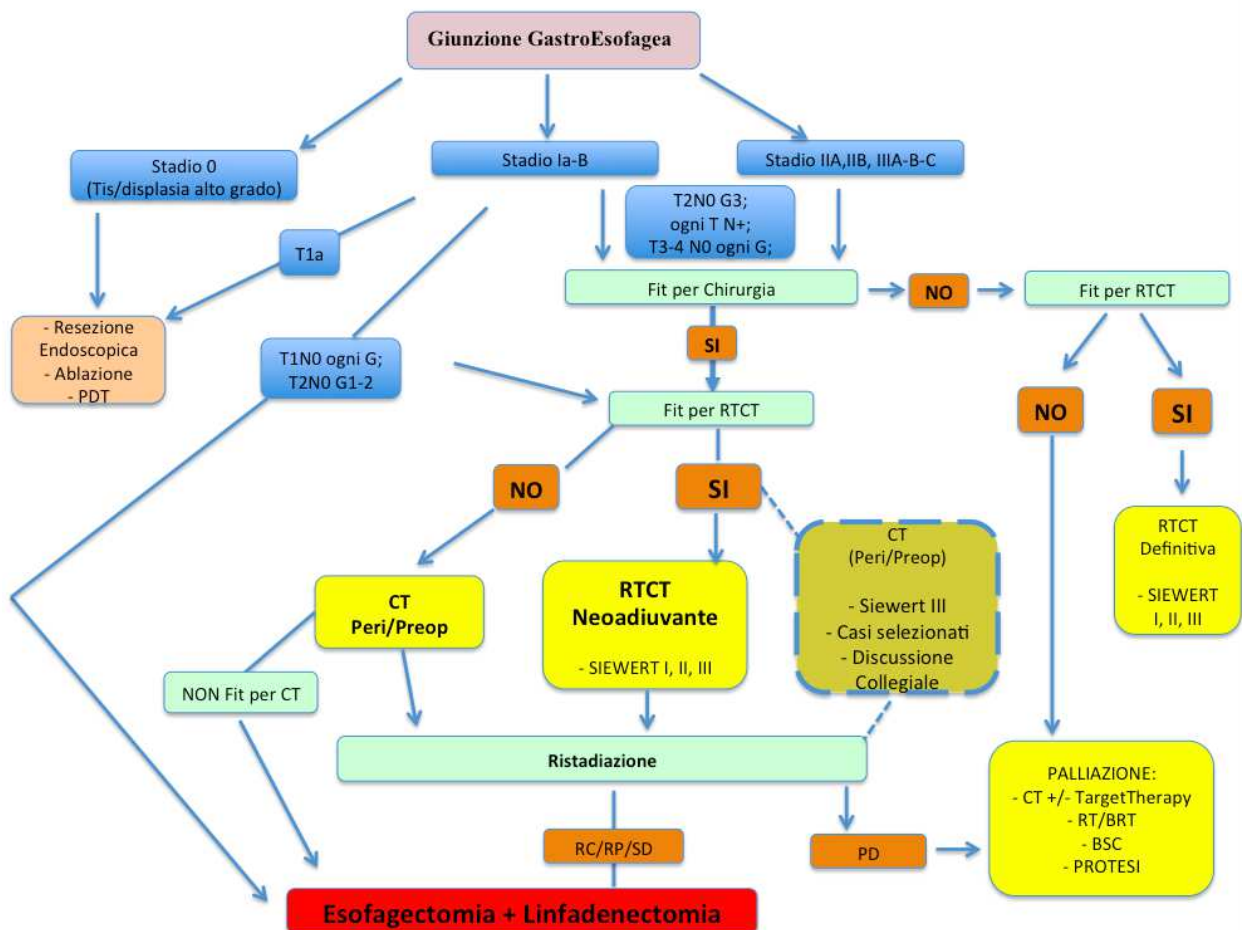
## VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Per la valutazione della risposta dopo un trattamento concomitante radio-chimioterapico neoadiuvante o radicale, il timing minimo è di 30 giorni (con un tempo massimo di 6-7 settimane) dal termine del trattamento (Vedi Capitolo Tumori Esofago).

## Stadio IV (T1-4 N0-3 M1) + Recidiva loco-regionale della Neoplasia Esofagea

Vedi Capitolo Tumori Esofagei

### Algoritmo Terapeutico



## 4. NOTE DI TECNICA DI RADIOTERAPIA

La descrizione degli aspetti di base correlati alle caratteristiche del Set-Up (circa procedure di immobilizzazione ed acquisizione delle immagini TC) o delle dosi di prescrizione non differiscono attualmente da quanto riportato nel capitolo dedicato alle Neoplasie Esofagee (o eventualmente Gastriche per le note di Set-up in casi di Siewert III con ampia estensione caudale). Si rimanda pertanto alle rispettive sezioni, riportando di seguito solo alcune puntualizzazioni specifiche.

La definizione dei Volumi di Interesse per il trattamento radiante è trattata in dettaglio con specifico riferimento alle 3 tipologie di lesione della GEG (Siewert I, II, III).

### 4.1. Definizione dei Volumi di Trattamento:

Considerando i tumori della GEG come lesioni esofagee, il trattamento di elezione è quello preoperatorio. Per il trattamento postoperatorio di pazienti non precedentemente irradiati, valgono le indicazioni del capitolo dei Tumori dell'Esofago; nella pratica quotidiana e previa discussione multidisciplinare del caso si può anche fare riferimento a quello dei Tumori dello Stomaco (per lesioni Siewert III con ampia estensione caudale).

- GTV (Gross Tumor Volume) <sup>[41]</sup>.
- Il GTVT (che include la lesione primaria -T-) e GTVN (che include le aree linfonodali positive alla diagnosi secondo le metodiche diagnostiche applicate/disponibili -N-) sono definiti sulle scansioni TC con l'ausilio delle metodiche diagnostiche di stadiazione;
- CTV (Clinical Target Volume) [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [26] [27] [49] [50].
- CTV 1a: GTV della neoplasia primitiva + 3 cm (istotipo squamoso) e 5 cm (adenocarcinoma) in senso longitudinale sia craniale sia caudale lungo il viscere (esofago e stomaco) e 1,5 - 2 cm in senso radiale alla malattia bulky, modificando il CTV in base alle barriere anatomiche-OAR (con rispetto dei limiti anatomici così come il pericardio, i corpi vertebrali, la pleura e i vasi). [51] . Alcuni autori suggeriscono margini lievemente ridotti: 3-4 cm superiore ed inferiore; 1 cm di espansione radiale [13];
- CTV 1b: GTV del linfonodo positivo + 3 cm di margine cranio-caudale e laterale. Alcuni autori suggeriscono margini lievemente ridotti: 0.5-1 cm di espansione circonferenziale <sup>[13]</sup>;

- CTV 2: linfonodi regionali (Definiti secondo la classificazione della Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) del 1998 <sup>[43]</sup> <sup>[42]</sup> <sup>[52]</sup> <sup>[53]</sup>; Contornati aggiungendo un margine di circa 5 mm ai vasi ematici corrispondenti <sup>[41]</sup> ;
  - Siewert I: Stazioni 1, 2, 7, 9, 19, 20, 110, 111, 112; includere la stazione 16a1 nel CTV solo per positività linfonodale nelle stazioni linfonodali 1,2,7,9,19,20, o per il coinvolgimento di altre sedi sottodiaframmatiche.
  - Siewert II: Stazioni 1, 2, 3, 7, 9, 19, 20, 110, 111; includere le stazioni 8a, 11p, 16a1 nel CTV solo per positività linfonodale in altre stazioni linfonodali sottodiaframmatiche
  - Siewert III: Stazioni 1, 2, 3, 7, 9, 19, 20, 110, 111; includere le stazioni 4sa, 4sb, 4d, 8a, 10, 11p, 11d, 16a1 nel CTV solo per positività linfonodale in altre stazioni linfonodali sottodiaframmatiche

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 + 2 -4 cm di margine in senso longitudinale sia craniale sia caudale lungo il viscere (esofago e stomaco) e 1,5 - 2 cm in senso radiale (modificando il CTV in base alle barriere anatomiche-OAR).
- 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 cm in senso longitudinale) secondo le raccomandazioni dell'ICRU 62 (37- 38). Alcuni autori suggeriscono margini lievemente ridotti: 0.5 - 1 cm di espansione circonferenziale <sup>[13]</sup>. E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia elaborato e personalizzato per singolo Centro.

In tal senso l'uso di una definizione personalizzata dell'Internal Target Volume (ITV) è particolarmente utile, ove possibile, per il trattamento delle lesioni della Giunzione Gastro-Esofagea: ciò può influenzare il sopraindicato margine complessivo di espansione per ottenere il PTV. Per Centri in cui non sia applicabile l'individualizzazione dell'ITV (ad

esempio con metodiche 4D), l'ITV può essere aggiunto al CTV nell'ordine di 1 cm in senso radiale, 1.5 cm distalmente e 1 cm in senso prossimale.

- Organi a Rischio (OARs): midollo spinale, polmone dx, polmone sx, cuore, fegato, intestino tenue e reni.

## 4.2. 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 <sup>[54]</sup> <sup>[55]</sup> e senza associazione chemioterapica.  
Dose totale: 45-50.4 Gy/64.8-70.2 Gy (con "boost") <sup>[52]</sup>. □
- 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 <sup>[51]</sup>.  
Dose totale: 45-50.4 Gy <sup>[52]</sup>.
- Radio-chemioterapia adiuvante: 45-50.4 Gy (1.8 Gy/die) unicamente sul grande volume (letto operatorio/R1/R2 + linfonodi loco-regionali) <sup>[52]</sup>.
- Radioterapia palliativa: è possibile utilizzare schemi convenzionali o ipofrazionati in relazione al performance status e all'entità del sintomo (stenosi con disfagia). □  
Schede possibili (ERT): 50 Gy (1.8 Gy/die); 30 Gy (3.0 Gy/die); 20 Gy (4.0 Gy/die) <sup>[52]</sup> <sup>[53]</sup>.  
Schede 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) <sup>[55]</sup> <sup>[56]</sup>.

## 4.3. Planning Radioterapico

- La simulazione virtuale (TC -Simulazione) per radioterapia 3D-Conformata o ad Intensità Modulata (IMRT) è strettamente raccomandata <sup>[13]</sup>
- L'uso della radioterapia IMRT può essere utile in casi selezionati per ridurre la dose agli organi a rischio come cuore e polmoni, ponendo particolare attenzione alla distribuzione delle basse e medie dosi
- Vedi Capitolo Tumori Esofagei e Tumori Gastrici

## 5. FOLLOW UP

Le Linee Guida per il trattamento dei tumori dell'esofago <sup>[13]</sup> <sup>[20]</sup> propongono che il follow-up clinico e strumentale sia maggiormente indirizzato al controllo della sintomatologia riferita dal paziente dall'inizio della sua comparsa, al controllo del suo stato nutrizionale e di eventuali disturbi di transito, che possono essere dovuti al precedente trattamento o ad una recidiva di malattia e che vanno indagati, se presenti, con radiografia baritata delle vie digestive superiori e con esofagogastroduodenoscopia.

Gli esami previsti sono i seguenti:

- 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. E' pertanto raccomandabile un esame PET/TC di base in questo setting di pazienti).

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

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 stent.

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), peso e stato nutrizionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(7): 1721-1724 [PMID: 20369299 DOI: 10.1245/s10434-010-1024-1]
2. Marsman WA, Tytgat GN, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2005; 92(3): 160-168 [PMID: 16299781 DOI: 10.1002/jso.20358]
3. Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, Mattiucci GC, Valentini V. Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiat Oncol* 2014; 9: 45 [PMID: 24499595 PMCID: 3942272 DOI: 10.1186/1748-717X-9-45]
4. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23(1): 3-9 [PMID: 23207041 PMCID: 3535292 DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.09.008]
5. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58(1): 25-32 [PMID: 3829805]
6. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85(11): 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]
7. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surgical oncology clinics of North America* 2006; 15(4): 751-764 [PMID: 17030271 DOI: 10.1016/j.soc.2006.07.015]
8. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 296-305 [PMID: 21109491 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70125-X]
9. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, Kelly JJ, Byrne JP, Underwood TJ. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J Surg Oncol* 2014; 109(3): 202-207 [PMID: 24243140 DOI: 10.1002/jso.23484]
10. Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, Steyerberg EW, Tilanus HW, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7): 2142-2148 [PMID: 22395974 PMCID: 3381120 DOI: 10.1245/s10434-012-2218-5]
11. Strong VE, D'Amico TA, Kleinberg L, Ajani J. Impact of the 7th Edition AJCC staging classification on the NCCN clinical practice guidelines in oncology for gastric and esophageal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(1): 60-66 [PMID: 23307982]
12. Linee Guida AIOM su Neoplasie dello Stomaco. 2011
13. NCCN. NCCN Guidelines - Esophageal and Esophagogastric Cancers (excluding proximal 5cm stomach). NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Version 1.2014; Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
14. Linee Guida AIOM sul Carcinoma Esofageo. 2010
15. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Haring R, Riecken EO. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut* 1991; 32(1): 16-20 [PMID: 1991632 PMCID: 1379206]
16. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(4): 376-381 [PMID: 2210603]
17. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great B, Ireland tBSOG, the British Association of Surgical O.

Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011; 60(11): 1449-1472 [PMID: 21705456 DOI: 10.1136/gut.2010.228254]

18. Amenabar A, Hoppo T, Jobe BA. Surgical management of gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23(1): 16-23 [PMID: 23207043 DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.09.002]

19. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer* 2010; 13(2): 63-73 [PMID: 20602191 DOI: 10.1007/s10120-010-0555-2]

20. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi51-56 [PMID: 24078662 DOI: 10.1093/annonc/mdt342]

21. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013 [PMID: 23800671 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029]

22. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011; 98(6): 768-783 [PMID: 21462364 DOI: 10.1002/bjs.7455]

23. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 462-467 [PMID: 8672151 DOI: 10.1056/NEJM199608153350702]

24. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW, Trans-Tasman Radiation Oncology G, Australasian Gastro-Intestinal Trials G. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(9): 659-668 [PMID: 16129366 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6]

25. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]

26. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoal112088]

27. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, van der Slangen MJ, Beukema JC, Rutten H, Spruit PH, Reinders JG, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC. Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 2014 [PMID: 24419108 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2186]

28. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47(3): 354-360 [PMID: 21084184 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009]

29. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced



- adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 851-856 [PMID: 19139439 DOI: JCO.2008.17.0506 [pii] 10.1200/JCO.2008.17.0506]
30. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185(6): 538-543 [PMID: 12781882 DOI: S0002961003000667 [pii]]
31. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Camma C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53(7): 925-930 [PMID: 15194636 PMID: 1774092]
32. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebbski V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 681-692 [PMID: 21684205 DOI: S1470-2045(11)70142-5 [pii] 10.1016/S1470-2045(11)70142-5]
33. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27): 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]
34. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG, Radiation Therapy Oncology G, Intergroup USA. 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* 2007; 25(24): 3719-3725 [PMID: 17704421 DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4760]
35. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Geneve J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(13): 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
36. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
37. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
38. Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, Bardram L, Brandt B, Breno J, Svendsen LB. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2012; 101(1): 26-31 [PMID: 22414465]
39. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281(17): 1623-1627 [PMID: 10235156]
40. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr., Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, Tormey DC, Schutt AJ, Hinson J, Sischy B. 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* 1998; 42(2): 269-276 [PMID: 9788404]
41. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, Gulyban A, Poortmans P, Collette L, Kuten A. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and

- treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 164-175 [PMID: 19375186 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.018]
42. Japanese Gastric Cancer A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1(1): 10-24 [PMID: 11957040 DOI: 10.1007/s101209800016]
43. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14(2): 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
44. Cellini F, Valentini V, Pacelli F, D'Ugo D, Mantini G, Balducci M, Gambacorta MA, Nori S. Preoperative radiotherapy in gastric cancer: CTV definition for conformal therapy according to tumor location. *Rays* 2003; 28(3): 317-329 [PMID: 15018320]
45. Yi Y, Yu J, Li B, Yang F, Huang W, Sun H, Gong H, Zhou T, Lin H. 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* 2010; 96(2): 223-230 [PMID: 20584555 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.04.031]
46. Yamashita H, Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254(2): 274-280 [PMID: 21772128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182263911]
47. Goto H, Tokunaga M, Miki Y, Makuuchi R, Sugisawa N, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Niihara M, Tsubosa Y, Terashima M. The optimal extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and Siewert type III patients. *Gastric Cancer* 2014 [PMID: 24658651 DOI: 10.1007/s10120-014-0364-0]
48. Kakeji Y, Yamamoto M, Ito S, Sugiyama M, Egashira A, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Toh Y, Maehara Y. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg Today* 2012; 42(4): 351-358 [PMID: 22245924 DOI: 10.1007/s00595-011-0114-4]
49. Chang JS, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, An JY, Lee YC, Rha SY, Lee CG, Koom WS. Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012; 104(3): 367-373 [PMID: 22981610 DOI: 10.1016/j.radonc.2012.08.017]
50. Yoon HI, Chang JS, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, An JY, Lee YC, Rha SY, Kim KH, Koom WS. Defining the target volume for post-operative radiotherapy after D2 dissection in gastric cancer by CT-based vessel-guided delineation. *Radiother Oncol* 2013; 108(1): 72-77 [PMID: 23777669 DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.025]
51. Khan F, Gerbi B. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 3rd ed, 2012
52. Perez C, Purdy J, et al. Radiation therapy of carcinoma of the lung and esophagus. In: Levitt S, et al, editors. *Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications*. Philadelphia: Lea & Febigar 1984
53. Perez C, Brady L, Halperin E. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed, 2008
54. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999
55. Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. 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* 2002; 53(1): 127-133 [PMID: 12007950]
56. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. 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* 1997; 38(1): 127-132 [PMID: 9212013]

# STOMACO

*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 13.500 nuovi casi e circa 12.000 decessi per il 2011), nonostante la sua incidenza sia in diminuzione (2).

I risultati di recenti studi clinici di chemio-radioterapia postoperatoria (3,4), di chemioterapia perioperatoria (5,6) e di chemio-radioterapia 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 é suddiviso in tre parti: 3° superiore (cardias e fondo), 3° medio (corpo) e 3° inferiore (antro e piloro). A 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.**



## 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 (**Fig3**). 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 e, pertanto, non verranno trattati in questo capitolo. La classificazione TNM è riportata in **Tab.1**.

### Tab 1: Classificazione TNM

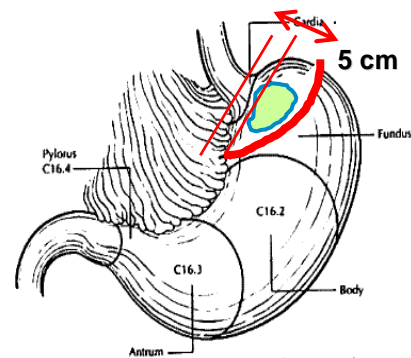
- Tx il tumore primitivo non può essere definito
- T0 non evidenza di tumore primitivo
- Tis carcinoma in situ
- T1 tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
  - T1a che invade la lamina propria
  - T1b, fino alla sottomucosa
- T2 tumore che invade la muscolare propria
- T3 tumore che infiltra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

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. 3 Carcinoma Gastrico**



## **OPZIONI TERAPEUTICHE E ALGORITMI**

### **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) (**II a; 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) (**II a; b**)

### **Stadi IIA-IIB, IIIA-IIIB-IIIC**

#### ***Opzioni***

1. Gastrectomia radicale sub-totale o totale (in relazione alla sede della neoplasia) e linfadenectomia preferenzialmente D2, seguita da chemioterapia adiuvante (a base di 5FU) nei pazienti ad alto rischio (N+) (11) (**Ia; A**)
2. Gastrectomia radicale sub-totale o totale (in relazione alla 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+. (11) (**IIB; B**)
3. Chemioradioterapia adiuvante (5FU-45Gy/5FU) dopo intervento chirurgico senza adeguata linfadenectomia (< D1) o dopo resezione R1. (11) (**IIB; A**)
4. Chemioterapia perioperatoria (ECF) (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 (**IIa**) e l'Oxaliplatino può sostituire il DDP (**IIa**) 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/ Simulatore con il paziente nelle condizioni di set-up, dopo la scelta dell'isocentro provvisorio 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 essere esteso al duodeno per un margine di almeno 3 cm dal GTV.
- Nel caso di tipo diffuso comprendere tutto lo stomaco.

CTVnodal: GTV dei linfonodi positivi + 0,5 cm 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 0,5 cm dei rispettivi vasi .

- Per i tumori del 3° prossimale (oltre 5 cm dal cardia o entro i 5 centimetri ma senza interessamento della giunzione), il CTVnodal dovrà includere i linfonodi perigastrici (stazioni 1,2, 3,4s e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, arteria splenica (7,8,9,11). Se N+ si dovranno comprendere anche le stazioni infradiaframmatiche, del peduncolo epatico e para-aortiche (19,12,16a1 e 16a2) e i pilastri in caso di localizzazione posteriore.
- 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, arteria splenica, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore (7,8,9,11,12,13,14). Se N+ si dovranno comprendere anche i linfonodi pancreatici anteriori e i paraortici (17-16a2).
- Per i tumori del 3° distale, il CTVnodal dovrà includere i linfonodi perigastrici (stazioni 3,4d, 5,6) e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, arteria splenica prossimale, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore e paraortici (stazioni 7,8,9,11,12,13,14,16a2). Se N+ si dovranno comprendere anche i linfonodi pancreatici anteriori (17).

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 destro e sinistro, 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 terapeutica per i pazienti ad alto rischio dopo chirurgia radicale (stadio T3-4 e/o N+ con N/N+ ratio significativo (>25%) (**IIb,B**) o dopo chirurgia non adeguata per linfadenectomia <D2 o dopo chirurgia R1 (11) (**II b,A**)

**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 (10,27-30)

**CTV.** 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.

- Per i tumori del 3° prossimale, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica (7,8,9,10,11). Se N+ si dovranno comprendere anche le stazioni infradiaframmatiche, del peduncolo epatico e para-aortiche (19,12,16a1) e se N Ratio >25% anche i linfonodi para-aortici 16a2. In caso di N+ e presentazione posteriore di malattia includere i pilastri ed il letto tumorale.

In caso di gastrectomia sub-totale l'inclusione dello stomaco residuo puo' essere omessa **solo in casi selezionati** dove i margini chirurgici risultano > 5 cm all'esame istopatologico e se linfadenectomia D2 > 25 LFN; lo stomaco residuo va sempre incluso in caso di non specifica dei margini nel report anatomico-patologico e/o se T4 e/o N+.

- Per i tumori del 3° medio, il CTV dovrà includere sempre l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi e le stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, ilo splenico, arteria splenica, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore (7,8,9,10,11,12,13,14). Se N+ si dovranno comprendere anche i linfonodi pancreatici anteriori e i paraortici (17,16a2) e se N Ratio > 25% anche i linfonodi paraortici (16b1). In caso di N+ e presentazione posteriore di malattia includere il letto tumorale con corpo/testa pancreas.
- Per i tumori del 3° distale, il CTV dovrà includere l'eventuale stomaco residuo con le relative stazioni linfonodali perigastriche non asportate, l'anastomosi, 3-5 cm di margine sul moncone duodenale e i linfonodi delle stazioni dell'arteria gastrica sin., arteria epatica, tripode celiaco, arteria splenica prossimale, peduncolo epatico, pancreatici posteriori, arteria mesenterica superiore e paraortici (stazioni 7,8,9,11p,12,13,14,16a2). Se N+ si dovranno comprendere anche i linfonodi pancreatici anteriori (17) e se N Ratio > 25% anche i linfonodi paraortici (16b1).

In caso di gastrectomia sub-totale l'inclusione dello stomaco residuo puo' essere omessa **solo in casi selezionati** dove i margini chirurgici risultano > 5 cm all'esame

istopatologico e se linfadenectomia  $D2 > 25$  LFN; lo stomaco residuo va sempre incluso in caso di non specifica dei margini nel report anatomo-patologico e/o se T4 e/o N+.

**Opzione:** escludere dai volumi tutte le stazioni linfonodali nei casi N0 (T3N0) con  $D2 > 25$  LN (29,31)

R1: raccomandabile prendere in considerazione le clips chirurgiche, l'esame istopatologico ed il supporto del radiologo. Per quanto riguarda l'espansione: se anastomotico, 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.

**OARs:** gli organi critici da contornare nella pianificazione del trattamento sono i seguenti: polmone destro e sinistro, 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' mandatoria 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 (32).

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 (33-37).

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 (34)	Bilateral whole kidney
Fegato	Dose Media < 30-32 Gy (35)  V30 ≤ 30% (24)	Whole liver
Polmone	V20 ≤ 30% Dose media: 20-23 Gy (36)	Whole organ. For combined lung
Intestino Tenue	V15 <120 cc  V45 < 195 cc (37)	Individual small bowel loops Entire peritoneal potential space of bowel

#### 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 enterale (digiunostomia) o parenterale (10) (**Ib;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.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
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. Linee 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. 2<sup>nd</sup> English ed. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
14. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition (UICC) 2010;
15. Mocellin 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. Chang JS1, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, An JY, Lee YC, Rha SY, Lee CG, Koom WS. Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol*; 104: 367-73, 2012
31. 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
32. 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
33. Gagliardi G, constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose-Volume effects in the hearth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 77-85; 2010
34. Dawson L, Brian BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 108-115; 2010
35. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson L, et al. Radiation-associated liver injury . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: 94-100; 2010
36. 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
37. 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; 201

# PANCREAS

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

## INTRODUZIONE

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

In Italia i tassi di incidenza e di mortalità, stimati nel 2012, sono rispettivamente di 10.1 e di 9.8 casi su 100,000 abitanti (4) con una leggera prevalenza nell'Italia settentrionale.

La neoplasia pancreatica, 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 (5, 6).

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 (7,8).

Anche per le forme localizzate sottoposte a chirurgia radicale, la prognosi resta scoraggiante con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5% (9) (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>). 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) (10).

## 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

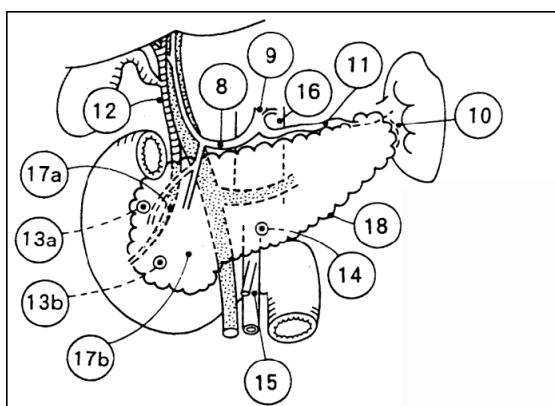
**M1** metastasi a distanza

<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadio IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadio IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadio III</b>	T4	Ogni N	M0
<b>Stadio IV</b>	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).**

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



**Fig.1:** Stazioni linfonodali regionali del pancreas (JPS- Japanese Pancreas Society). (11)

## 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 2-2014 (**livello di evidenza 2 A**) prevedono:

a) TC Addome con protocollo dedicato (TC trifasica a strato sottile) per stadiare la malattia ed esprimere un giudizio di resecabilità quanto più possibile corretto.

- b) 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.
- c) TC/PET al momento ha un ruolo ancora incerto; può essere considerata solo dopo TC, nei pz ad “alto rischio” per escludere lesioni metastatiche (ad esempio, pazienti con valori elevati di Ca19-9).
- d) 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. La biopsia EUS-guidata è preferibile alla biopsia TC-guidata nei pazienti con malattia resecabile, poiché diminuisce il rischio di disseminazione peritoneale di malattia rispetto all'approccio percutaneo.
- 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” (bordeline per chirurgia, operabili ma con valori di Ca 19/9 molto elevati, tumore o adenopatie voluminose)
- g) Determinazione del marker CA 19/9. Il livello preoperatorio di questo antigene sembrerebbe essere un utile fattore prognostico di sopravvivenza (12)
- 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) (13,14).**

#### **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.

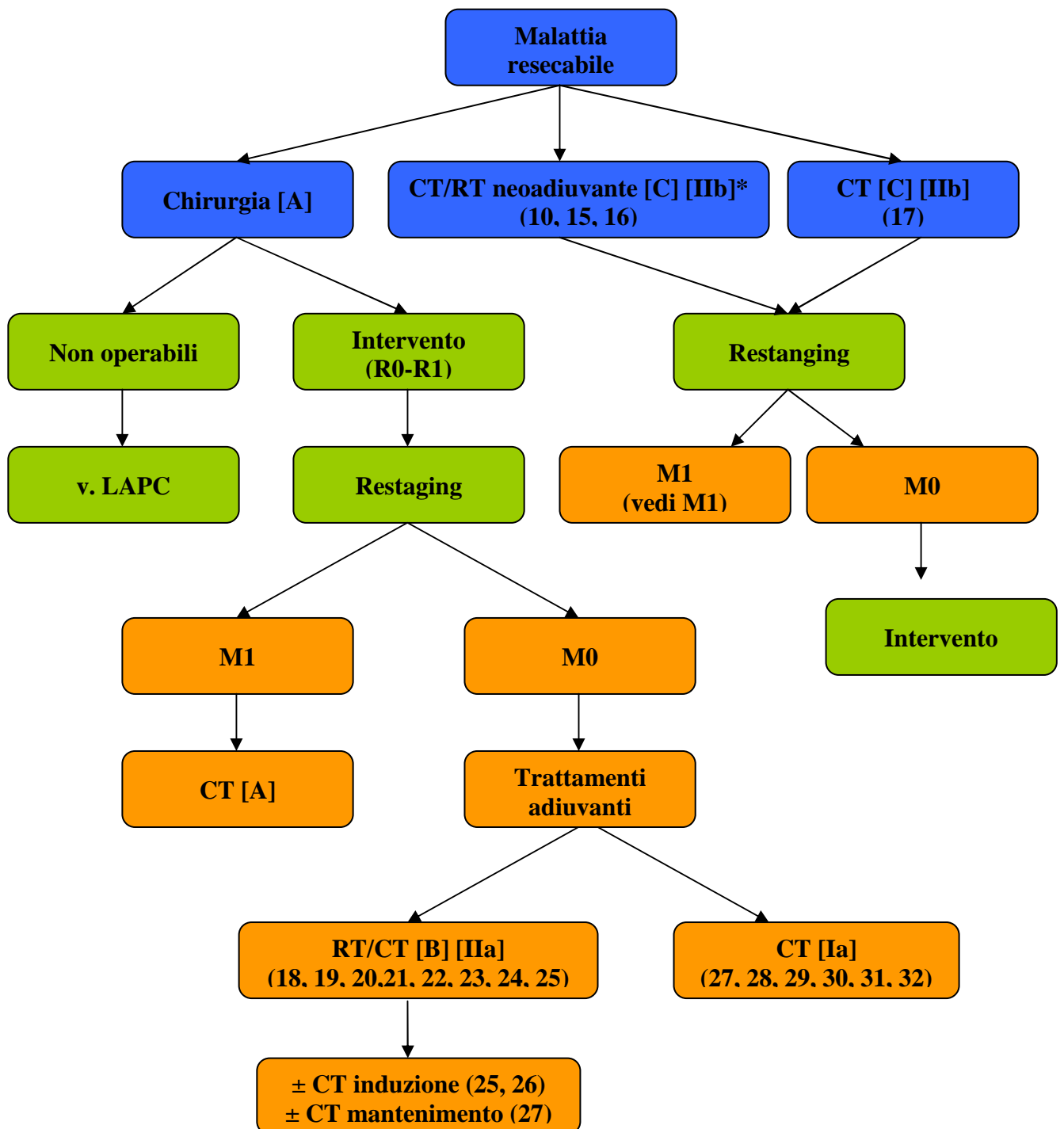
Occlusione di vena mesenterica superiore o vena porta non ricostruibile.

Invasione aortica.

Metastasi a linfonodi extraregionali.

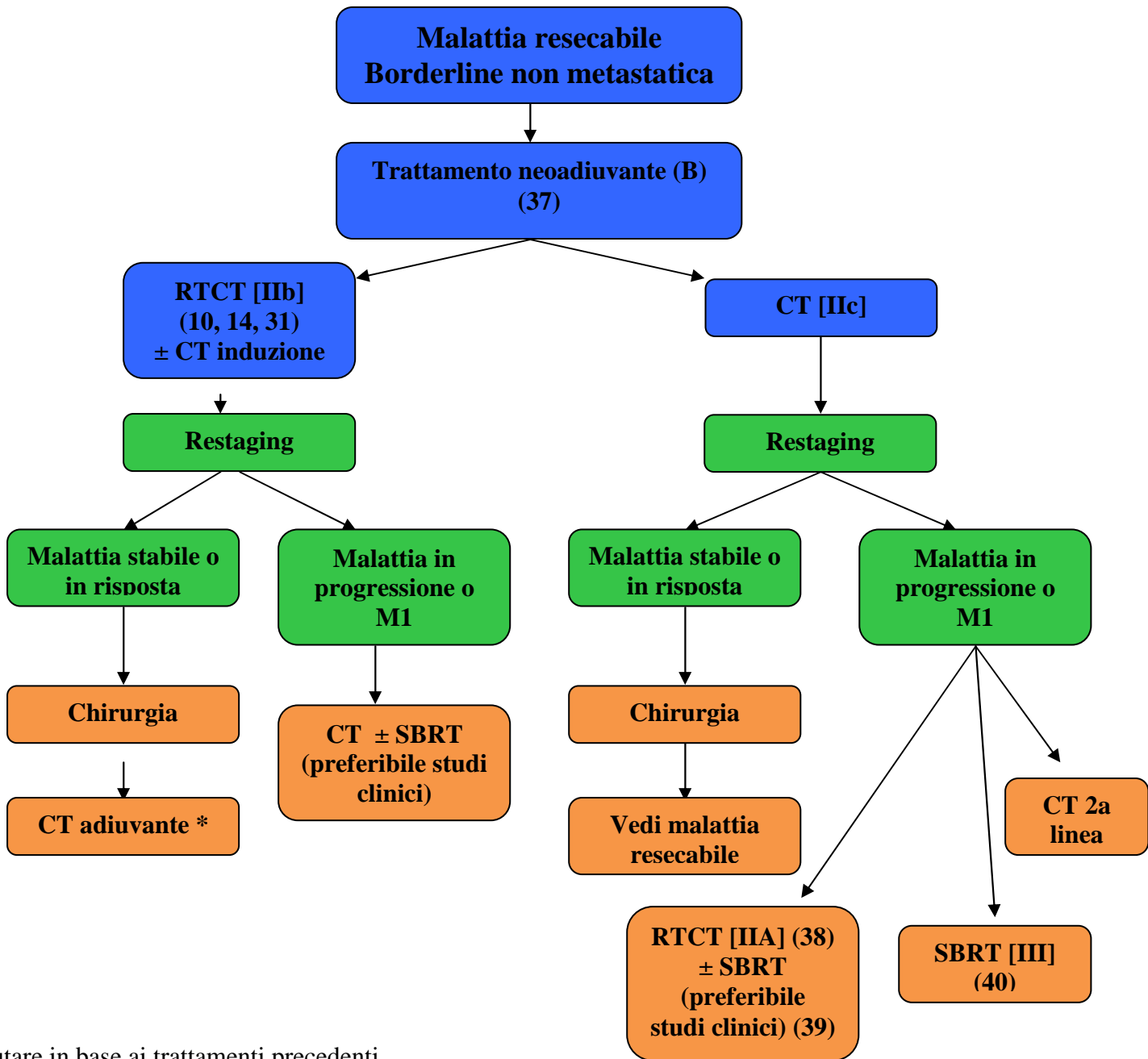
## OPZIONI TERAPEUTICHE

### Malattia Resecabile



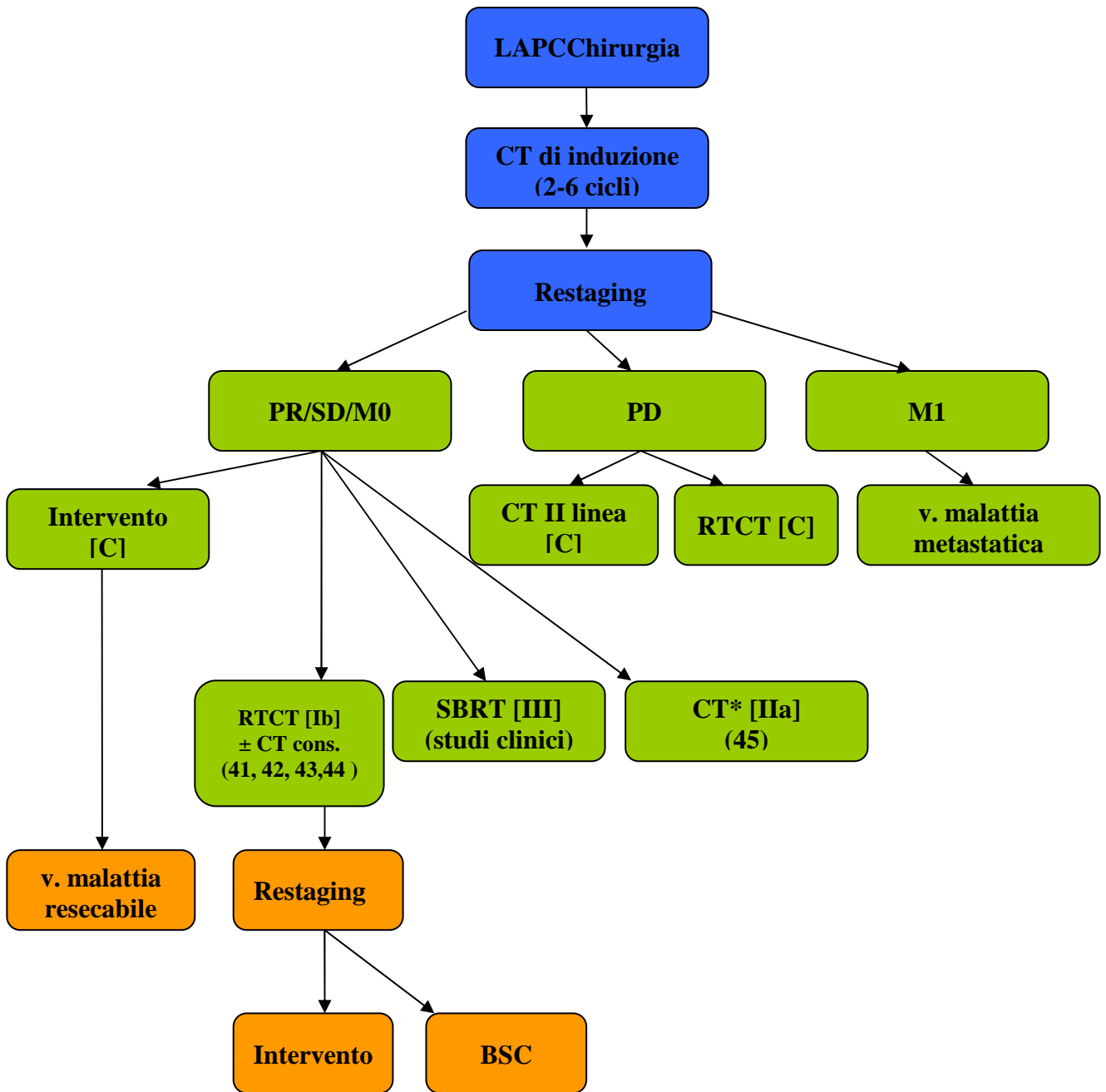
\* Trattamento da preferirsi in caso di: resezione R1, pN1, elevato valore postoperatorio del CA19/9 (cutoffs 90-180 U/mL) (12,25, 35,36)

## Malattia Resecabile Borderline non Metastatica



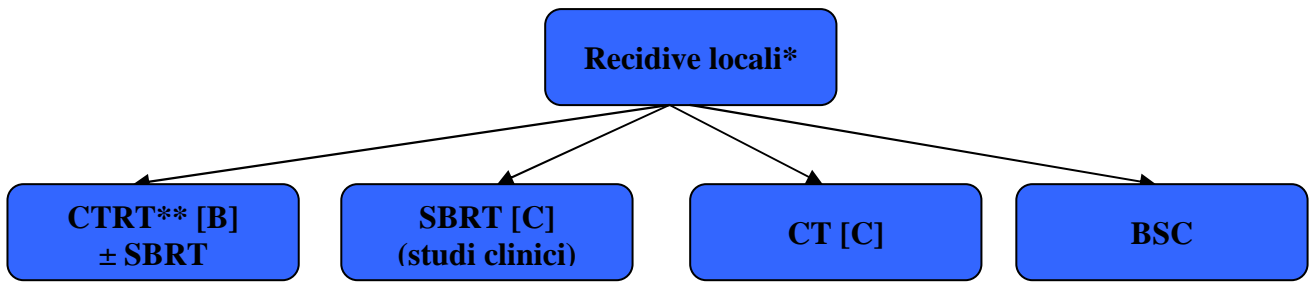
\*Da valutare in base ai trattamenti precedenti.

## Neoplasia localmente avanzata non operabile non metastatica (LAPC)



\*Da valutare in base ai trattamenti precedenti.

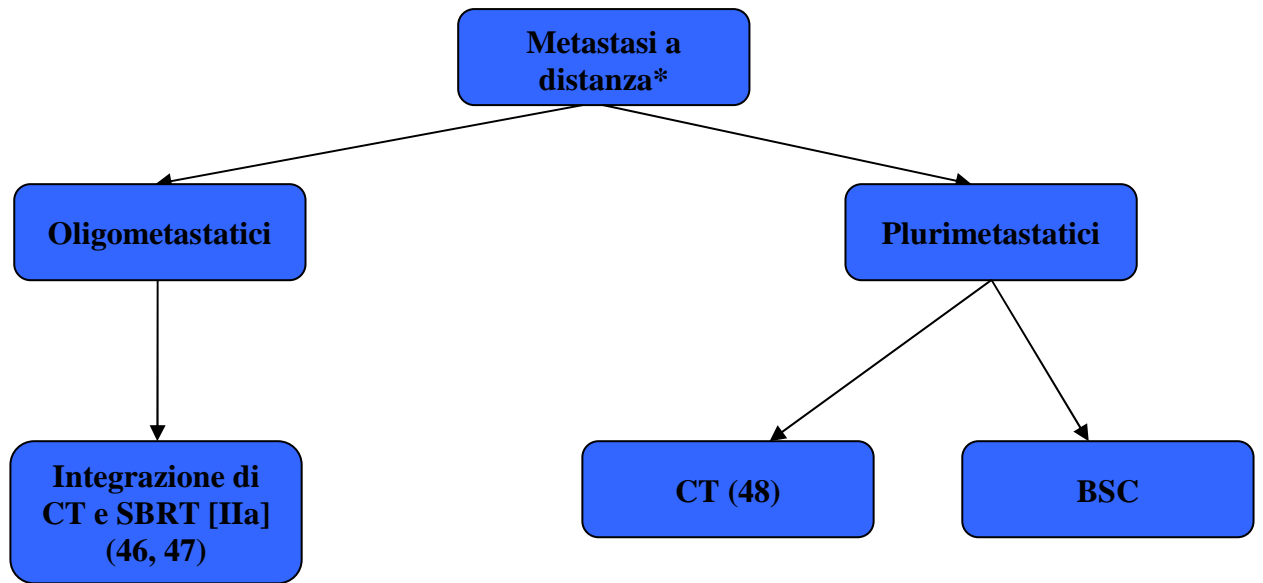
## Recidive locali



\* Tutte le opzioni terapeutiche devono essere valutate in funzione del PS

\*\* Se non precedentemente effettuata

## Neoplasia Metastatica



\* Tutte le opzioni terapeutiche devono essere valutate in funzione del PS



## NOTE DI TECNICA

**Tabella 3: Indagini clinico-laboratoristico-strumentali**

<b>Finalità del trattamento</b>	Requisiti per l'impostazione e l'esecuzione di un trattamento radiante
<b>Adiuvante :</b>	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
<b>Neoadiuvante:</b>	
	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
<b>Palliativo:</b>	
	TC Torace -Addome-Pelvi con m.d.c.
	Dosaggio del Ca19.9
	La PET/TC è considerato un esame opzionale

### **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**

	<b>GTV</b>	<b>CTV1</b>	<b>CTV2</b>	<b>PTV</b>
<b>Adiuvante:</b>		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)
<b>Neoadiuvante / Esclusivo:</b>	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)
<b>Palliativo:</b>	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 legamento epato-duodenale, 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 legamento epato-duodenale, 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](http://www.rtog.org)(49)

Una accurata descrizione delle metodiche di contornamento per il trattamento neoadiuvante/esclusivo è riportata nel lavoro di Caravatta et al. (50).

### **Organi a Rischio:**

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

## **EPID:**

E' consigliata la 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 portali

## **Dosi RT**

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 (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

## **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 + 5%.

La metodica 3DCRT può essere considerata lo standard ma la modulazione di intensità (IMRT) è preferibile in quanto vantaggiosa in termini di tossicità (51).

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 radiocirurgia (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) (52,53)**

	Volume (cc)	Dose max/volume (Gy)	Dose max
<b>Midollo spinale</b>	<0,25	18 (6Gy/fr)	22 (7.33Gy/fr)
	<1,2	11.1 (3.7Gy/fr)	
<b>Grossi vasi</b>	<10	39 (13Gy/fr)	45 (15Gy/fr)
<b>Stomaco</b>	<10	21 (7Gy/fr)	24 (8Gy/fr)
<b>duodeno</b>	<5	15 (5Gy/fr)	24 (8Gy/fr)
<b>digiuno</b>	<5	16.2 (5.4Gy/fr)	27 (9Gy/fr)
<b>colon</b>	<20	20.4 (6.8Gy/fr)	30 (10Gy/fr)
<b>Ilo renale</b>	<2/3 vol	18.6 (6.2Gy/fr)	
<b>Corteccia renale</b>	<200	14.4 (4.8Gy/fr)	
<b>fegato</b>	<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:

	<b><i>Timing</i></b>
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. Cancer statistic, 2010. *CA cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6.
3. 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.
4. European Cancer Observatory; Lion 2009.
5. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002;26:176-275.
6. 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
7. Griffin JF et al. Patterns of failures after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990, 66:56-61.
8. Willet CG, Czito BG et al. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4538-4544
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hallemeier CL, Botros M, Corsini MM, et al. Preoperative CA 19-9 level is an important prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34:567-72.
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. Katz MH, Marsh R, Herman JM et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013 Aug;20(8):2787-95
15. 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.
16. Bittoni, M. Santoni et Al; Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: An Emerging Strategy; *Gastroenterology Research and Practice*; Vol. 2014, Article ID 183852, 9 pages
17. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randoized phase II trial of neoadjuvant chemptherapy in resectable panceratic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined wih cisplatin. *Ann Surg Onc* 2007;14: 2088-2096.
18. Gastrointestinal tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987, 59:2006-2010.
19. Klinkenbijnl 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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)*.
27. 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/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1319-26.
28. 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.
29. 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.
30. 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)
31. 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.
32. Neoptolemos J, Buchler J, Stocken D, et al. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5FU/Folic acid vs Gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (suppl 18)
33. 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.
34. 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.
35. Combs SE, Habermehl D et Al; Prognostic impact of CA 19-9 on outcome after neoadjuvant chemoradiation in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2014 Aug;21(8):2801-7
36. Mellon EA, Springett GM, Hoffe SE, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node dissection in pancreatic cancer treated with surgery and chemotherapy. *Cancer* 2014;120:1171-7.
37. V. Heinemann, M. Haas & S. Boeck; Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer; *Annals of Oncology* 24: 2484–2492, 2013
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Cohen SJ, Dobelbower 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.

42. 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.
43. 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.
44. D. Habermehl, K. Kessel, et al; Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiation Oncology* 2012, 7:28
45. 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 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19:1592-1599, 2008.
46. Herfarth KK, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:100–105.
47. Greco C, Zelefsky M, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.



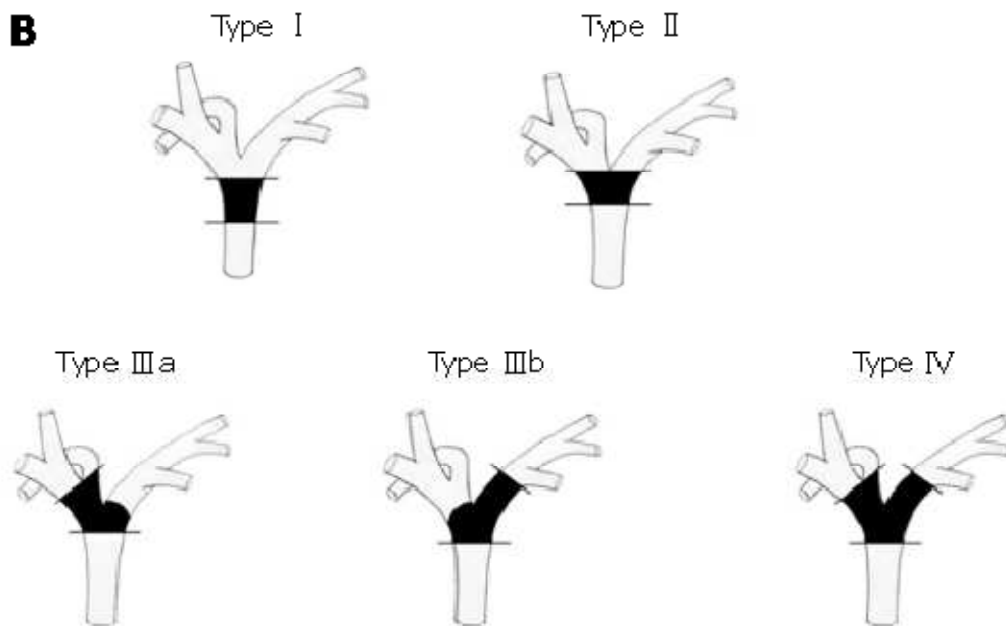
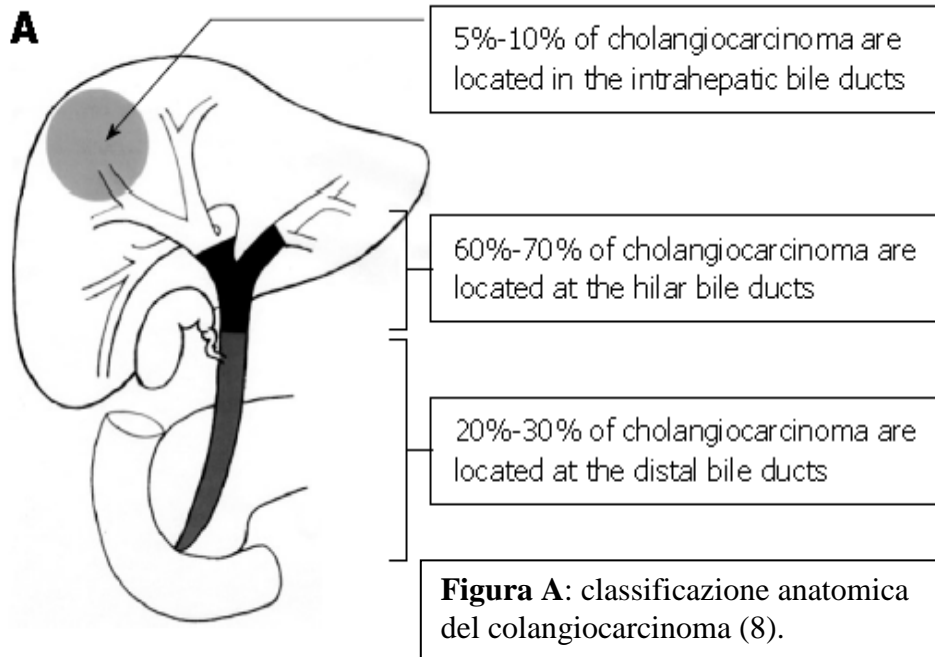
# VIE BILIARI

*M. Lupatteli (Perugia), M. F. Osti (Roma), L. Agolli (Roma), V. Lancellotta (Perugia)*

## 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%). Viceversa il colangiocarcinoma delle vie biliari intraepatiche, la cui incidenza è in aumento, è più frequente nel sesso maschile. (1-4). Quantunque 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 paria 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 (figura A). La variante ilare è situata entro 2cm 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 (figura 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 (formanti 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 para aortici sopra-sotto renali; per l'ampolla di Vater, arteria epatica comune, legamento epatoduodenale, retropancreatici superiori e inferiori,

pancreatico-duodenali anteriori, mesenterici e para aortici sopra-sotto renali; per la colecisti, pericistici, pericoledocici, legamento epatoduodenale, retro pancreatici, mesenterici, para aortici.



**Figura B:** Classificazione secondo Bismuth-Corlette (6) delle neoplasie biliari ilari. **Tipo I:** il tumore è confinato al dotto epatico comune; **Tipo II:** il tumore coinvolge la biforcazione del dotto epatico comune; **Tipo III A:** il tumore coinvolge la biforcazione del dotto epatico comune e il dotto epatico destro; **Tipo III B:** il tumore coinvolge la biforcazione del dotto epatico comune e il dotto epatico sinistro; **Tipo IV:** il tumore coinvolge la biforcazione del dotto epatico comune e si estende ai dotti epatici destro e sinistro.

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 pregressa 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). Viceversa 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 CA19-9 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**). Viceversa 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**).
- ✓ CPRE 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 CPRE 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 CPRE 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; trattasi di esame 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, cecum, 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.

Tab. 3 Colangiocarcinoma ilare: stadiazione

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. 4 Colangiocarcinoma distale: stadiazione

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

## FATTORI PROGNOSTICI

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia è 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  $p \geq T1b$ . Viceversa 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 ( $\geq 5$  cm), 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 viceversa 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 disponibili 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 pazienti ad alto rischio (pT2, R1, N+) (10, 24). Le linee guida internazionali 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 (**II; A**). 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 RT e CHT a base di fluoropirimidine o gemcitabina (**II; A**), oppure un trattamento chemioterapico esclusivo con cisplatino-gemcitabina (**Ib; A**).

In uno studio retrospettivo su 73 pazienti con neoplasia della colecisti è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) 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 T2-T4 N0/ N+ (24, 26).

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 a favore della terapia di combinazione (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, N+). 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 fluoro pirimidine. Il trattamento combinato radio-chemioterapico a base di 5FU o chemioterapico adiuvante con fluoro pirimidine o gemcitabina è raccomandato dalle linee guida NCCN nei pazienti con margini chirurgici positivi (R1/R2) e/o linfonodi positivi all'esame istologico (**II, A**) (10). Nei pazienti con malattia non operabile o metastatica viene raccomandato un trattamento radio-chemioterapico combinato o chemioterapico esclusivo con fluoro pirimidine o gemcitabina (**II, A**) o gemcitabina + cisplatino (**Ib; A**).

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. 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 (32, 33). Recentemente è stata utilizzata anche la capecitabina orale nel trattamento chemioterapico, farmaco che risulta meglio tollerato rispetto alla gemcitabina. Uno studio retrospettivo SEER su 3839 pazienti con CCI 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 (36). 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). E' stato altresì documentato un beneficio dopo trattamento adiuvante nel sottogruppo di pazienti con margini chirurgici positivi ( $p=0.002$ ) e i linfonodi positivi ( $p=0.004$ ).

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 inoperabile. 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). 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. Il beneficio del trattamento chemioterapico in termini di "down-staging" e sopravvivenza è stato riportato in numerosi studi di fase II (32, 36, 37).

La radioterapia (RT a fasci esterni  $\pm$  brachiterapia  $\pm$  IORT) associata o meno a chemioterapia concomitante (5-FU o gemcitabina) è una scelta potenziale nel trattamento dei pazienti con malattia

localmente avanzata in buone condizioni generali. Tale modalità terapeutica può controllare i sintomi dovuti al tumore e allungare la sopravvivenza, anche se attualmente esistono pochi studi clinici a riguardo (retrospettivi) e il ruolo della RT non è ancora definito (III, B) (33). Recentemente, la radioterapia stereotassica è stata impiegata nel colangiocarcinoma localmente avanzato o in pazienti con recidiva locale. Le dosi totali utilizzate variano da 45 a 60 Gy in 3-5 frazioni ottenendo una sopravvivenza mediana di 11-29 mesi (38). Tale opzione deve essere considerata investigazionale (III; C).

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 (II, C). Diversi regimi chemioterapici sono stati testati ma lo schema più efficace sembrerebbe essere la combinazione di gemcitabina con cisplatino (I, A). La radioterapia adiuvante in associazione con la chemioterapia ha un impatto incerto in termini di sopravvivenza o di controllo locale (II, C) 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, 39); 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) (33,40).

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 (41) 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.** (10,33,36).

**Set-up:** è raccomandabile la posizione supina con le braccia sopra la testa e l'utilizzo di sistemi d'immobilizzazione dedicati (e.g. wing-board).

**Acquisizione TC:** si raccomanda l'acquisizione della TC di centratura con paziente in condizione di set-up, con scansioni dal limite craniale del corpo di D10 al limite caudale del corpo di L3; intervallo tra le scansioni di 3-5 mm. E' consigliabile l'uso di m.d.c. iodato per una miglior definizione dei volumi di trattamento.

**Definizione dei volumi di trattamento radioterapico:** il GTV (Gross Tumor Volume) e il CTV (Clinical Target Volume) sono definiti sulle scansioni TC integrando le immagini di tutti gli esami di stadiazione (incluso pre- e post-chirurgiche nei pazienti operati). Si consiglia di utilizzare software dedicati in grado di co-registrare la TC di centratura con altre indagini diagnostiche (TC con mdc, RM, PET). Il GTV è rappresentato dalla malattia macroscopica; il CTV 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. In particolare il CTV si estende a comprendere le vie di drenaggio linfatico e biliare in base alla sede primitiva di neoplasia (vedere trattamento adiuvante). 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.

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, pericistici, 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 (Planning Target Volume) che include il set-up margin e il movimento d'organo, viene creato aggiungendo un margine di 15 mm in cranio-caudale e di 5-10 mm in AP/PA e L/L al CTV. E' tuttavia fortemente raccomandato che il criterio di espansione CTV-PTV sia definito e individualizzato per ogni singolo centro.

**Organi a rischio (OAR):** gli organi critici da contornare nella pianificazione del trattamento sono i seguenti: fegato, reni, midollo, intestino tenue, stomaco, duodeno, digiuno.

**Prescrizione della dose di radioterapia:** La dose totale prescritta è di 45-50 Gy in frazioni da 1.8-2 Gy al giorno per 5 giorni alla settimana. In pazienti con malattia microscopica (R1) può essere effettuato un sovradosaggio fino alla dose totale di 54-60Gy. Nella malattia localmente avanzata può essere effettuato un sovradosaggio sul GTV tramite RT a fasci esterni, brachiterapia intraluminale (15-25 Gy) o radioterapia intraoperatoria (IORT > a 20Gy) durante l'intervento chirurgico, per una dose totale compresa tra 60-75Gy.

**Planning radioterapico:** il planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e quindi la dose massima e minima al PTV secondo i criteri ICRU 62. E' mandatorio l'analisi dei DVH di tutti i volumi contornati. La tabella 5 descrive i limiti di dose per gli OAR. L'unità di trattamento consigliata è l'acceleratore lineare con fotoni di energia nominale uguale o superiore a 6MV. E' necessario il planning radioterapico 3D-conformazionale. In considerazione dei vantaggi, in termini di riduzione di tossicità degli OAR, documentata nel trattamento delle neoplasie dell'addome superiore (stomaco e pancreas) è auspicabile l'utilizzo della IMRT.

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 (10, 42)

OAR	Tipo di radioterapia*	Endpoint	limiti di dose	Percentuale di rischio (%)	Note
Midollo spinale	3D-CRT	Mielopatia	Dmax: 50 Gy	0.2	
	3D-CRT	Mielopatia	Dmax: 60 Gy	6	
	3D-CRT	Mielopatia	Dmax: 69 Gy	50	
Fegato	3D-CRT	RILD	Mean dose <30-32	<5	Pazienti in assenza di epatopatia o carcinoma epatocellulare
	3D-CRT	RILD	Mean dose <42	<50	
Fegato	3D-CRT	RILD	Mean dose <28	<5	Pazienti con carcinoma epatocellulare o epatopatia pre-esistente con classe Child-Pugh A
	3D-CRT	RILD	Mean dose <36	<50	
Fegato	SBRT	RILD	Mean dose <13	<5	3 fx/ tumore primitivo epatico
		RILD	Mean dose <18	<5	6 fx/ tumore primitivo epatico
	SBRT	RILD	Mean dose <15	<5	3 fx/ metastasi epatiche
		RILD	Mean dose <20	<5	6 fx/ metastasi epatiche
Intestino tenue	3D-CRT	tossicità acuta $\geq 3$	V15<120 cc	<10	Basato sulla delimitazione delle singole anse intestinali
Intestino tenue	3D-CRT	tossicità acuta $\geq 3$	V45<195 cc	<10	Basato sulla delimitazione dell'intera cavità peritoneale
Stomaco	3D-CRT	acuta $\geq 3$ cronica >2	D max 50-55Gy V50<16cc; Dmax 2cc	<5	
Duodeno	3D-CRT	acuta $\geq 3$ cronica >2	D max 50-55Gy V35<20% V55<1cc	<5	
Digiuno	3D-CRT		D max 50-55Gy	<5	
Rene	3D-CRT	nefropatia clinicamente rilevante	Mean dose <15-18	<5	Singolo rene
	3D-CRT		Mean dose <28	<50	Singolo rene
	3D-CRT		V12<55%	<5	Entrambi i reni
	3D-CRT		V20<32%	<5	Entrambi i reni
	3D-CRT		V23<30%	<5	Entrambi i reni
	3D-CRT		V28<20%	<5	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.

### **Note di brachiterapia.**

La brachiterapia (BT) endoluminale (LDR o HDR) delle vie biliari extraepatiche può essere utilizzata sia come trattamento palliativo esclusivo che in associazione alla RT a fasci esterni e chemioterapia nel CCE localizzato o localmente avanzato non operabile.

Terapia palliativa: alla diagnosi più del 50% di pazienti con CCE (per estensione di malattia e/o comorbidità) sono candidati a trattamento palliativo. Il posizionamento di stent metallico rappresenta la procedura standard in pazienti con ittero ostruttivo anche se vi è un'elevata percentuale di occlusione dello stent per crescita neoplastica. La BT è efficace in termini di controllo clinico locale e pervietà dello stent. Nonostante valutata nell'ambito di studi retrospettivi, la BT in associazione allo stent risulta fattibile, ben tollerata, migliora la QOL, efficace e può rappresentare il trattamento di scelta in questo sottogruppo di pazienti (**III, B**) (33, 43).

Terapia di combinazione: la BT viene utilizzata nel trattamento del CCE localmente avanzato inoperabile in associazione alla RT a fasci esterni e/o alla chemioterapia. Studi retrospettivi hanno dimostrato la fattibilità, ottima tollerabilità e controllo locale di malattia della combinazione RT-BT (sia LDR che HDR) (33, 44, 45). In particolare sembrerebbe esistere una correlazione dose-risposta

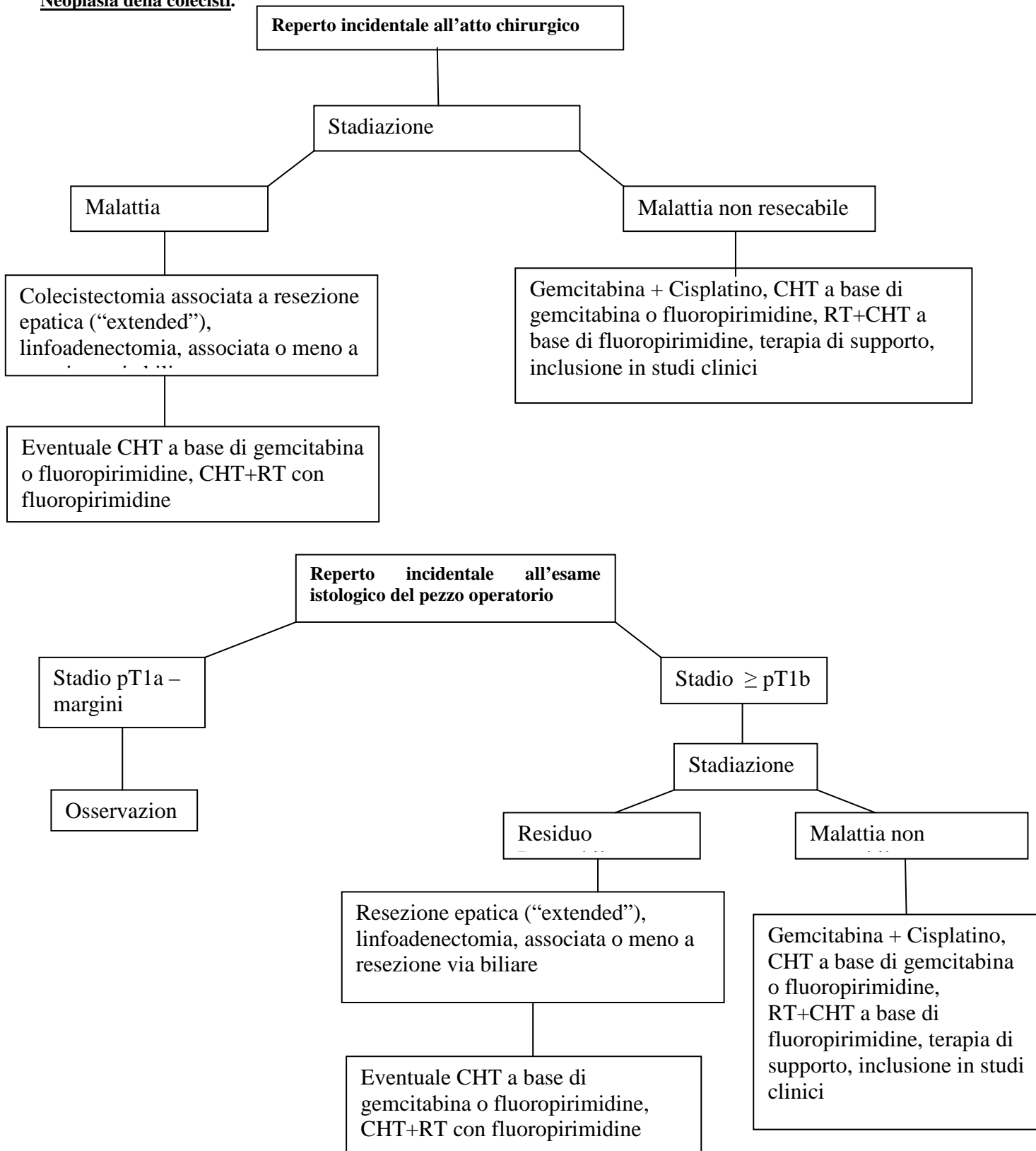
(dose > 55Gy) in termini di sopravvivenza (33, 46). Pertanto, pur in assenza di studi prospettici, l'aggiunta della BT in pazienti selezionati può migliorare il controllo locale e la sopravvivenza (**III, B**).

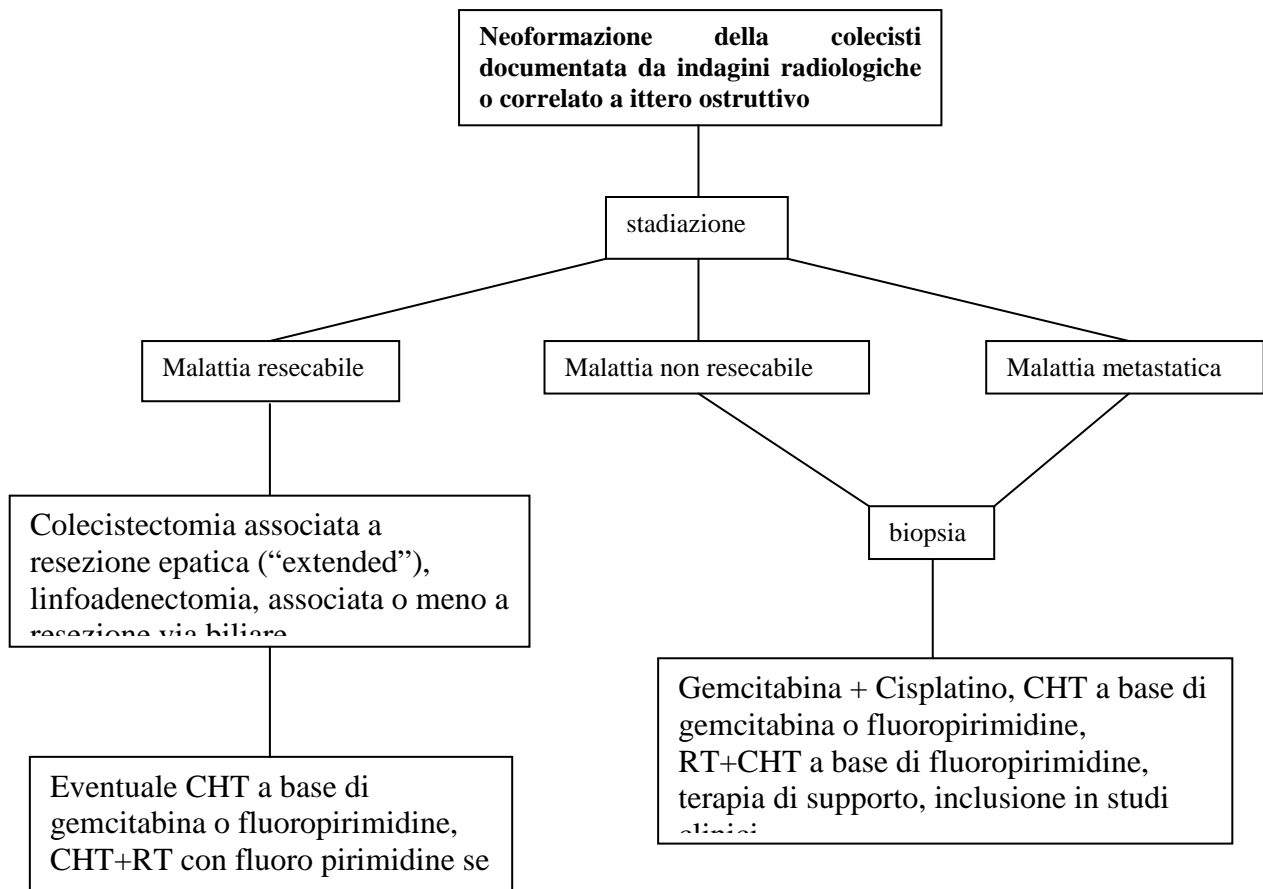
Dati tecnici:

- Tecnica: è necessario impianto con Ir192, tecnica after-loading HDR
- Procedura: l'impianto può essere effettuato sia tramite CPRE che PTC
- Planning: è consigliabile 3D con acquisizioni TC; OAR: duodeno, fegato, v. porta, a. epatica.
- Volumi: il CTV comprende la neoplasia con margine cranio-caudale di 1-2cm e circonferenziale di 1cm.
- Dose: varia tra 15-30Gy (a seconda dell'intento del trattamento). Dose singola 4-7Gy con frazionamento giornaliero od ogni 2-6 giorni. Non si consiglia di superare la dose singola di 7Gy per rischio elevato di tossicità. Dose prescritta a 1cm dalla sorgente.
- Timing: nel trattamento combinato, la BT può precedere o seguire la RT a fasci esterni.
- Controindicazioni: lesioni stenose non oltrepassabili, estesa componente extrabiliare, impossibilità a definire l'estensione di malattia

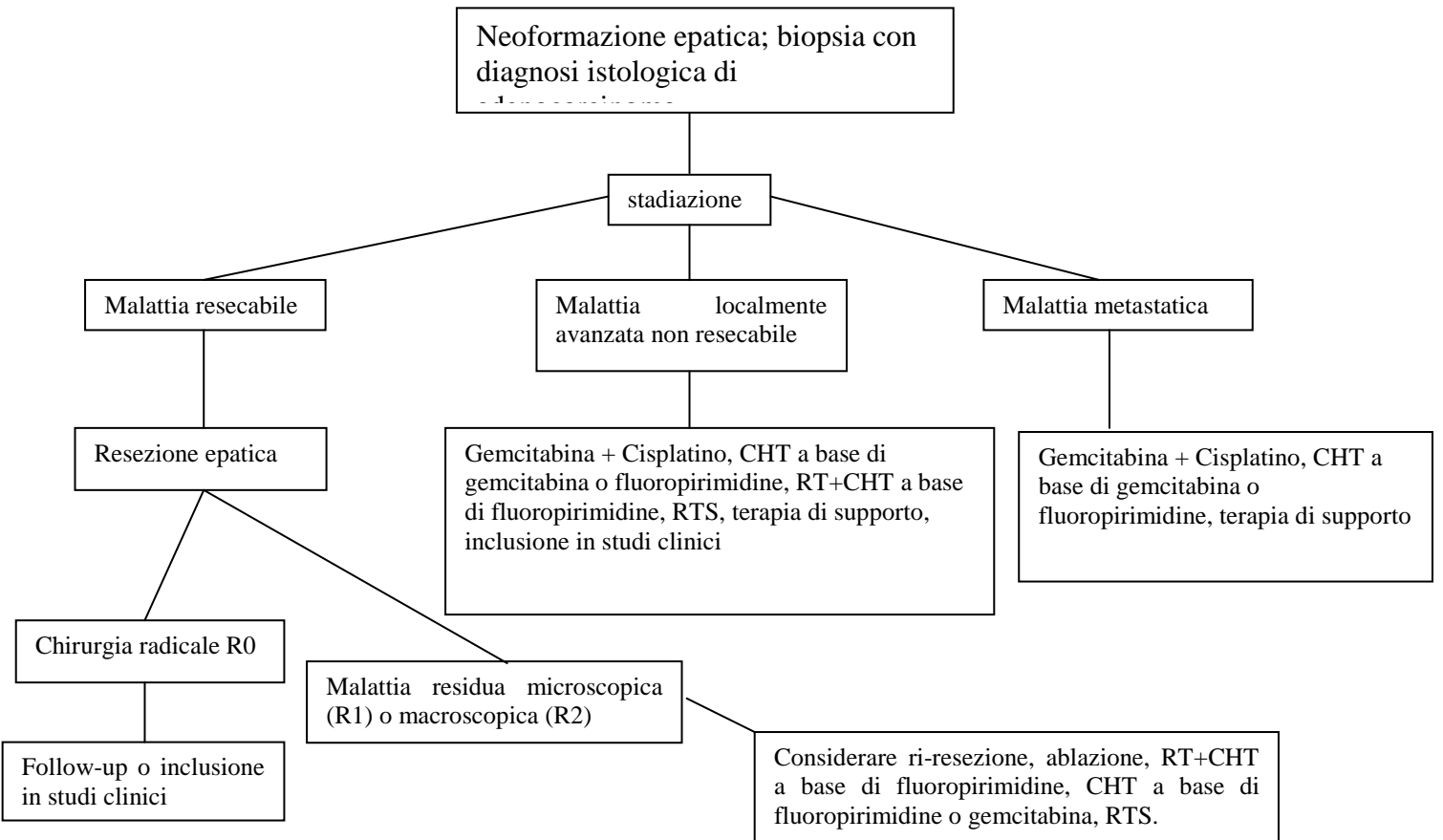
Algoritmo diagnostico-terapeutico riepilogativo (1, 10, 12, 33, 36).

**Neoplasia della colecisti.**

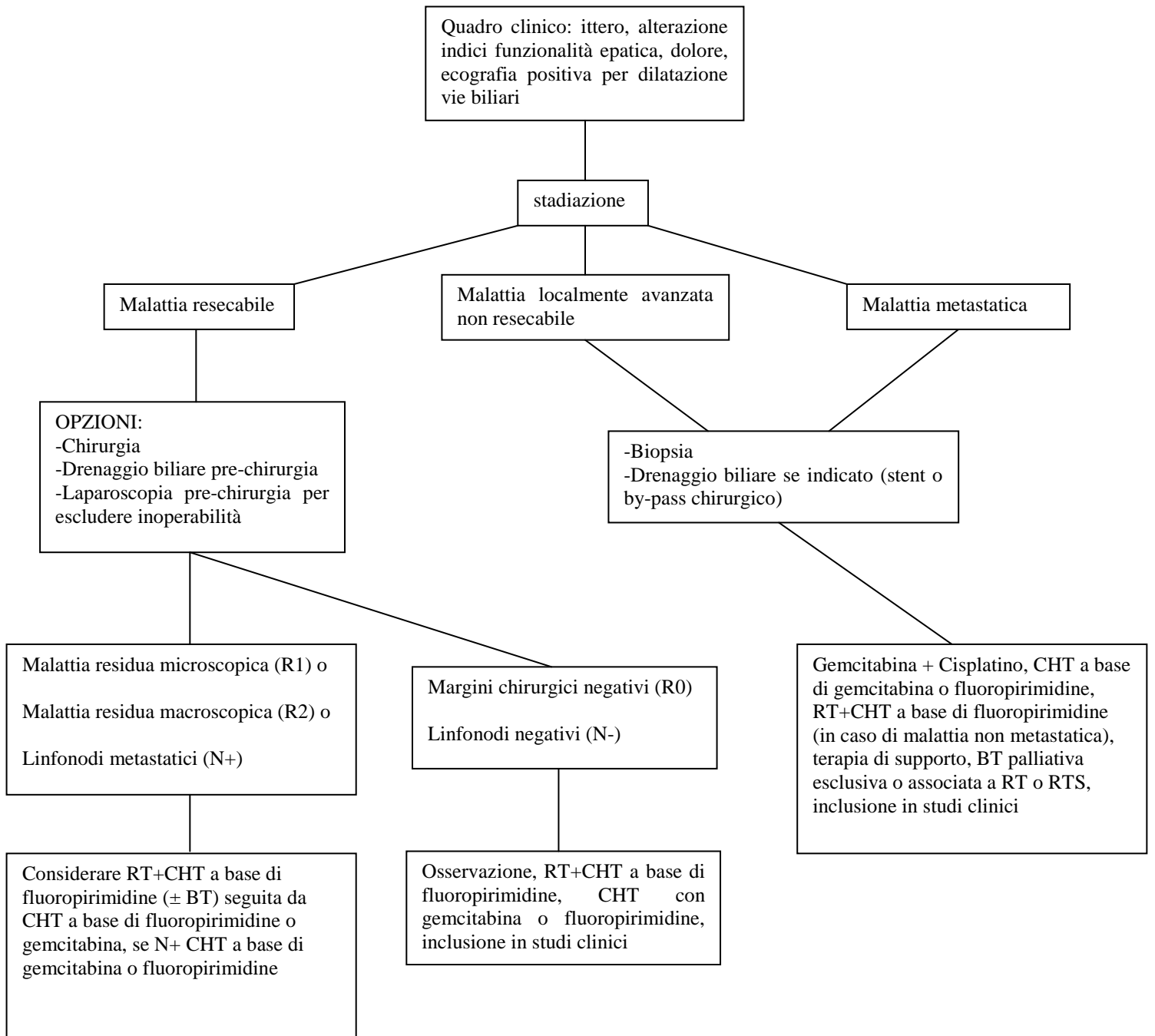




**Colangiocarcinoma intraepatico.**



**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, Carpio 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. *Surg Gynecol 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 02-2014
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* 7<sup>th</sup> 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, Lillemoe 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 pancreatobiliary 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
33. Mattiucci GC, Autorino R, D'Agostino GR, Deodato F, Macchia G, Perri V, Tringali A, Morganti AG, Mutignani M, Valentini V. Chemoradiation and brachytherapy in extrahepatic bile duct carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Apr;90(1):58-67.
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. Williams TM, Majithia L, Wang SJ, and Thomas CR. Defining the Role of Adjuvant Therapy: Cholangiocarcinoma and Gall Bladder Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24:94-104.
37. 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.
38. 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.
39. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Sandeep J, Tejinder K, Shyam Singh B, Deepak G, Subramani V, Sanjay B, Randhir. Malignant obstructive jaundice brachytherapy as a tool for palliation. *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5, 2: 83-88.
44. Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, Chino J, Tyler DS, Hurwitz HI, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:654–9.
45. Shinohara ET, Guo M, Mitra N, and Metz JM. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 78, 3: 722–728.
46. Alden ME, Mohiuddin M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28((4) March):945–51

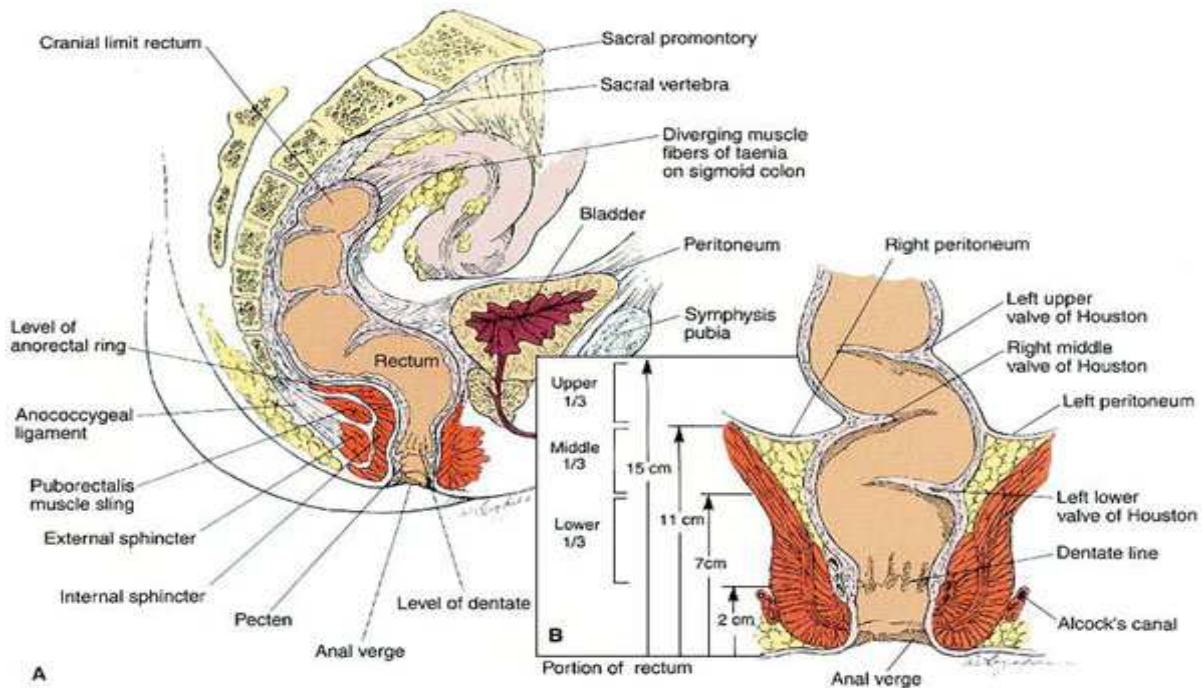
# RETTO

*M.L. Friso (Padova); M.A. Gambacorta (Gemelli-Roma); C. Capirci (Rovigo); L. Turri (Novara); A. Ciabattoni (San Filippo Neri-Roma); D. Musio (Sapienza-Roma); G. Arcangeli (Latina)*

## INTRODUZIONE

Il carcinoma colo-rettale è una neoplasia comune nei paesi occidentali. E' la terza più frequente in entrambi i sessi in Europa, dove si stima che ogni anno siano 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 raggiungendo il 90 % negli stadi precoci, il 70 % nella malattia loco regionale e il 10 % nella malattia metastatica (1). Lo scopo dei programmi di prevenzione e screening, in atto anche in Italia, si basa sulla possibilità di scoprire un maggior numero di neoplasie in stadio iniziale con maggiori possibilità di cura e di guarigione (2).

Si distinguono tumori del retto alto, medio e basso in relazione alla sede di insorgenza. 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 petteina (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 linfovaskolare, 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. I linfonodi localizzati nel mesoretto rappresentano la prima sede di drenaggio linfatico nei tumori del

retto extraperitoneale; la successiva diffusione linfatica è satellite delle arterie e avviene in senso craniale lungo la arteria rettale superiore ai linfonodi presacrali e lateralmente ai linfonodi lungo la arteria otturatoria e la arteria iliaca interna; la diffusione ai linfonodi iliaci esterni si verifica per lo più nel caso di interessamento degli organi anteriori (prostata , vescica, vagina). Il drenaggio ai linfonodi inguinali può verificarsi nel caso di estensione della neoplasia primaria al canale anale.

La stadiazione clinica e patologica considerata di riferimento è quella aggiornata di recente dall'AJCC 7<sup>a</sup> edizione del 2010 (3), anche se spesso si utilizza ancora la stadiazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller.

### **Classificazione TNM-UICC**

<i>TX</i>	<i>Tumore primitivo non definibile</i>
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
<i>Stadio IIa</i>	<i>T3N0</i>
Stadio IIb	T4aN0M0
Stadio IIc	T4bN0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0

Stadio IIIb	T1, N2a, M0 T3, T4a, N1a-c, M0 T2-3, N2a, M0
Stadio IIIc	T1-2, N2b, M0 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)

E' inserito nel report istopatologico dopo terapia neoadiuvante e definisce il grado di regressione tumorale. Il suo valore prognostico non è ancora pienamente documentato.

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

#### Grado (sec. Mandard)

1	non cellule tumorali residue
2	occasionalmente 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. Dworak)

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 ecc.).
3. Biopsia per definire l'istologia.
4. Pancolonscopia per escludere neoplasie coliche sincrone.
5. Esami biochimici generali e CEA.
6. Ecoendoscopia transrettale 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 circonferenziale (CRM) non

possono essere definiti dall'EUS. Non può essere utilizzato nelle forme stenose.

7. TC torace e addome è utile per la definizione di M. E' meno accurato per la definizione di T ed N.
8. RM pelvi è lo studio di scelta per la definizione di T e N (4). 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 mesorettale, 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 (5) ha dimostrato la elevata accuratezza nella definizione di T (94%), di N (85%) e del CRM (92%). In particolare la evidenza del coinvolgimento della fascia mesorettale con RM ad alta definizione è risultata significativamente correlata al rischio di recidiva locale, alla DFS, alla OS ; la sua positività è spesso associata a malattia metastatica.(6)  
La RM consente una subclassificazione dei cT3 sulla base della profondità di estensione del tumore nel grasso mesorettale. (7):  
mrT3a Tumore che si estende <1 mm oltre la muscolare propria  
mrT3b Tumore che si estende 1-5 mm oltre la muscolare propria  
mrT3c Tumore che si estende >6-15 mm oltre la muscolare propria  
mrT3d Tumore che si estende >15 mm oltre la muscolare propria

I Tumori che hanno una estensione nel mesoretto superiore a 5 mm, hanno una più bassa sopravvivenza a 5 anni indipendentemente dall'interessamento linfonodale.

La RM consente anche di identificare la presenza di invasione venosa extramurale (EMVI) fattore che è risultato influire negativamente sia sulla sopravvivenza globale che sulla incidenza di recidive locali indipendentemente dallo stadio tumorale (8,9,10).

Un ulteriore fattore prognostico fornito dalla RM è rappresentato dalla distanza del tumore dalla fascia mesorettale; si classificano come MRF+ i tumori che raggiungono la fascia mesorettale o hanno da essa una distanza  $\leq 1$  mm; i tumori MRF+ presentano un rischio elevato che il margine di resezione circonfrenziale (CRM) risulti interessato all'atto chirurgico quando viene eseguito un intervento di escissione totale del mesoretto (TME) (11).

9. PET-CT è utile per la identificazione di neoplasie sincrone o di M occulte; nella pianificazione della radioterapia la PET è utile per identificare il volume del boost e per la valutazione precoce della risposta al trattamento neoadiuvante. Il suo uso routinario non è supportato da una chiara evidenza.

## **OPZIONI TERAPEUTICHE**

### **1. RADIO(CHEMIO)TERAPIA PREOPERATORIA**

#### **Obiettivi**

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

Nei tumori del retto basso un obiettivo addizionale è rappresentato dalla preservazione sfinterica: la riduzione del volume tumorale indotto dalla radiochemioterapia preoperatoria può infatti consentire in alcuni casi di evitare l'intervento di resezione addominoperineale; 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 (I,B).

## **MODALITA'**

Esistono due modalità di trattamento radiante preoperatorio:

### **A) RADIOTERAPIA CONCOMITANTE ALLA CHEMIOTERAPIA (CRT, CICLO LUNGO-LONG COURSE)**

- dose: 45-50.4 Gy totali
- frazioni: 25-28 fr.1.8 Gy/die (II,A)
- boost (non mandatorio fino a 55.4 Gy) (II,C). La brachiterapia o la IORT sono modalità alternative ai fasci esterni di somministrazione di boost locale (III,C). Il loro utilizzo può essere preso in considerazione, ove la tecnica sia disponibile, all'interno di studi clinici, solamente negli stadi avanzati.
- *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).

## **FARMACI IN ASSOCIAZIONE**

Ruolo della capecitabina vs i.c. di 5FU: in relazione ai risultati di due studi clinici (12,13) che hanno provato la non inferiorità della capecitabina vs il 5FU, i due farmaci sono considerati equivalenti. La capecitabina è considerata un'alternativa al 5FU anche in considerazione della modalità di somministrazione in quanto non necessita del posizionamento di un accesso venoso centrale (I,B). NB: la dose ottimale di capecitabina non è conosciuta (14,15).

Associazione con altri farmaci chemioterapici (5FU/oxaliplatino, capecitabina/oxaliplatino, irinotecano) (16,17): i dati di studi randomizzati fino ad ora disponibili, non hanno dimostrato vantaggi effettivi in termini di risposte patologiche complete evidenziando invece 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 a bersaglio molecolare (bevacizumab, cetuximab): sono in fase di studio, si sconsiglia l'utilizzo fuori da trial clinici (18).

## **TIMING CON LA CHIRURGIA**

Anche se alcuni studi hanno dimostrato una correlazione tra il tempo intercorso dalla fine del trattamento adiuvante e la regressione tumorale, identificando in 12 settimane l'intervallo ottimale per eseguire la chirurgia con lo scopo di aumentare le possibilità di sphincter or organ-preservation, senza incremento del tasso di complicanze (19,20,21), in attesa di risultati definitivi in tal senso si consiglia di mantenere a non meno di 6 settimane e non più di 8-10 settimane l'intervallo tra il termine del trattamento neoadiuvante radiochemioterapico e il successivo intervento chirurgico (III,B).

## **INDICAZIONI** (22,23,24) (vedi algoritmi):

- **cT2N0 retto basso**, altrimenti destinato ad amputazione addomino perineale con stomia permanente con la finalità di consentire una preservazione sfinterica: CRT long course e dopo 6-8 settimane eventuale resezione locale (III,B).
- **cT3 (MRF-/+) N0 retto basso**.
- **cT3-4 N0-2 M0** (I,A).



## **B) RADIOTERAPIA ESCLUSIVA (CICLO BREVE - SHORT COURSE)**

Dose: 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die. 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 ( $\leq 1$  mm).

### **TIMING CON LA CHIRURGIA**

La chirurgia va effettuata entro 3-4 gg dal termine della radioterapia (II,A).

Recenti studi, alcuni ancora in corso, hanno dimostrato che si può ottenere downsizing se si ritarda la chirurgia fino a 6-8 settimane (25,26,27,28).

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;
- accorcia i tempi totali di trattamento;
- ha minor tossicità acuta anche se viene riportata in alcuni lavori una incidenza più elevata di complicazioni postchirurgiche;
- ha costi minori.

### **INDICAZIONI** (vedi algoritmi)

- **cT3 (MRF-) N0 M0 retto medio-alto;**
- **T3-T4 (MRF+) N0-N2 solo se sono presenti controindicazioni assolute all'associazione con chemioterapia** tipo cardiopatia grave, età avanzata, allergie farmacologiche, ecc.

## **VALUTAZIONE RISPOSTA DOPO TRATTAMENTO NEOADIUVANTE (ciclo lungo CRT)**

La valutazione della risposta (restaging) va eseguita prima dell'intervento chirurgico (non prima di 4 settimane dalla fine del trattamento neoadiuvante); la maggiore utilità pratica del restaging preoperatorio riguarda le neoplasie del retto basso inizialmente assegnate ad una amputazione addomino perineale, per valutare la possibilità di passare ad un approccio di conservazione dello sfintere

Il restaging generalmente consiste in :

- esame clinico con esplorazione rettale.
- esame endoscopico/eco endoscopia.
- RM pelvi: la RM pelvica ad alta definizione è l'unico esame di valore significativo per la valutazione della risposta nella ristadiatione dopo terapia neoadiuvante.
- PET-TC: può essere utilizzata nella valutazione precoce di risposta al trattamento preoperatorio (a 2 settimane dall'inizio del trattamento neoadiuvante).

## **TERAPIA CHIRURGICA DOPO TRATTAMENTO PREOPERATORIO**

L'intervento di TME (Total Mesorectal Excision) rappresenta la modalità chirurgica standard dopo radiochemioterapia nel cancro del retto. Le alternative proposte nei casi che presentano una risposta clinica completa, quali l'escissione locale (TEM, microchirurgia endoscopica transanale) o "wait and see" sono da considerare ancora investigazionali anche se gli studi eseguiti e pubblicati hanno mostrato risultati promettenti (29,30).

## **2. RADIO(CHEMIO)TERAPIA POSTOPERATORIA**

### **Obiettivi**

Può essere proposta nei pazienti che non hanno ricevuto (chemio)radioterapia preoperatoria per evitare la recidiva locale in presenza di fattori di rischio nell'esame patologico del pezzo operatorio

Si considerano fattori di rischio::

- la presenza di estensione del tumore oltre la parete del viscere e/o di linfonodi positivi (I,A);
- la evidenza di escissione del mesoretto non adeguata;
- la presenza di tumore sul margine circonfrenziale (CRM+) o a distanza da questo  $\leq 1\text{mm}$  ;
- G3;
- perforazione nell'area tumorale;
- exeresi non radicale (R1 o R2)
- 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 + *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 RT).

La RT postoperatoria come singola modalità di trattamento adiuvante senza CT concomitante è obsoleta.

**INDICAZIONI** (I,A) (31,32,33,34) (vedi algoritmi):

**-pT3 (CRM+) N0-2 M0, pT4N0-2 M0**

**Nei casi pT3 (CRM-) N0 del retto alto** con TME completa, R0, n. di linfonodi asportati adeguato, G1-G2, assenza di invasione linfovaskolare: il trattamento adiuvante può essere omesso (18).

*Radioterapia postoperatoria dopo sola escissione locale* (vedi algoritmi):

**-pT1N0 o pT2N0 con alto rischio di recidiva** (interessamento dei margini, G3, sm3, invasione linfovaskolare 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; la radioterapia può essere effettuata da sola o in associazione a chemioterapia; la sola CT adiuvante non è indicata (35,36,37,38) (III,B).

### **CONFRONTO RT POSTOPERATORIA VS RT PREOPERATORIA**

Svantaggi RT postoperatoria: 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 radio resistenti per aree ipossiche postchirurgiche.

Rispetto al trattamento preoperatorio CRT long si registra una maggiore tossicità acuta e tardiva.

Vantaggio RT postoperatoria: migliore selezione dei pazienti in base allo stadio patologico.

E' stato dimostrato che CRT preoperatoria (ciclo lungo) seguita da CT adiuvante comparata con CRT postoperatoria adiuvante:

- riduce il tasso di recidive locali,
- ha minor tossicità acuta e tardiva,
- nel retto basso consente un più alto tasso di preservazione sfinterica per la sua capacità di dare downsizing.

Tuttavia la percentuale di riprese a distanza e la sopravvivenza globale (OS) sono simili per entrambi gli approcci (I,A) (13,22,39,40).

### **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) (41), indipendentemente dallo stadio yp.

La chemioterapia postoperatoria con fluoropirimidine dopo trattamento neoadiuvante non ha evidenziato negli studi randomizzati pubblicati negli ultimi anni un significativo vantaggio in termini di DFS e OS; in particolare nessuna riduzione si è rilevata nella incidenza di metastasi a distanza. Sono attualmente in corso numerosi studi con opzioni alternative basate sul potenziamento della chemioterapia concomitante alla radioterapia o sulla anticipazione della chemioterapia (prima della radiochemio, nell'intervallo tra radiochemio e chirurgia o con modalità sandwich) nella malattia localmente avanzata ad alto rischio (42).

In attesa dei risultati degli studi randomizzati in corso, pur in assenza di un vantaggio, la chemioterapia postoperatoria dovrebbe essere limitata ai casi che presentano all'esame patologico del pezzo operatorio maggiori fattori di rischio (scarso downstaging, positività dei linfonodi).

La durata del trattamento chemioterapico adiuvante può essere limitata a 4 mesi (I,A).

Farmaci: 5FU/LV (I,A) (12,13,39) o Capecitabina (I,B) (12,13) eventualmente associato ad Oxaliplatino. Alcuni clinici utilizzano regimi contenenti oxaliplatino nei pazienti che hanno avuto minor downstaging dal trattamento preoperatorio.

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

La chemioterapia adiuvante dopo radiochemioterapia neoadiuvante andrebbe iniziata appena raggiunto un adeguato recupero delle condizioni generali. La adesione dei pazienti alla chemioterapia adiuvante è risultata bassa in tutti gli studi.

### **3. RADIOTERAPIA PALLIATIVA**

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

#### **Obiettivi**

-riduzione del dolore loco-regionale (da compressione e/o infiltrazione)/ riduzione del sanguinamento; prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die per 10 sedute) o 4 Gy/die per 5-6 frazioni;

- riduzione della massa neoplastica: 45 Gy (1.8 Gy/die per 25 sedute) +/- CT. E' sempre opportuna una rivalutazione della risposta entro 3 settimane dal termine della RT perchè in taluni casi la risposta clinica è tale da rendere possibile o una resezione chirurgica nei pazienti in assenza di M (v. RT preoperatoria), oppure la prosecuzione della RT con un sovradosaggio (boost di 10-20 Gy).

- trattamento del primitivo con metastasi sincrone e/o metacrone (vedi algoritmi)

### **TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA PELVICA M0 (vedi algoritmi)**

#### **Opzioni terapeutiche**

##### Pz non pretrattato con RT pelvica

Chemioradioterapia con lo schema long course e restaging dopo 4-6 settimane per valutare la reseccabilità chirurgica; l'intervento può essere associato a IORT (II,A). Da valutare singolarmente la opportunità di una successiva CT adiuvante (43).

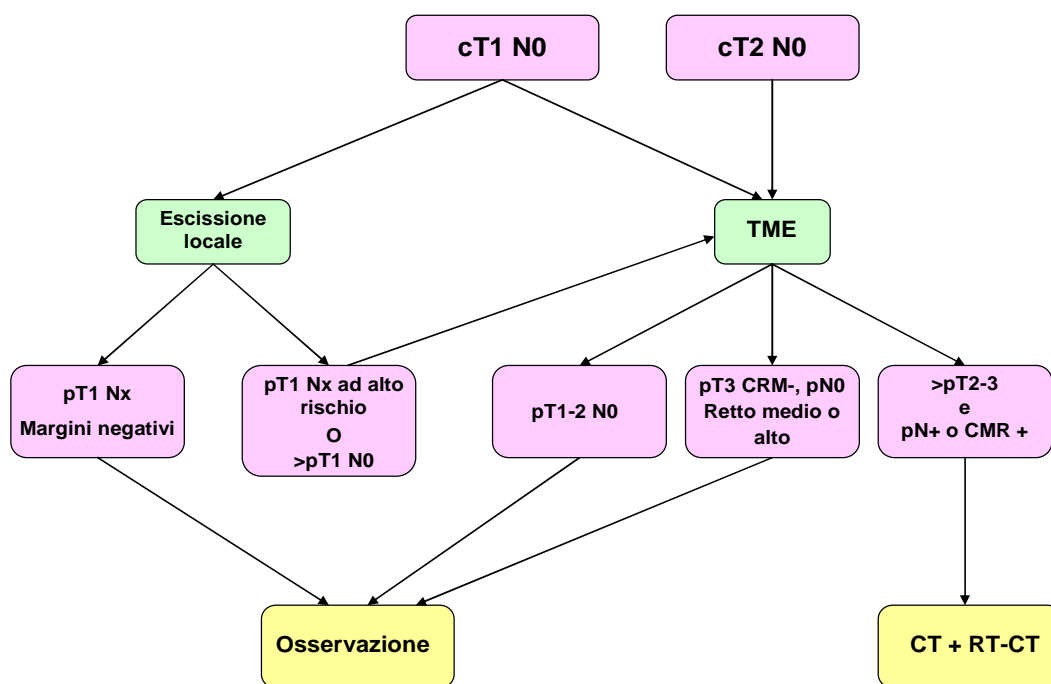
##### Pz già pretrattato con pregressa RT pelvica:

- *se reseccabile* Chirurgia seguita da CT adiuvante
- *se non reseccabile*: valutare ritrattamento ai fini di ottenere una reseccabilità in base al tempo

intercorso dalla precedente irradiazione e associare possibilmente CT radio sensibilizzante.

## STRATEGIE TERAPEUTICHE E ALGORITMI (20)

cT1N0, cT2N0



**cT1N0 basso rischio**

### Opzioni

- Sola escissione locale (E.L.): Resezione transanale o TEM (microchirurgia endoscopica transanale) (III,B) (44)
- Alternative alla chirurgia locale: RT da contatto (Tecnica di Papillon) o Brachiterapia (esperienze limitate a centri specialistici (III,C) (45)

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 (non infiltrazione del terzo profondo della sottomucosa)
- Assenza di infiltrazione linfatica o vascolare
- Escissione completa R0 (report anatomo-patologico)
- T con distanza dal margine anale tale da consentire escissione trans anale tecnicamente fattibile
- Asportazione fino al grasso perirettale,
- margine circonfenziale di escissione chirurgica negativo

I tumori T1 si considerano ad alto rischio quando presentano almeno un fattore sfavorevole (G3, infiltrazione linfovaskolare, escissione non completa, sm3 ecc.).

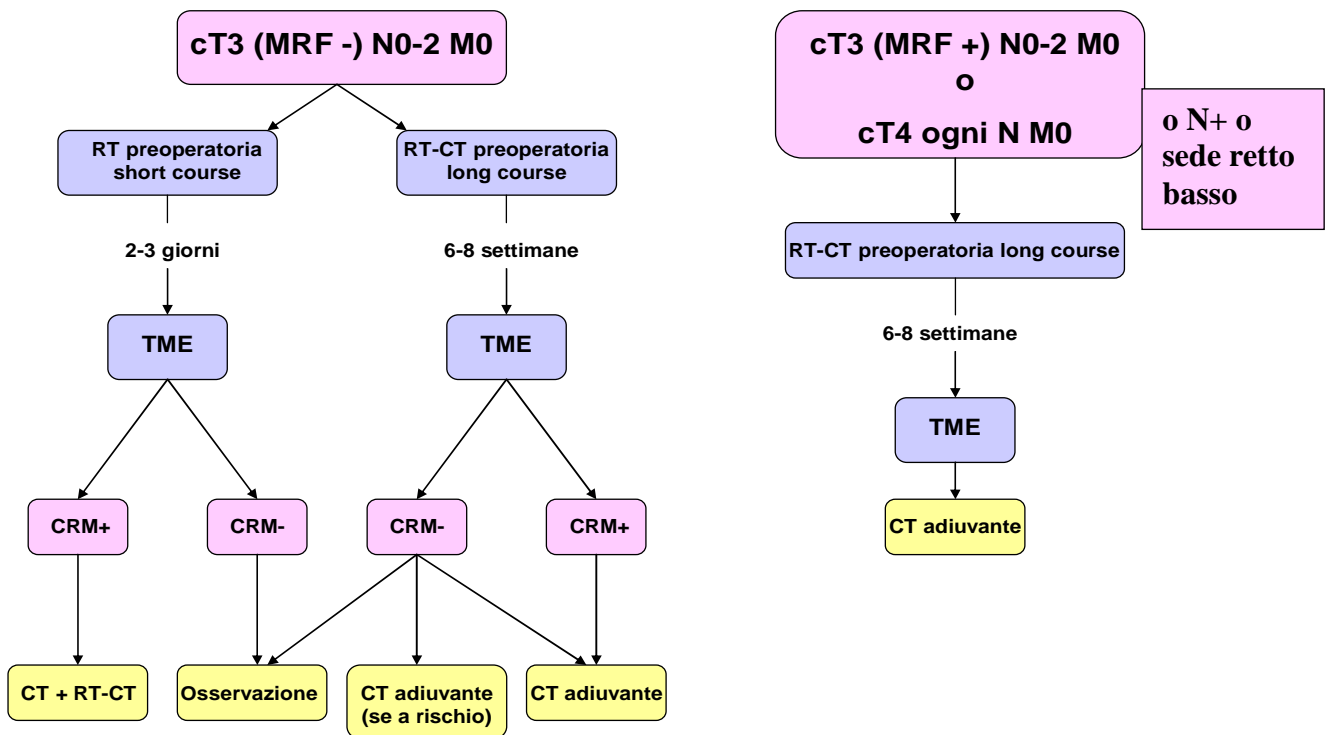
### cT1N0 alto rischio e T2N0 retto medio-alto

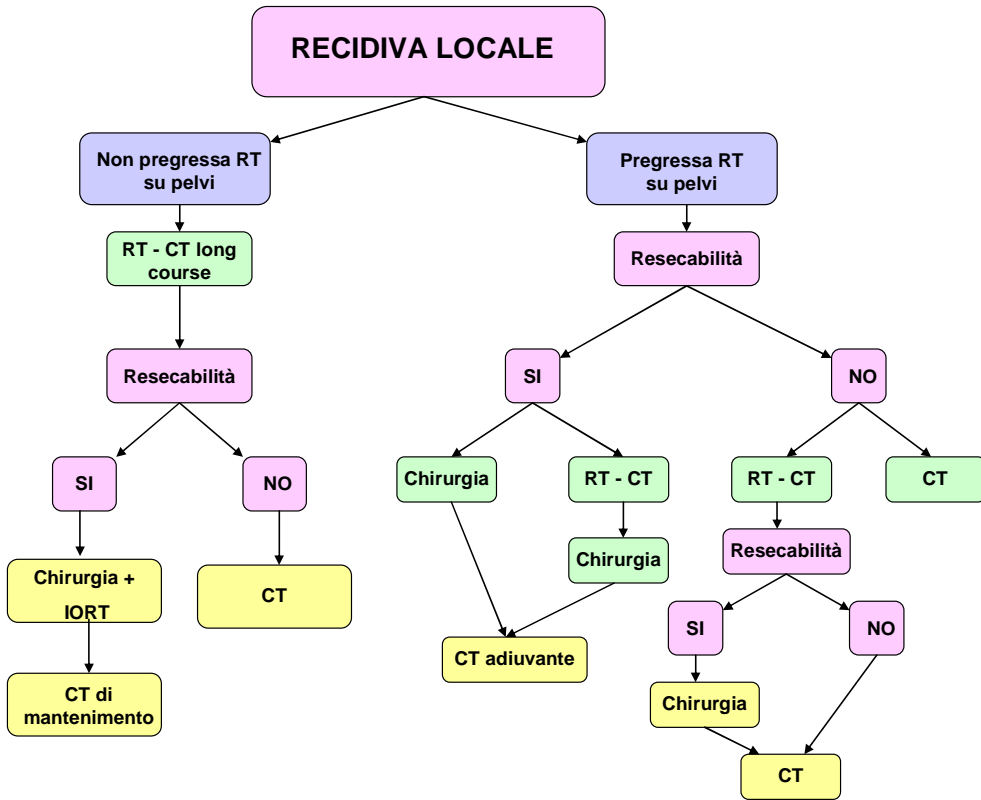
#### Opzioni

- Chirurgia esclusiva TME (II,A) (35,36,37,38,46)

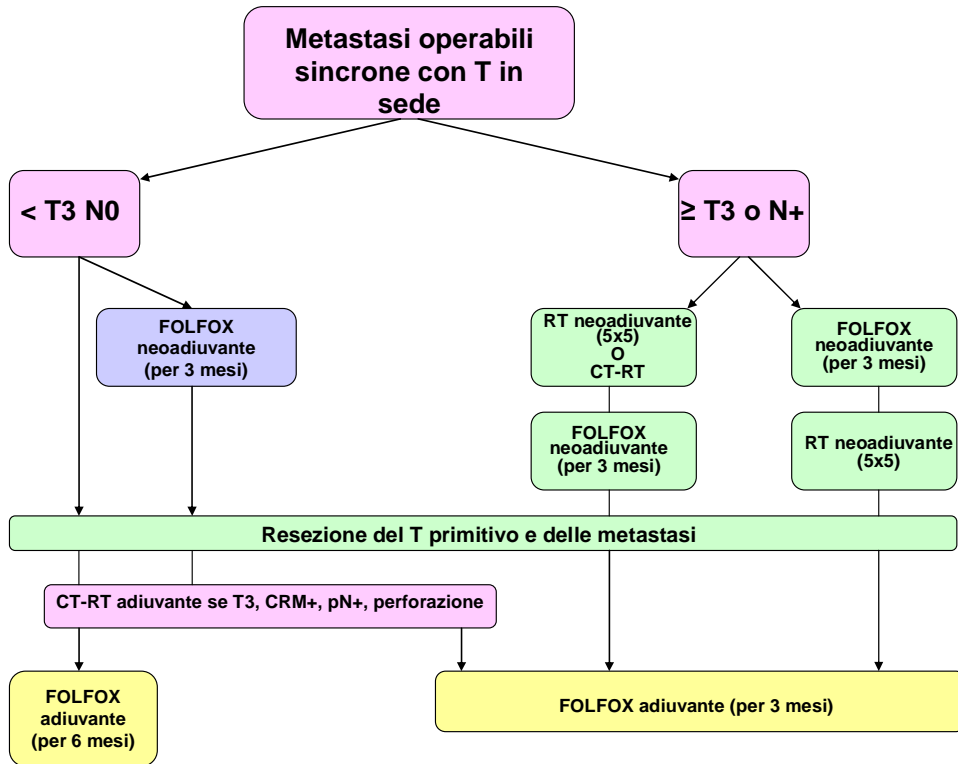
Nel cT2N0 retto basso, con la finalità di una preservazione sfinterica, o in caso di rifiuto di un intervento chirurgico con stomia permanente: CRT long course: dopo 6-8 settimane eventuale resezione locale (III,B).

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

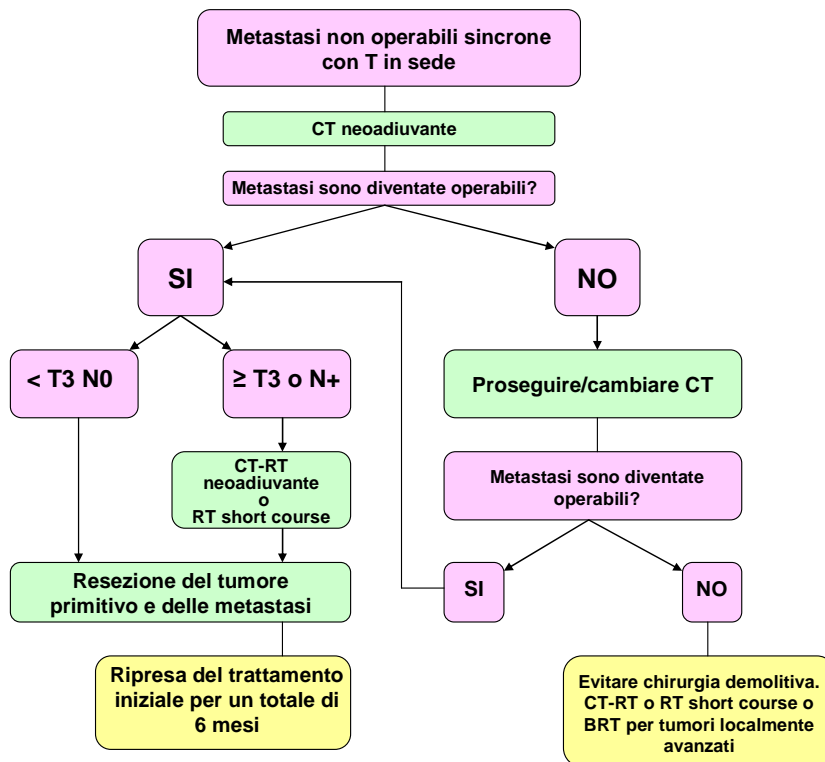




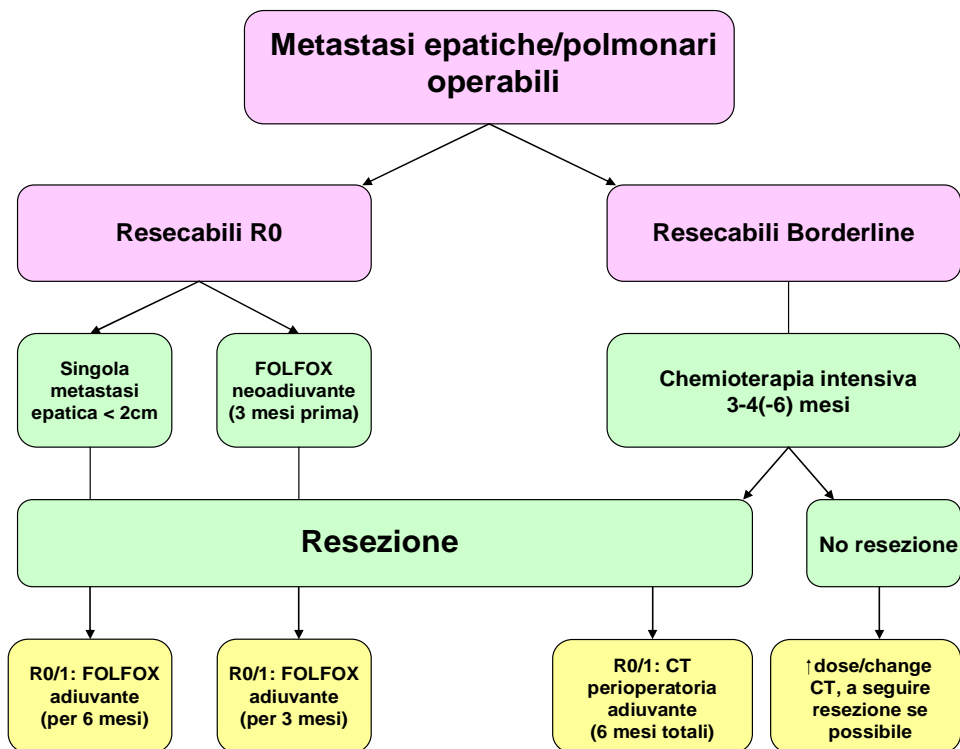
**cM1 sincrone resecabili**



## cM1 sincrone non resecabili



## cM1 non sincrone resecabili (20)



## NOTE DI TECNICA

### 1) Prescrizione della dose

- **Radioterapia preoperatoria**

Long- course 45-50.4 Gy in 25-28 frazioni di 1.8 Gy

Short - course 25 Gy totali in 5 frazioni di 5 Gy /die

- **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 (Gross Tumor Volume GTV, Clinical Target Volume CTV, Planning Target Volume PTV e degli Organi a rischio OAR) secondo ICRU 62 (48).

### Definizione dei volumi radioterapici

**GTV** Il GTVT 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 mesorettali, iliaci interni e presacrali vanno sempre inclusi;
- 2) i linfonodi otturatorie 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 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;
- 6) il complesso sfinterico deve essere incluso con un margine di circa 0.5 cm nelle fosse ischiorettali;
- 7) le fosse ischiorettali devono essere incluse se infiltrate dal tumore (49,50,51).

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 mesorettales + un margine cranio-caudale di 1.5 cm, in caso di T e/o N extramesorettales questi 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
<b>cT3 alto</b> (sopra la RP)	+	+	+					
<b>cT3 medio-basso</b> (sotto la RP)	+	+	+	+				
Ogni cT con massivo <b>IIN</b> +	+	+	+	+	+	+	+	+
					(se cT4 per organi anteriori)	(se cT4 per canale anale, SC, 1/3inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
Ogni cT con massivo <b>ON</b> +	+	+	+	+	+	+	+	+
						(se cT4 per canale anale, SC, 1/3inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
<b>cT4 per organi anteriori</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
						(se cT4 per 1/3 inf vagina)	(se APR)	(se infiltrate)
<b>cT4 per canale anale, sfintere, terzo inf vagina</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
								(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 otturatorii, **EIN:** linfonodi iliaci esterni; **IN:** linfonodi inguinali; **SC:** complesso sfinteriale; **IRF:** fosse ischiorettali; **RP:** 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 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 multi portale 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 OAR 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.

Lo studio RTOG 0822 in corso può essere un riferimento per prescrizione di dose a PTV e vincoli di dose ad OAR in caso di trattamento IMRT.

(<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0822>)

#### **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" (52,23):**

<b>Organo</b>	<b>Constraints</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio</b>
Intestino tenue - Singole anse - Intera cavità peritoneale	V15 < 120 cc V45 < 195 cc	Tossicità acuta ≥ G3	<10%
Vescica	D max < 65 Gy V65 < 50% V70 < 35% V75 < 25% V80 < 15%	Tossicità tardiva ≥ G3	<6%
Teste femori	V52 < 10% (70% della dose totale)	Osteonecrosi	<1%
Bulbo penieno	D70 < 40Gy Dmean 52 Gy V50 < 90%	Disfunzione erettile	<1%
Vagina	Evitare 1/3 inferiore	Secchezza Dispareunia	n.a.

#### 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 programmate dei controlli per valutare le variazioni di set-up e se possibile organmotion al fine di ridurre l'errore standard 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 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 (54).

## Monitoraggio dei risultati e degli effetti collaterali acuti

Durante il trattamento è consigliabile una visita clinica e un controllo ematochimico settimanale. Alla fine 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 (18).

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

\* 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. Cole S.R., Tucker G.R., Osborne J.M. et al. Shift to earlier stage at diagnosis as a consequence of the National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2013;198(6) 327-330
3. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7<sup>th</sup> Edition )2010
4. 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
5. 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
6. Engelen S.M.E., Maas M., Lahaye M.J. et al: Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2311-2320
7. Kelly SB, Mills SJ et al Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J, Surg.* 2011;98(4):573-81
8. Smith NJ et al Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br,J. Surg.* 2008;95(2): 229-36
9. Dresen RC et al Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *Eur.J.Surg. Oncol.* 2009;35(10):1071-7.
10. Taylor F.G.M.,Quirke P.,Heald R.J. et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5 –year follow-up results of the Mercury study. *J Clin Oncol* 2014 32:34-43
11. Taylor FG, Quirke P.,Heald RJ et al. One millimeter is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br.J.Surg.*2011;98 (6):872-9
12. 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
13. 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)
14. O’Connell MJ,Colangelo LH,et al Capecitabine and Oxaliplatin in the preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J.Clin.Oncol.* 2014
15. Allegra CJ, Yothers G. O’Connell Mj et al Neoadjuvant therapy for rectal cancer. Mature results from NSABP-R-04 (abstract) .*J.Clin Oncol* 32,2014 (suppl:3; abstract 390)
16. 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
17. Rodel C, Becke 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)
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN),Clinical Practice Guidelines version 03-2014
19. 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
20. 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
  21. Glimelius B. Optimal time intervals between pre-operative radiotherapy or chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer? *Frontiers in oncology* 2014, 4 :1-10
  22. 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
  23. 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
  24. 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
  25. 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
  26. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al: Long-term results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemo-radiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223
  27. Petterson D., Cedermark B., Holm T. et al: Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 580-587
  28. 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
  29. Pucciarelli S., De Paoli A., Guerrieri M. et al Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multi center phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1349-56.
  30. Garcia-Aguillar et al . A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:384
  31. 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
  32. 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
  33. Tveit KM, Guldvog I, 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
  34. 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
  35. 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
  36. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R et al. Oncological outcome after local excision of rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11):3101-8
  37. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006

- update. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20):3186-95
38. Paty PB, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236(4): 522
  39. 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
  40. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-33
  41. 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
  42. Bosset J-F, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomized study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-90
  43. 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
  44. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curative treatment for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009; 48: 343-353
  45. 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
  46. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48:328-342
  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. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S10–S19, 2010
  53. Bujiko K. What are the dose-volume constraints to reduce late toxicity? In Valentini V et al: *Multidisciplinary management of rectal cancer 2012*: 149-154
  54. NiJkamp J, Haustermans K, Marijnen CAM: What is the role of IMRT and IGRT in rectal cancer? In Valentini V et al: *Multidisciplinary management of rectal cancer 2012*: 129-148

# NEOPLASIE DEL CANALE ANALE

*G Mantello (Ancona); F. Valvo (Pavia); V. Fusco (Rionero in Vulture); M. E. Rosetto (Viterbo); M. Scricciolo (Ancona)*

## INTRODUZIONE

Il carcinoma del canale anale è una neoplasia rara, rappresenta il 2-4% 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). Tale neoplasia è strettamente associata all'infezione da papilloma virus (HPV) che ne rappresenta la causa nell'80-90% dei casi (generalmente i sottotipi coinvolti in Europa sono HPV16 e HPV18). La sua incidenza nel mondo sta progressivamente aumentando, in particolare tra la popolazione affetta da HIV, a causa dell'alto rischio di contrarre l'infezione da HPV.

### *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).

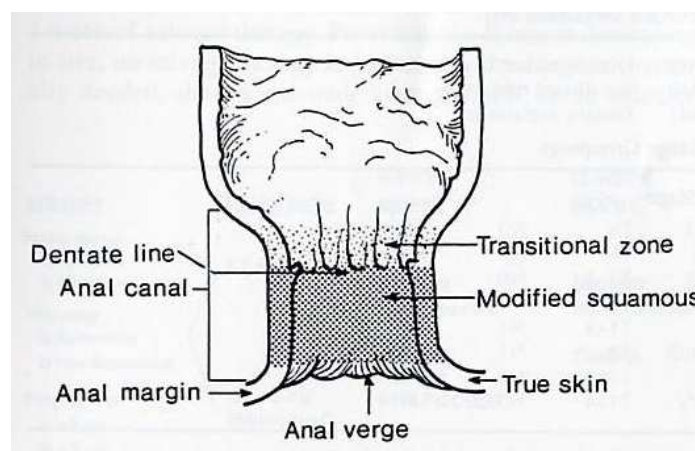
L'anello ano-rettale, chiaramente identificato all'esplorazione rettale, è definito come il fascio muscolare formato dalla intersezione delle fibre muscolari della porzione superiore dello sfintere interno, della porzione distale del muscolo longitudinale puborettale e della porzione profonda dello sfintere 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.

**FIGURA 1**



## Drenaggio linfatico

Un coinvolgimento linfonodale alla diagnosi è stato osservato nel 30-40% dei casi.

Il canale anale presenta una ricca rete linfatica che drena in 3 principali gruppi linfonodali: linfonodi mesoretali, 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 di sotto la 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. Sono identificati differenti sottotipi: *a grandi cellule cheratinizzanti, a grandi cellule non cheratinizzanti (transizionali) e basaloidi*. Il termine *Cloacogenico* è usato per questi ultimi due sottotipi. Circa il 15% delle neoplasie del canale anale presenta un istotipo *adenocarcinoso*. Il rimanente 5% si presenta come neoplasia *a piccole cellule, indifferenziata o melanoma*.

Le neoplasie primitive del margine anale sono assimilabili alle neoplasie cutanee di altri distretti: *carcinomi squamocellulari, carcinomi 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 è 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

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

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



## STRUMENTALI

- biopsia con diagnosi istologica di neoplasia spinocellulare del canale anale;
- anamnesi patologica remota (eventuali fattori di rischio), familiare e oncologica;
- ECG;
- esami ematochimici, comprendenti la funzionalità epatica e renale e la ricerca HIV se possibile in tutti i pazienti
- esame obiettivo generale;
- esplorazione rettale  $\pm$  visita ginecologica incluso pap-test per ricerca HPV (in particolare nel caso di neoplasie basse e anteriori) e palpazione dei linfonodi inguinali;
- Ano-retto-sigmoidoscopia, possibilmente con documentazione fotografica della lesione;
- Ecoendoscopia transanale ;
- (RM)pelvi;
- (TC) torace, addome e pelvi: è consigliabile estendere sistematicamente le scansioni almeno 5-6 cm distalmente alle tuberosità ischiatiche;
- Ecografia inguinale in casi di linfonodi clinicamente dubbi;
- Agoaspirato o biopsia di linfonodi inguinali dubbi;
- valutazione immunologica ed il rapporto CD4/CD8 per i pazienti HIV positivi;
- TC-PET ove disponibile.

Nei pazienti di sesso maschile in età fertile si consiglia il deposito del liquido seminale. In casi selezionati di donne in premenopausa può essere proposta la trasposizione ovarica al fine di mantenere la funzione ormonale.

### ***Fattori prognostici***

È stato osservato che il coinvolgimento linfonodale, le dimensioni della neoplasia  $\geq 5$  cm e il sesso maschile sono associati a prognosi non favorevole [2-3]. Alcuni studi hanno mostrato che la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni per i pazienti con linfonodi inguinali o pelvici positivi è circa del 50% inferiore rispetto a pazienti con linfonodi negativi [4-5].

## OPZIONI TERAPEUTICHE ED ALGORITMI

### **Stadio 0**

Escissione chirurgica limitatamente all'area interessata per via tradizionale o (**ca in situ**) mediante laser ed eventuale ri-escissione se R1 [6,7].

Stadio I e II e III

**La strategia terapeutica generale dei tumori del canale anale si avvale di trattamenti conservativi radio-chemioterapici [8-15] con finalità curativa.**

**Esistono due possibilità terapeutiche:**

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

### **Evidenze**

- **Lo schema FUMIR è lo standard di trattamento [8-15] (Ib,A).**
- Studi di fase II [9-10] e Studi di fase III (EORTC [14], ACT1-UKCCR [11, 15]) hanno dimostrato che il trattamento combinato con 5FU e Mitomicina (MTC) e' migliore della Radioterapia esclusiva (Ib,A).

- **L'impiego della Radioterapia esclusiva può essere riservato soltanto a quei casi in cui il paziente ha controindicazioni assolute alla Chemioterapia.**
- L'impiego della MTC + 5FU è vantaggioso rispetto al solo 5FU (fase III RTOG 8704/ECOG 1289 [12]) **(Ib,A)**.
- **Il CDDP può rappresentare un' alternativa** alla MTC soprattutto laddove sia necessario evitare la tossicità ematologica [13, 16-19, 42, 73] (fase II E3205/AMC045 se HIV+) **(Ib,B)**. Molti studi di fase II [16-20] e fase III (ACT II [21]) hanno riportato una efficacia terapeutica del PLAFUR sovrapponibile, anche se non superiore, a quella dello schema FUMIR in termini di controllo locale e conservazione dello sfintere [16-19]; in alcuni studi è stata evidenziata una ridotta tossicità [17] **(Ib,B)**.
- L'utilizzo di una **chemioterapia di mantenimento** dopo la fase di radio-chemioterapia concomitante non modifica la sopravvivenza libera da recidiva pertanto non è consigliato (fase III UK ACT II [20]) **(Ib,B)**.
- La **chemioterapia di induzione** con Platino e Fluoro ha portato a risultati contrastanti ([23], fase III RTOG 98-11 [21], ACCORD 03 [22]) e pertanto il suo impiego non può essere considerato uno standard di trattamento **(Ib,B)**. La chirurgia demolitiva può essere considerata come terapia di salvataggio in caso di non risposta o di recidiva dopo radio-chemioterapia [24] **(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**

Circa il 10-20% di pazienti affetti da neoplasia dell'ano va incontro a metastasi a distanza. Le sedi più comuni sono i linfonodi paraortici, il fegato, i polmoni e la cute. La prognosi di tali pazienti è scarsa: infatti, solo il 10% ha una sopravvivenza superiore a 2 anni. Il trattamento dei pazienti con metastasi isolata o oligometastatici dovrebbe essere discusso in sede multidisciplinare nel caso ci siano possibilità di effettuare un intervento chirurgico, chemioterapia o radio-chemioterapia ad intento palliativo [25, 26].

Un consensus sul trattamento chemioterapico standard non è stato al momento raggiunto. I farmaci usati in genere sono il Cisplatino e 5-fluorouracile. Inoltre, possono essere impiegati Carboplatino, Doxorubicina, Taxani e Irinotecano+/- Cetuximab: il loro uso va valutato sul singolo paziente in base al *performance status* e all'intervallo libero da malattia. Purtroppo raramente si ottengono risposte complete e di solito sono di breve durata.

La palliazione dei sintomi può essere effettuata 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 anti retro virali, non modifica la probabilità di risposta agli schemi radio-chemioterapici e la sopravvivenza [27-28]. La **valutazione immunologica (conta CD4 CD8) prima di avviare il trattamento standard** è raccomandata. È stato osservato che pazienti con CD4 < 200 cell/mm<sup>3</sup> hanno una minore tolleranza (tossicità gastrointestinale e cutanea) alle dosi standard e risultati peggiori in termini di risposta tumorale [29-30]. Poiché il CDDP sembra essere meno mielotossico della MTC, questo farmaco può rappresentare una valida alternativa in questo gruppo di pazienti [31] **(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 delle neoplasie retto.

### **Controindicazioni al trattamento radiante**

- a)*Assolute*: 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 consigliato un monitoraggio clinico della risposta (esplorazione rettale se praticabile e palpazione delle regioni inguinali). Nei pazienti con presenza di malattia anche in regione perineale può essere d'ausilio l'acquisizione di foto. Durante l'ultima settimana di radio-chemioterapia, può essere utile una ecografia endoanale, se fattibile in relazione alla tossicità acuta locale, o, se disponibile, un esame RM pelvico, per la pianificazione di un eventuale sovradosaggio (adattato sul residuo di T).

### **Valutazione della risposta dopo RT**

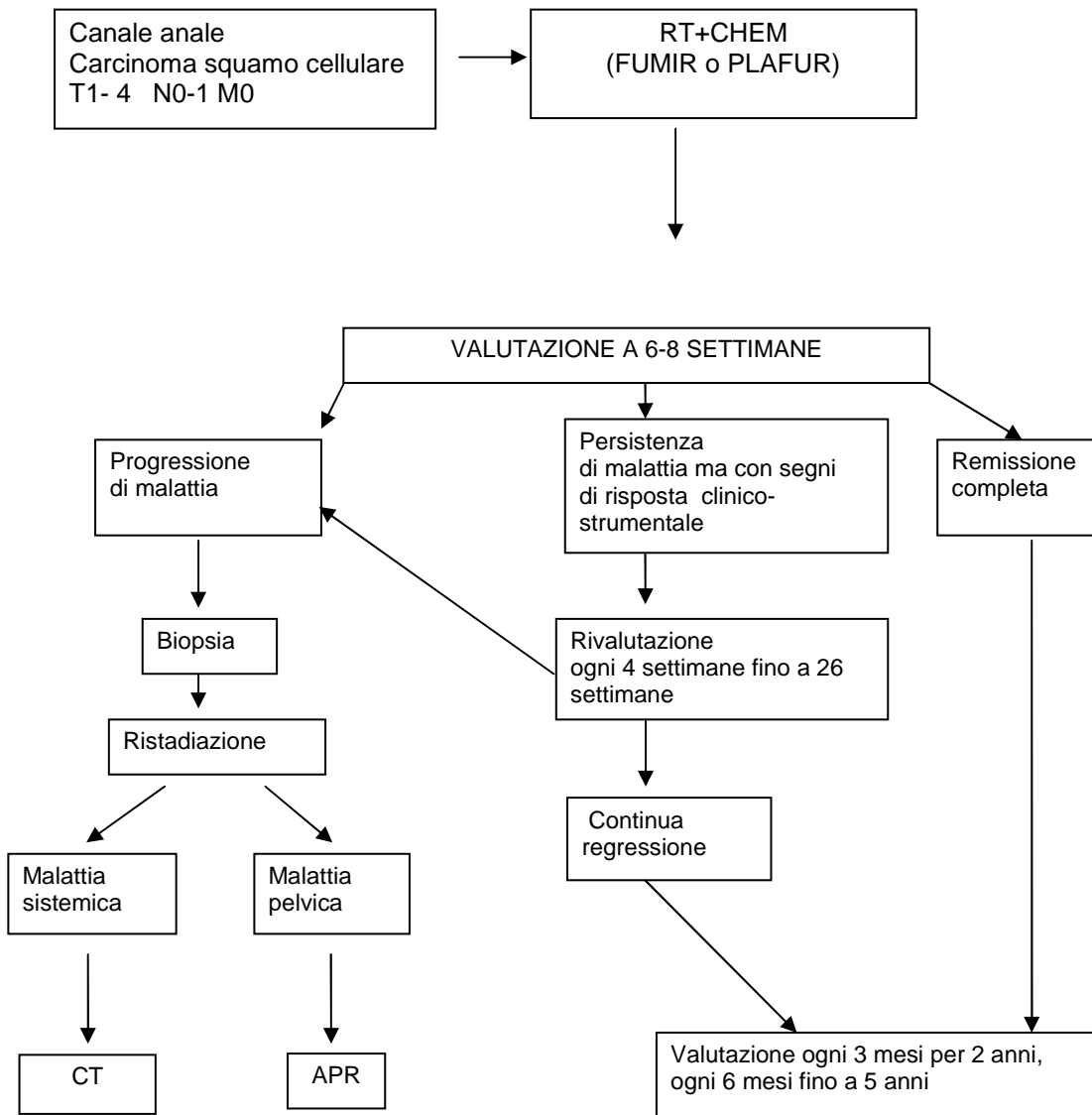
Sebbene la rapidità della risposta clinica sia un fattore prognostico favorevole [36-37], è ormai nota la lenta clearance di questa neoplasia [38-40].

- La **valutazione della risposta clinico-strumentale** deve essere pertanto eseguita dopo 12 settimane dal termine del trattamento radio-chemioterapico **(Ib,A)**. **La chirurgia di salvataggio dovrebbe essere proposta non prima di 26 settimane [41] (Ib,B), a meno di franca ed evidente progressione locale.**
- Una malattia residua che tende progressivamente a ridursi può essere infatti ancora considerata in risposta e non va sottoposta ad accertamento biptico, per il potenziale rischio di complicanze locali dovute alla manovra. In tal caso si consiglia di proseguire con uno stretto follow-up in quanto e' dimostrato che la neoplasia può continuare a rispondere anche mesi dopo il termine della terapia [42-43]. In quest'ambito può essere di ausilio la PET-TC da effettuarsi non prima di 2 mesi dalla fine della radio-chemioterapia [44-48].
- In caso di non risposta, di progressione di malattia o di recidiva locale dopo un' 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 dello sfintere (qualora ancora ragionevolmente possibile e va comunque concordato e discusso con il paziente). Il ritrattamento con radio-chemioterapia seguito da chirurgia demolitiva con intento radicale, può essere il trattamento consigliato in casi selezionati .

L'ecografia trans anale può essere impiegata nel monitoraggio della risposta locale della neoplasia [32-35] unitamente all'esplorazione rettale.

La RM è l'esame di scelta per la valutazione della risposta.

## Algoritmo decisionale



## NOTE DI TECNICA RADIOTERAPICA

### Set up ed acquisizione della TC di simulazione

Per garantire una maggiore riproducibilità di set up, soprattutto se previsto un trattamento IMRT, il paziente dovrebbe assumere la posizione supina, con vescica piena.

E' consigliato l'uso di sistemi di immobilizzazione (combifix, schiume poliuretatiche, vac loks) per migliorare la riproducibilità di set up ed il tatuaggio sulla cute di almeno quattro punti di repere. Si puo' optare per la posizione prona e vescica piena nel caso di trattamento con tecnica 3DCRT; in tal caso si consiglia l'uso di sistemi di dislocazione del tenue (Belly Board, Up Down Table ecc.) solo se necessario e in pazienti collaboranti, dopo averne verificato l'efficacia. In alternativa si consiglia di adottare sistemi di immobilizzazione (vac loks, schiume poliuretatiche).

Le immagini TC devono essere acquisite, con un passo massimo di 2.5 mm, su una regione che si estende dal limite superiore di L4 fino a 10 cm sotto le tuberosità ischiatiche (almeno 10 cm cranialmente e caudalmente al PTV).

Se disponibile può risultare molto utile per una corretta definizione del target radioterapico l'acquisizione di una TC-PET in posizione di trattamento.

Un reperi 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 definizione dei volumi di trattamento.

La somministrazione per os di 10 cc di Gastrografin + 250 cc d'acqua, 15' prima dell'acquisizione può essere utile per evidenziare il tenue nel caso in cui la delineazione dell'OAR tenue preveda la identificazione delle singole anse.

Una valida e semplice alternativa può essere la delineazione della cavità peritoneale [49] senza l'ausilio di mdc per os.

### **Definizione dei volumi radioterapici e prescrizione della dose**

Per la contornazione si raccomanda l'individuazione e la delineazione dei seguenti volumi (sedi linfonodali e strutture anatomiche):

- GTV: tumore primitivo (GTV T) e linfonodi positivi (GTV N), definiti sulle scansioni TC con l'ausilio di immagini diagnostiche acquisite nella fase di stadiazione e se disponibile sulla TC-PET;
- Canale anale;
- Fossa ischio rettale;
- Mesoretto;
- Spazio presacrale;
- Linfonodi iliaci interni;
- Linfonodi iliaci esterni;
- Linfonodi otturatori;
- Linfonodi inguinali.

Per la delineazione delle sedi linfonodali si fa riferimento alla più recente letteratura [50-52].

Ad oggi la letteratura non fornisce dati definitivi su come modulare Dose e Volumi nelle diverse presentazioni di malattia. Gli studi randomizzati hanno proposto una dose di 45 Gy seguita da un sovradosaggio di 9-20 Gy sul GTV.

Una dose totale di radioterapia superiore a 59 Gy nel trattamento combinato non ha dimostrato beneficio aggiuntivo [22, 53-54] (Ib,B).

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

La pausa programmata (SPLIT) può compromettere i risultati, pertanto deve essere evitata o ridotta al minimo e preferibilmente avvenire dopo la IV settimana di trattamento [41, 55-57] (Ib,A).

Il tempo totale di trattamento non dovrebbe eccedere i 53 GIORNI [55].

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% [58]. L'irradiazione degli iliaci comuni è molto discussa [59]; alcuni autori propongono la loro inclusione nel caso in cui vi sia un interessamento massivo degli iliaci esterni superiori.

Il gruppo AIRO GI, suggerisce l'identificazione di 3 volumi di trattamento:  
CTV 1 HR (high risk), CTV 2 IR (intermediate risk), CTV 3 LR (low risk - elettivo) (Tab 1-3).

Il CTV 1 HR include il GTV T + il canale anale con un margine di 2 cm; se presente, il GTV N+ non mesorettale > 3 cm; da considerare opzionale la possibilità di includere nel CTV 1 HR il GTV N+ (mesorettali e non) anche < 3cm, soprattutto se PET+ e non a contatto con anse.

Il CTV2 IR include l'intero mesoretto se sede di N+ ed i linfonodi N+ non mesorettali < 3 cm.

Il CTV3 LR include il mesoretto se N- (intero o parziale), la fossa ischio-rettale (intera o parziale), lo spazio presacrale, i linfonodi iliaci interni, iliaci esterni, inguinali, otturatorii; da considerare opzionale l'inclusione dei linfonodi iliaci comuni solo in caso di linfonodi iliaci interni ed esterni più craniali massivamente coinvolti e se la dose alle anse/cavità peritoneale rimane nei limiti prescritti.

### Tabella 1, T1N0

Nel caso di T1 N0 ad origine sopra la linea dentata, il volume di trattamento include il T ed il canale (44 Gy/ 2 Gy fr), il mesoretto inferiore e parzialmente la fossa ischio-rettale possono essere inclusi nel CTV 3LR (30-36 Gy/2 Gy fr).

Nel caso di T1N0 che origina sotto la linea dentata, deve essere valutata l'opportunità d'irradiazione elettiva di tutte le stazioni linfonodali, tenendo conto del rischio di recidiva soprattutto a livello inguinale.

CTV 1 HR = 50.4 Gy/1.8 Gy fr ± boost oppure 50 Gy/2 Gy fr (se SIB).

CTV 3 LR = 45 Gy/1.8 Gy fr oppure 42.5 Gy/1.7 Gy fr (se SIB).

	GTVT	Canale anale	GTV N+* se > 3 cm	GTV N+* Se < 3cm	Mesoretto N+ tutto	Mesoretto N- tutto	L presacrali	Fossa ischio-rettale	L iliaci interni	L otturatorii	L iliaci esterni	L inguinali	L iliaci comuni
CTV HR	+	+											
CTV IR			-	-	-								
CTV LR						Opzionale solo 5 cm sopra canale anse (se anse a contatto mesoretto craniale)	+	Solo 1/2 mediale	+	+	+	Includere ma discutere con paziente vantaggi e svantaggi	-
CTV T residuo, boost	-	-											

### Tabella 2, T2N0

Nel caso di T2N0 è da considerare l'irradiazione elettiva di tutte le stazioni linfonodali.

CTV 1 HR = 54 Gy /1.8 Gy fr oppure 54 Gy/2 Gy fr (se SIB)

CTV 3 LR = 45 Gy/1.8 Gy fr oppure 45.9 Gy/1.7 Gy fr (se SIB)

	GTV T	Canale anale	GTV N+* se > 3 cm	GTV N+ * Se<3cm	Mesoretto N+ tutto	Mesoretto N- tutto	L. presacrali	Fossa ischio-rettale	L. iliaci interni	L. otturatori	L. iliaci esterni	L. inguinali	L. iliaci comuni
CTV HR	+	+											
CTV IR			-	-	-								
CTV LR						Opzionale solo 5 cm sopra canale anale (se anse a contatto mesoretto craniale)	+	+	+	+	+	+	-
CTV T residuo, boost	-	-											

### **Tabella 3, T3-4 e/o N+**

Nel T3-4 e/o N+ :

CTV 1 HR include GTV N+ > 3 cm, non mesorettales = 54 Gy/1.8 Gy fr oppure 54 Gy/2 Gy fr (se SIB) \* §;

CTV 2 IR include tutto il mesoretto se presenti N+ mesorettales, il GTV N+ se N < 3cm = 50.4Gy/1.8 Gy fr oppure 49.95 Gy/1.85 Gy fr (se SIB);

CTV3 LR include le sedi linfonodali N- = 45 Gy/1.8 Gy fr oppure 45.9 Gy/1.7 Gy fr (se SIB) \*\*.

	GTV T	Canale anale	GTV N+ non mesorettales se > 3 cm	GTV N+ non mesorettales se < 3cm	Mesoretto se N+ tutto	Mesoretto se N- tutto	L. presacrali	Fossa ischio-rettale	L. iliaci interni	L. otturatori	L. iliaci esterni	L. inguinali	L. iliaci comuni
CTV HR	+	+	+	*									
CTV IR				+	+	Se N+							
CTV LR						- Se N-	+	+	+	+	+	+	**
CTV T residuo, boost	Residuo § +												

\* considerare la possibilità di includere nel CTV 1 HR il GTV mesorettales > 3 cm (se non a contatto con anse), il GTV N+ (mesorettales e non) anche se < 3cm, soprattutto se PET+ e se non a contatto con anse;

\*\* considerare opzionale l'inclusione dei linfonodi iliaci comuni solo se massivamente coinvolti iliaci interni ed esterni più craniali e se la dose alle anse /cavità peritoneale rimane nei limiti prescritti;

§ da considerare boost sequenziale 5.4 Gy (1.8 Gy fr x 3) su T residuo (esame clinico + RM e/o Eco transrettale).

Lo studio di fase II in corso RTOG 0529 [60-61] può essere un esempio di modulazione di dose e volumi per diversa presentazione di malattia.

Il margine da CTV a 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 up in bunker.

**Gli organi a rischio (OAR)** da contornare durante la pianificazione sono: intestino tenue/cavità peritoneale, teste femorali, bulbo penieno, vescica;puo' essere utile anche delineare i genitali esterni (pene e scroto nel maschio e vulva nella femmina) e le creste iliache al fine di valutare la distribuzione di dose in tali aree.

Per la contornazione degli OAR si fa riferimento alla più recente letteratura ed alle linee guida RTOG [50-52,62].

L'intestino tenue/cavità peritoneale è valutato in termini di volume assoluto (cc) anziché in percentuale, quindi non è necessario delinearlo per intero: è consigliabile delinearlo almeno fino a 5 cm sopra al PTV (preferibilmente 10 cm, soprattutto se si utilizza la Tomoterapia).

Si consiglia di contornare le ovaie nell'eventualità in cui siano state trasposte chirurgicamente (in tal caso è indispensabile il posizionamento di reperi da parte del chirurgo), al fine del rispetto della funzione endocrina ( $D_{media} < 24$  Gy), non potendo comunque rispettare la fertilità per la spiccata sensibilità di tali strutture [63].

Nel caso di pazienti HIV+ è da considerare un aumentato rischio di osteonecrosi della testa e del collo femorale.

I limiti di dose agli OAR cui attenersi per limitare la tossicità sono riportati nella seguente tabella: [64-66]

OAR	Constraints	NOTE
TENUE	V15 < 120 cc *	* <i>singole anse</i>
	V45 < 195 cc**	** <i>intera cavita' peritoneale</i>
	Dose massima 50 Gy *	
TESTE FEMORALI	V52 < 10%	
BULBO PENIENO	Dmean < 52 Gy V50 < 90%	
VESCICA	Dmax < 65 Gy V60 < 50%	

Ai fini della ottimizzazione del piano di trattamento in IMRT, per ridurre al massimo la dose agli organi a rischio, è possibile utilizzare ulteriori *constraints* di dose per l'intestino tenue; è possibile ugualmente limitare la tossicità a carico dei genitali esterni (limitando il volume che riceve  $D > 20$  Gy) e la tossicità ematologica (utilizzando dei *constraints* di dose alle creste iliache).

Per queste ultime due strutture non essendo riportati in letteratura *constraints* univoci di rapporto dose/volume, si può fare riferimento a quelli riportati nel protocollo RTOG 0529 [50-52, 62].

La copertura del PTV è comunque da considerare prioritaria rispetto ai *constraints* sui genitali (rispettando il margine di 2 cm da dare al canale anale per ottenere il CTV T).

Alcuni autori suggeriscono di limitare la dose al plesso lombosacrale (evitare *hot spots*) per prevenire una sintomatologia neurologica. La recente pubblicazione [67] può aiutare ad individuare le aree da controllare.

Nella pianificazione IMRT, per la gestione dei conflitti dovuti alle eventuali aree di sovrapposizione del PTV con gli OAR, si fa riferimento a quanto riportato nell'ICRU 83 [68].

### **Schemi di chemioterapia concomitante**

#### **FUMIR**

**5FU** infusione continua 1000 mg/mq per 96 ore, giorni 1-4, 29-32

**MTC** bolo 10mg/mq giorno 1 e 29



E' attualmente motivo di discussione la riduzione della dose di Mitomicina ad una sola somministrazione di 12 mg/mq d1.

### **PLAFUR**

**5FU** infusione continua 1000 mg/m<sup>2</sup> per 96 ore, 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 radioterapia.

Mutuando l'esperienza maturata nel trattamento delle neoplasie rettali, la Capecitabina e' stata usata in sostituzione del 5FU, anche se ad oggi non vi sono evidenze che supportino tale scelta [43,69].

### **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 ridurre la tossicità.

La radioterapia ad intensità modulata (IMRT) presenta vantaggi in termini di limitazione di dose agli organi a rischio (OARs), e dovrebbe pertanto essere impiegata quando disponibile [70].

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con potenziale nominale di accelerazione uguale o superiore a 6MV– E' raccomandabile che la tecnica di trattamento standard (3D-CRT) e le sue evoluzioni (IMRT) siano assistite da metodiche di Image Guided Radiotherapy (IGRT) [71].

### **Note di Brachiterapia**

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

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

### **Prescrizione di dose [72]**

*LDR or PDR: Boost BT (CT) EBRT (45-50Gy): 15-30 Gy a 0.5Gy/h*

*HDR: Boost BT (CT) EBRT (45-50Gy): 8-16.5 Gy in 2-3 fx*

### **Controindicazioni [72]**

- *Tumore supera la metà della circonferenza*
- *Tumore supera 10 mm di spessore*
- *Tumore supera 5 cm di lunghezza cranio-caudale*
- *Controindicazioni all'anestesia*

La BRT interstiziale è equipe dipendente (radioterapista oncologo-fisico medico-infermiere) e per questo motivo dovrebbe essere eseguita in centri con un elevato numero di casi.

**Pertanto un boost BRT è raccomandato soprattutto in presenza di una scarsa risposta al trattamento, se non vi sono controindicazioni e in centri con adeguata esperienza**

### **FOLLOW-UP**

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

	<i>1°-2° anno</i>	<i>3°-5° anno</i>
<b>Esame obiettivo ed E.R.</b>	Trimestrale	Semestrale
<b>Ecoendoscopia</b>	Trimestrale	Semestrale
<b>RM pelvi</b>	Semestrale	Annuale
<b>TC torace e addome completo</b>	Semestrale	Annuale
<b>Anoscopia</b>	Trimestrale	Annuale
<b>Esami ematochimici e markers</b>	Trimestrali	Semestrali
<b>Visita ginecologica e colposcopia*</b>	Semestrale	Annuale
<b>Pap test</b>	Annuale	Annuale

\*se positiva all'esordio

### **Monitoraggio della Qualità della vita**

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

E' consigliabile pertanto l'impiego di questionari pertinenti (funzione intestinale, sfinterica, urinaria e sessuale). Si consiglia l'impiego di terapie sostitutive ormonali nelle donne giovani e/o esercizi di rinforzo del pavimento pelvico.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Jemal A, Simal EP, Dorell C. et a. Annual report on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in uman papilloma virus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013;105:175-201.
2. National Cancer Institute, N., Anal Cancer Treatment. 2014.
3. Chin YJ, Hong ST, Wo JY. Anal cancer: current and future treatment strategies. Gastrointest Cancer: Targets and Ther. 2013;3:19-27.
4. Frost DB et al. Epidermoid cancer of the anorectum. Cancer. 1984;53(6):1285-93.
5. Klotz Jr RG, Pamukcoglu T, Souilliard DH. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. Cancer. 1967;20(10):1727-45.
6. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. Colorectal Dis. 2011 Feb;13 Suppl 1:3-10.
7. Simpson JA, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. BMJ. 2011 Nov 4;343.
8. Nigro ND, Vaitnevicus VK et al. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 1974;17:354-356.
9. 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.
10. Papillon J, Montbarbon JF et al :Epidermoid carcinoma of the anal canal: a serie of 276 cases: Dis Colon Rectum 1987;30:324-33.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
  14. Bartelink H, Roelofsen 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.
  15. Northover J, 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.
  16. Rich TA, Ajani JA et al. Chemoradiation therapy for anal cancer : radiation plus continuous infusion of fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993; 27: 209-15.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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
  20. 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.
  21. 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).
  22. 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.
  23. 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.
  24. R. Glynne-Jones, F.Lim. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, 5, 1290–1301, 2011.
  25. Eng C, et al. Choice of chemotherapy in the treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the anal.2012 Annual ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4060). Available from:<http://meetinglibrary.asco.org/content/100733-114>.
  26. Rogers JE, et al. Definitive chemoradiation in oligometastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2014.
  27. 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.
  28. 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.

29. Hoffman R et al. The significance of pretreatment CD4count on the outcome and treatment tolerance of HIV positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(1):127–31.
30. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):206–11.
31. 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>.
32. Martellucci J et al. Accuracy of endoanal ultrasound in the follow-up assessment for squamous cell carcinoma of the anal canal treated with radiochemotherapy. *Surg Endosc* (2009) 23:1054–1057.
33. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C (1999) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow up of anal carcinomas. *Endoscopy* 31:359–364.
34. Schaffzin DM, Wong WD (2004) Surgeon-performed ultrasound: endorectal ultrasound. *Surg Clin North Am* 84:1127–1149.
35. Tarantino D, Bernstein MA: Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum* 2002, 45(1):16–22..
36. Chapet O, Gerard JP, Riche B, Alessio A, Mornex F, Romestaing P: Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(5):1316–1324.
37. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pène F, Schlienger M: Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56(5):1259–1273.
38. Sato H, Koh PK, Bartolo DCC. Management of anal canal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1301-15.
39. Rousseau DL, Thomas CR, Petrelli NJ, Kahlenberg MS. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surg Oncol* 2005; 14: 121-32.
40. 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.
41. 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 Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/4004](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/4004).
42. James RD, Glynne-Jones R, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomized, phase 3, open label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013, 14(6):516-524.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal carcinoma version 1.2015.
44. R. Glynne-Jones, F.Lim. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, 5, 1290–1301, 2011
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. G. Sanguineti, M. Little, et al. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 88 (2008) 95–101.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. P. M. Maingon et al. New concepts for radiotherapy in anal canal cancers ( Joint symposium: ESTRO-ESMO-ESSO: GUIDELINES ON ANAL CANAL CANCER) *Radiotherapy and Oncology*, ESTRO33 Vienna April 04-08 2014, Vol. 111 (suppl 1): Abstract SP-0146 PARADAC EORTC (Project surveying and pooling data on RT parameters in phase II and III trials in anal cancer (O. Matzinger & J. Lorent),dati presentati ESTRO Vienna 2014.
58. 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.
59. M. Ng, T. Leong, S. Chander et al. (AGITG) *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 83, 5, 1455-1462, 2012.
60. <http://cancer.gov/clinicaltrials/ RTOG 0529>.
61. 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).
62. Kachnic LA et al, RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *IJROBP*, 86(1): 27-33, 2013.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. QUANTEC Int. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No.3, Supplement, 2010.
67. Sun K. Yi, M.D. et. Al. Development of a Standardized Method for Contouring the Lumbosacral Plexus: A Preliminary Dosimetric Analysis of this Organ at Risk Among 15 Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy for Lower Gastrointestinal Cancers and the Incidence of Radiation-Induced Lumbosacral Plexopathy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 84, No. 2, pp. 376e382, 2012.
68. ICRU REPORT 83, Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation therapy (IMRT), ISSN 1473-6691 (print); ISSN 1742-3422 (online); *Journal of the ICRU*, Vol. 10 No. 1 2010.
69. Robert Glynne-Jones et al. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Radiotherapy and Oncology* 111 (2014) 330–339.
70. 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.
71. 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.
72. *Radiotherapy in Practice - Brachytherapy* Peter Hoskin, Catherine Coyle The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy Niehoff P, Kovács G. HDR brachytherapy for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014.
73. Cisplatin, Fluorouracil, Cetuximab, and Radiation Therapy in Treating Patients With HIV and Stage I, Stage II, or Stage III Anal Cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324415?Term=anal+cancer+and+HIV&rank=6>

# 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 sincrona 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.<sup>1</sup>

## Sorveglianza

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

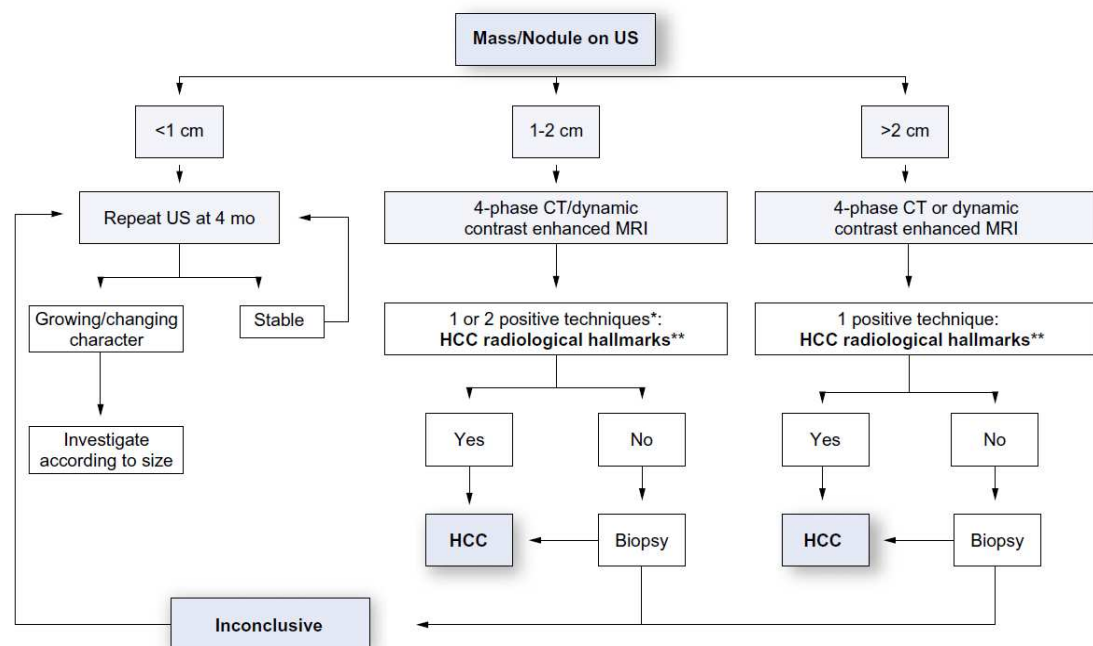
Categorie nelle quali è raccomandata la sorveglianza

1. Paziente con cirrosi, Child-Pugh A-B <b>(III, B)</b>
2. Paziente con cirrosi, Child-Pugh C in attesa di trapianto epatico <b>(III, B)</b>
3. Paziente HBV positivo in assenza di cirrosi con infezione attiva o familiarità per HCC <b>(III, C)</b>
4. Paziente in assenza di cirrosi con infezione HCV cronica e fibrosi epatica severa <b>(III, B)</b>
5. Pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato <b>(III, B)</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)**.<sup>3,4</sup>  
Eccezione: in presenza di nodulo di diametro < 1 cm e in corso di follow-up dopo resezione chirurgica o terapia loco-regionale valutazione ogni 3-4 mesi**(III, C)**.<sup>5-8</sup>
- Le lesioni caratterizzate da displasia di alto grado devono prevedere regolare monitoraggio strumentale, 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.<sup>9,10</sup>

### 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)**<sup>11</sup>
- 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 biotico 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)**<sup>12</sup>
- 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)**<sup>12</sup>





## Diagnosi

- La diagnosi di HCC si basa su criteri radiologici o criteri istopatologici (**II B, A**).<sup>13</sup>
  - La diagnosi istopatologica di HCC si basa sulle raccomandazioni dell'International Consensus Panel ed è consigliata per tutti i noduli in pazienti non-cirrosi, 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) (**II A, C**)<sup>13</sup>. 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**)<sup>14,15</sup>

### 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

EASL–EORTC  
Clinical Practice  
Guidelines:

Stadio	Punteggio
A	5-6
B	7-9
C	≥ 10

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  $\leq 10$  mmHg o conta piastrinica  $\geq 100.000$  (**IIA, B**). Sono raccomandate resezioni anatomiche. (**III, C**)<sup>16,17</sup>
- In pazienti con tumori multifocali che soddisfano i criteri di Milano ( $\leq 3$  noduli  $\leq 3$  cm) o con ipertensione portale lieve non candidabili al trapianto di fegato. (**III, C**)<sup>17</sup>
- La mortalità peri-operatoria da resezione chirurgica nei pazienti cirrotici è del 2-3%.<sup>18-24</sup> 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**)<sup>25,26</sup>

### Trapianto di fegato

- Trattamento di I linea in pazienti con tumore singolo con diametro  $< 5$  cm o con un numero di noduli  $\leq 3$  noduli e di dimensioni  $\leq 3$  cm (Criteri di Milano) non candidabili alla resezione chirurgica. (**IIa, A**)<sup>27</sup>
- La mortalità peri-operatoria e mortalità ad 1 anno sono pari al 3% e inferiori al 10%.<sup>28</sup>
- Un'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 down-staging 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)**<sup>29</sup>
  - L'RFA è raccomandata nei tumori con diametro <5 cm. **(Ia, A)**<sup>30-34</sup>
  - La PEI è raccomandata nei casi in cui l'RFA non sia tecnicamente eseguibile (circa il 10-15% dei casi).<sup>35-37</sup>

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)**<sup>38</sup>

L'ablazione tramite microonde (MWA, *microwave ablation*) è una tecnica recente con possibili vantaggi rispetto alla RFA (volume maggiore di necrosi, minore durata). L'evidenza clinica è ancora limitata.

## **Chemoembolizzazione endoarteriosa (TACE, *transcatheter arterial chemoembolization*)**

- Prevede l'impiego periodico di chemioterapia intraarteriosa associata ad embolizzazione della vascolarizzazione tumorale.
- Ha impatto sulla sopravvivenza pur non avendo finalità curative<sup>39</sup>. **(Ia, A)**
- Non è scevra da complicanze: studi recenti propongono metodi oggettivi per valutare il beneficio prognostico di una seconda TACE.<sup>40</sup>
- Nuove tecniche di trattamento hanno dimostrato simile efficacia e minori effetti avversi rispetto alla TACE convenzionale<sup>41</sup>. **(ID, B)**
- Raccomandata nei pazienti in stadio BCLC B. **(Ia, A)**
- Sconsigliata nei pazienti in stadio BCLC C e D. **(Ia, A)**

## **Radioembolizzazione (TARE, *transarterial radioembolization*)**

Prevede la somministrazione intraarteriosa di microsferiche caricate con radioisotopi (più comunemente Y90). Uno studio retrospettivo di comparazione TACE-TARE su 463 pazienti ha evidenziato un tempo libero da progressione significativamente più lungo nei pazienti sottoposti a TARE.<sup>42</sup>

- Viene utilizzata nei pazienti in stadio BCLC B e C<sup>42</sup> (invasione portale, PS 0). **(IIa, B)**
- Controindicata in caso di shunt polmonare e/o addominale.
- Controindicata in pazienti con cirrosi non controllata (CP  $\geq$  8 presenza di ittero, encefalopatia, ascite refrattaria, sindrome epatorenale).

## **Radioterapia conformazionale 3D**

L'utilizzo della radioterapia a fasci esterni non è universalmente condiviso. La classificazione BCLC non prevede questo approccio terapeutico e le linee guida europee EASL sottolineano il debole livello di evidenza degli studi finora pubblicati. **(IIB)**

Ciononostante, le linee guida NCCN inseriscono la RT come opzione terapeutica :

- 1) nei pazienti con neoplasia non resecabile,
- 2) come terapia "ponte" nei pazienti in attesa di trapianto<sup>43</sup>.

Autori coreani, inoltre, hanno teorizzato l'inserimento della radioterapia (convenzionale, SABR o palliativa) come opzione terapeutica in tutti gli stadi della classificazione BCLC.<sup>44</sup>

Dall'analisi delle casistiche riportate si può riassumere:

- La dose di radiazioni somministrata si correla significativamente con il controllo locale, con un possibile impatto sulla sopravvivenza.<sup>45,46</sup>
- Il rischio di tossicità epatica e gastrointestinale aumenta all'aumentare della dose prescritta.<sup>47</sup>
- L'associazione RT-TACE offre risultati promettenti, superiori alla sola TACE.<sup>48</sup>
- La RT può essere utilizzata (associata o meno a chemioterapia) in caso di trombosi portale, con risultati migliori nei pazienti con funzionalità epatica conservata e minor grado di invasione portale.<sup>49</sup>

### Studi di RT convenzionale

Autore,anno	N° pazienti	Dose Totale	Dose per frazione
Ben Josef 2005	35	40-90 Gy	1.5 Gy bid
Cheng 2004	89	36-66 Gy	1.8-3 Gy
Liu 2004	44	39.6-60 Gy	1.8 Gy
Zheng 2004	54	36-60 Gy	2 Gy
Seong 2003	158	25-60 Gy	1.8 Gy
Li 2003	44	50.4 Gy	1.8 Gy
Park 2002	158	25.2-59.4 Gy	1.8 Gy
Guo 2004	76	30-50 Gy	1.8-2 Gy
Mornex 2006	25	66 Gy	2 Gy
Huang 2009	326	60 Gy	2-3 Gy
Kim 2005	59	30-54 Gy	2-3 Gy
Yoon 2012	412	21-60 Gy	2-5 Gy
Wang 2013	138	45-66	2 Gy

### Adroterapia

Prevede l'utilizzo di particelle elementari (protoni, ioni carbonio) caratterizzate da un profilo di dose diverso rispetto ai fotoni utilizzati in radioterapia convenzionale: il rilascio della dose massima nei tessuti si concentra alla fine del percorso della particella nei tessuti (nella regione del cosiddetto Picco di Bragg), con zero (protoni) o quasi zero (ioni carbonio) dose in uscita. Nella pratica clinica, l'efficacia biologica relativa (effetto biologico a parità di dose fisica rilasciata) è considerata da 1.1 (protoni) a 3 (ioni carbonio) volte superiore rispetto alla radioterapia convenzionale.

Al momento, l'utilizzo clinico di tecniche moderne di distribuzione della dose (active scanning con possibilità di modulazione della dose in ogni regione del volume bersaglio), più sensibili al movimento rispetto alle tecniche "storiche" (scattering), è riportato unicamente dall'esperienza iniziale del centro di Heidelberg (HIT)<sup>50</sup>.

Dall'analisi degli studi finora pubblicati<sup>51</sup> nel trattamento dell'HCC si può riassumere:

- Il numero dei pazienti trattati nei vari studi è superiore a 1000 (la maggior parte trattati con protonterapia)
- Il livello di evidenza degli studi è paragonabile agli studi di RT convenzionale (IIB)
- La popolazione dei pazienti trattata è eterogenea per stadio di malattia (BCLC 0-D)
- La dose equivalente in frazionamento convenzionale (EQD<sub>2</sub>) varia da 62.5 a 102 Gy
- Il controllo locale e a 5 anni si attesta attorno all'80-90%; la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno al 30%, con dati comparabili alla chirurgia negli stadi più favorevoli
- La tossicità riportata è contenuta ed interessa il tratto gastrointestinale e la funzionalità epatica.

## **Radioterapia Stereotassica Ablativa**

- Si rimanda al Capitolo dedicato

## **Terapie sistemiche**

- Il Sorafenib è la terapia sistemica standard per l'HCC (**Ia, A**)<sup>52</sup> 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**)<sup>52</sup>
- 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.<sup>53-55</sup>

## **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 la 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

## Metastasi epatiche

Il fegato è sede di metastasi nel 30-50% dei pazienti affetti da un tumore, in particolare per le 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 oculare<sup>1</sup>, ma anche rare forme tumorali, quali i tumori neuroendocrini<sup>2</sup> e gli adenocarcinomi dell'ovaio<sup>3</sup>.

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 casi<sup>6</sup>, trattamenti oncologici di "induzione" possono ricondurre alla reseccabilità chirurgica, con tassi di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibili 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.<sup>7,9,10</sup> La mortalità peri-operatoria da resezione epatica nei pazienti cirrotici è inferiore all'1%.<sup>4,7</sup> 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.<sup>6</sup>

## **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 chirurgiche<sup>13</sup> e profilo di tossicità contenuto.<sup>14</sup> 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 RFA un trattamento radicale. **(Ia, C)**

## **Alcoolizzazione percutanea**

Indicazione nelle localizzazioni tumorali difficilmente raggiungibili con la RFA.<sup>16</sup>

## **Chemioembolizzazione arteriosa (TACE)**

Trattamento dalla finalità essenzialmente palliativa, specialmente se utilizzata in monoterapia.<sup>17</sup>

## **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.<sup>18</sup> Non è una tecnica scevra da complicanze, che possono consistere in un peggioramento della funzionalità epatica, in tossicità polmonare e gastroenterica.<sup>19</sup>

## **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.

## **Radioterapia stereotassica ablativa (Stereotactic Ablative Radiotherapy – SABR)**

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. Evidenze recenti confermano, sia nel trattamento dell'HCC che delle metastasi epatiche da colon-retto, l'esistenza di un rapporto dose erogata-controllo locale già osservato in radioterapia con frazionamento convenzionale<sup>1,2</sup>. L'ampia variabilità dei risultati riportati in letteratura è dovuta all'eterogeneità nella selezione dei pazienti, nei volumi tumorali trattati, nelle schedule di frazionamento della dose e dose totale impiegati e precedenti trattamenti eseguiti. Un dato condiviso da tutti gli studi su SABR e metastasi epatiche è il bassissimo profilo di tossicità della metodica che la rende sicura e con elevata compliance da parte dei pazienti. Il profilo di tossicità nel trattamento dell'HCC è correlato alla funzionalità epatica pretrattamento (vedi oltre).

### **Indicazioni cliniche – SABR in HCC**

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.
5. Terapia "ponte" per pazienti in lista d'attesa per trapianto epatico non candidabili ad altri trattamenti loco-regionali.

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

Si segnala la recente apertura di uno studio randomizzato di fase III (RTOG 1112, NCT01730937) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia (end-point primario: sopravvivenza globale) dell'associazione SABR e Sorafenib nei pazienti CP A non candidabili a o in recidiva dopo altri trattamenti loco-regionali (TACE, RFA, chirurgia).

### **Criteri di elegibilità - SABR in HCC**

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



## **Indicazioni cliniche – SABR nelle metastasi epatiche**

1. Pazienti non candidabili 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.

## **Criteri di esigibilità - SABR nelle metastasi epatiche**

1. Paziente con diagnosi istopatologica 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  $\leq 3$  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 (HCC e Metastasi epatiche)**

### **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'uso 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 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 o RM diagnostica. E' dunque preferibile, al fine di facilitare le procedure di fusione, che nella TC per piano di cura e nella TC/RM diagnostica la posizione del paziente sia la stessa<sup>3</sup>.
- 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. In alternativa possono essere utilizzati come riferimento calcificazioni o clips chirurgiche.<sup>3</sup>

### 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 eseguire 4D-TC).
- 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:
  - a) Schedule di frazionamento

Non è stata individuata una schedula di frazionamento della dose ottimale.

Sia per il trattamento dell'HCC che delle metastasi esiste un rapporto dose erogata-controllo locale.

**HCC:** i pazienti con funzionalità epatica conservata (CP A) presentano generalmente una tossicità accettabile e possono essere sottoposti a schedule altamente ipofrazionate con intento radicale. Possibili schedule di frazionamento: 48 Gy/3 frazioni (Cardenes, 2010), 54 Gy/6 frazioni (Bujold 2013), 50 Gy/5 frazioni (RTOG 1112).

Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (CP B7) le schedule di frazionamento devono essere ridotte<sup>4</sup> ed è consigliato l'inserimento dei pazienti in studi prospettici. Possibili schedule di frazionamento: 36 Gy/3 frazioni, 40 Gy / 5 frazioni (Cardenes 2010).

Si consiglia di eseguire SABR nei pazienti con CP  $\geq$  B8 solo in caso di terapia ponte per pazienti in lista d'attesa per trapianto<sup>4</sup>.

**Metastasi epatiche:** I risultati di una pooled analysis condotta dalla Stanford University su SABR e metastasi epatiche da colon-retto correlano la probabilità di controllo locale ad 1 anno  $>$  90% con l'erogazione di un trattamento con una  $BED_{10} = 117$ .<sup>2</sup> Possibili schedule di frazionamento:  $\geq$ 48 Gy in 3 frazioni, 60 Gy in 5 frazioni.

**Lesioni in prossimità delle vie biliari:** dati di tossicità a carico delle vie biliari sono raramente riportati in letteratura. Lo studio RTOG 1112 suggerisce un limite di 50 Gy (Dmax in 5 frazioni), mentre una recente analisi su 50 pazienti suggerisce un frazionamento di 40 Gy in 5 frazioni per i pazienti con tumore a localizzazione centrale.<sup>5</sup>

Di seguito sono riportate le schedule di frazionamento utilizzate negli studi clinici più rilevanti.

### Studi SABR: Metastasi epatiche

	N° metastasi	N° pazienti	Schedula di frazionamento
Schefter 2005	18	18	36-66 Gy/3 frazioni
Hoyer, 2006	44	64	45 Gy/3 frazioni
Kavanagh, 2006	36	36	60 Gy/3 frazioni
Kats, 2007	174	69	30-55 Gy/7-20 frazioni
Rusthoven, 2009	63	47	60Gy/3frazioni
Lee, 2009	68	68	27-60 Gy/6 frazioni
Ambrosino, 2009	27	27	25-60 Gy/3 frazioni
Van der Pool, 2010	31	20	37.5 Gy/3 frazioni
Rule, 2011	37	27	30/50/60 Gy in 3-5 frazioni
Scorsetti, 2013	76	61	75 Gy/ 3 frazioni

### Studi SABR: HCC/Colangiocarcinoma (CC)

	HCC/CC	N° pazienti	Schedula di frazionamento
Tse, 2008	31 HCC; 10 CC	41	24-54 Gy/6 frazioni
Cardenes, 2010	25 HCC	17	36-48 Gy/3 frazioni
Andolino, 2011	71 HCC	60	30-48 Gy/3 frazioni
Bujold, 2013	+162 HCC	102	24-54Gy / 6 frazioni
Kwon 2010	27 monofocali, 15 multifocali (HCC)	42	30-39 Gy/ 3frazioni
Katz, 2010	21 HCC	18	50 Gy/ 5 frazioni (d. mediana)
Bae, 2013	HCC (n° lesioni nd)	35	30-60 Gy in 3-5 frazioni
Kim, 2012	16 HCC	21	50 Gy/ 5 frazioni
Son, 2010	HCC (n° lesioni nd)	36	30-39 Gy/ 3frazioni
Price, 2012	29 HCC	26	24-48 Gy/ 3-5 frazioni

### Studi SABR. HCC/CC/Metastasi epatiche

	HCC/CC/ME	N° 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
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
Goodman, 2009	7 HCC e CC; 19 ME	26	18-30 Gy /1 frazione
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 nel report 101 dell'AAPM

	(1 frazione)	(3 frazioni)	(5 frazioni)
<b>Organi Paralleli</b>	D. Max al volume critico (Gy)	D. Max al volume critico (Gy)	D. Max al volume critico (Gy)
Fegato sano (Fegato-CTV) Volume critico minimo: 700 cc Almeno 1000 cc di fegato sano	9,1	15	21
Reni (corteccia) Volume critico minimo: 200cc	8,4	14,4	17,5
<b>Organi seriali</b>			
	D. Max al volume critico (Gy)	D. Max al volume critico (Gy)	D. Max al volume critico (Gy)
Stomaco Volume critico massimo: <10cc	11,2	16,5	18
Grossi vasi Volume critico massimo <10cc	31	39	47
Duodeno Volume critico massimo <5cc Volume critico massimo <10cc	11,2 9	16,5 11,4	18 12,5
Digiuno Volume critico massimo <5cc	11,9	17,7	19,5
Colon Volume critico massimo <20cc	14,3	24	25
Ilo renale Volume critico massimo < 2/3 volume	10,6	18,6	23
Esofago Volume critico massimo <5cc	11,9	17,7	19,5
Midollo spinale Volume critico massimo <0,35cc	10	18	23
Cuore Volume critico massimo <15cc	16	24	32
Parete toracica Volume critico massimo <1cc	22	28,8	35
Cute Volume critico massimo <10cc	23	30	36,5

HCC	D media
Fegato-GTV	<13 Gy in 3 frazioni <18 Gy in 6 frazioni <6 Gy in 4-6 Gy a frazione se Child B $V_{D_{\geq 18 \text{ Gy}}} < 800 \text{ cc}$ , in 3 frazioni

## 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<sup>6</sup>
- Tecnica ad intensità modulata (campi statici, volumetrica, Tomoterapia)<sup>7</sup>
- Tecnica robotizzata (Cyber-knife).<sup>8</sup>

## 6. Verifica del trattamento

La verifica della corretta posizione dell'isocentro e della fase di delivery deve prevedere l'impiego di metodiche IGRT.<sup>3</sup>

## 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 o RM multiparametrica con mdc epatospecifico, viene effettuata 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 a 1 mese e successivamente 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  $\geq 3$ .

### **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 radio-frequency 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, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatol. Baltim. Md.* 2003;37:429–442.
40. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Baltim. Md.* 2013;57:2261–2273.
41. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010;33:41–52.
42. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatol. Baltim. Md.* 2013;58:2188–2197.
43. Anon. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Hepatobiliary Cancers Version 2.2012 available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site).
44. Jihye C, Jinsil S. Application of Radiotherapeutic Strategies in the BCLC-Defined Stages of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2012;1:216–225.
45. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23:8739–8747.
46. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:1331–1335.
47. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;54:150–155.
48. Meng M-B, Cui Y-L, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2009;92:184–194.
49. Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87:22–32.
50. Habermehl D, Herfarth K, Ganten T, et al. Carbon-Ion Therapy Applied in Raster Scanning Technique for Hepatocellular Carcinoma—First Results. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2012;84:S845.
51. Dionisi F, Widesott L, Lorentini S, et al. Is there a role for proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2014 111(1): 1-10.
52. 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.
53. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
54. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
55. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225

### **Metastasi epatiche**

- Almaghrabi MY, Supiot S, Paris F. Stereotactic Body Radiation Therapy for Abdominal Oligometastases: A biological and clinical review. *Radiation Oncology* 2012, 7:126.
- 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, Reeves 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.
- 5 <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- 6 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 Cirotchi 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.
- 20 Bageacu S, Kaczmarek D, Lacroix M et al. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007(33):590-96.
- 21 Morita T, Shibata T, Okuyama M et al. Microwave coagulation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Gan To Kag* 2004(31):695-99.
- 22 Illing RO, Kennedy JE, WU F et al. The safety and feasibility of extra-corporeal high-intensity focused ultra-sound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a western population. *Br J Cancer* 2005(93):890-95.
- 23 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.

24 Mendez Romero A, Høyer M: Radiation therapy for liver metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012, 6:97–102.

### **Radioterapia stereotassica ablativa (bibliografia e letture consigliate)**

1. Jang WI, Kim M-S, Bae SH, *et al.* High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2013;8:250.
2. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*. 2011;117:4060–4069.
3. Brock KK. Imaging and image-guided radiation therapy in liver cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2011;21:247–255.
4. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:e447–453.
5. Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, *et al.* Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2013;85:1006–1011.
6. Ogino R, Hosono M, Ishii K, *et al.* A dose-volume intercomparison of volumetric-modulated arc therapy, 3D static conformal, and rotational conformal techniques for portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma. *J. Radiat. Res.* 2013;54:697–705.
7. Baisden JM, Reish AG, Sheng K, *et al.* Dose as a function of liver volume and planning target volume in helical tomotherapy, intensity-modulated radiation therapy-based stereotactic body radiation therapy for hepatic metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66:620–625.
8. Dewas S, Bibault J-E, Mirabel X, *et al.* Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Radiat. Oncol.* 2012;7:166.

Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009 45:2947-2959.

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.

Mendez Romero A, Hoyer M: Radiation therapy for liver metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012, 6:97–102.

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.

Dawson LA. Overview: Where Does Radiation Therapy Fit in the Spectrum of Liver Cancer Local-Regional Therapies? *Semin Radiat Oncol* 2011, 21:241-246.

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.

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.

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.

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.

Lee IJ, Seong J. The optimal selection of radiotherapy treatment for hepatocellular carcinoma. *Gut and Liver* 2012, 6(2):139-148.

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/ Radiotherapie* 2011, 15: 43–48.

Ayadi M, Ginestet C, Gassa F et al. Linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy *Bull Cancer* 2010, 97(7):791791-806.

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.

Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS. Nonsurgical Options for Hepatocellular Carcinoma: Evolving Role of External Beam Radiotherapy. *Cancer Control* 2010,17(2):100-110.

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.

Takeda A, Oku Y, Sanuki N et al. Dose volume histogram analysis of focal liver reaction in follow-up multiphase CT following stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 104 (2012) 374–378.

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.

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.

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.

Kats AW, Chawla S, Qu Z et al. Stereotactic hypofractionated Radiation Therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 83(3):895-900.

Wang PM, Hsu WC, Chung NN et al. Radiotherapy with volumetric modulated arc therapy for hepatocellular carcinoma patients ineligible for surgery or ablative treatments. *Strahlentherapie und Onkologie* 2013, 189(4):301-307.

Bae SH, Kim MS, Cho CK et al. Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Korean Med Sci* 2013; 28:213-219.

Kim Y II, Park HC, Lim DH et al. Changes of the liver volume and the Child-Pugh score after high dose hypofractionated radiotherapy in patients with small hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 30(4):189-196.

Bijold A, Massey CA, Kim JJ et al. Sequential Phase I and II trials of stereotactic body Radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:1631-39.

Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87:22–32.

Culleton S, Jiang H, Haddad CR et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma *Radioth Onc* 2014 *epub ahead of print*.

